

## Resumen del libro

# La verdad sobre la industria farmacéutica

Cómo nos engañan y qué hacer al respecto

**The truth about the drug companies. How they deceive us and what to do about it.**

**Marcia Angell MD. Random House Trade Paperback, New York, 2004.**

Resumen realizado por **Ermengol Sempere Verdú**

(Médico de familia, coordinador del Grup del Medicament de la Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitaria y miembro del Grupo de Uso de Fármacos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria)

## **Índice**

Comentario del autor del resumen	2
1. Un coloso de 200.000 millones de dólares	3
2. La creación de un nuevo medicamento	5
3. ¿Cuánto dedica en realidad la industria farmacéutica a investigación y desarrollo?	6
4. ¿Cómo de innovadora es la industria farmacéutica?	7
5. Los “me-too drugs”. El principal negocio de la industria farmacéutica	8
6. ¿Cómo de buenos son los nuevos medicamentos?	10
7. Ventas agresivas,... cebos, sobornos	12
8. Haciendo pasar el marketing como educación	15
9. Haciendo pasar el marketing como investigación	17
10. El juego de las patentes. La ampliación de los monopolios	18
11. La compra de influencias	21
12. ¿Ha terminado la fiesta?	25
13. ¿Cómo salvar a la industria farmacéutica?	28
14. Epílogo. La saga de Vioxx® y los inhibidores de la COX	32
Anexo: Glosario de abreviaturas y términos en inglés	35

## **Comentario del autor del resumen**

Marcia Angell después de 17 años como editora de la revista the *New England Journal of Medicine*, decide ajustar cuentas con el Big Pharma (la gran industria farmacéutica), mediante la publicación de un libro, aún no traducido en nuestro país, en el cual desentraña los mecanismos que ésta utiliza para controlar el mercado farmacéutico, el poder de los políticos, las voluntades de los médicos, e incluso las opiniones de la población general.

Se trata de un libro de denuncia, en el que se analiza la situación actual del consumo de medicamentos de prescripción en los Estados Unidos de América (EUA), pero que puede extrapolarse a grandes rasgos a la situación de la mayoría de países occidentales, entre ellos el nuestro. No obstante, la autora no se limita a la crítica e incluye un interesante apartado final con toda una serie de propuestas de reformas normativas. Su lectura es recomendable para todos aquellos que creen que la IF tiene demasiado poder y demasiada influencia social, pero también para aquellos que estén interesados en conocer el peso que los factores económicos tienen en la prescripción de medicamentos. En el presente comentario se resume la introducción y el primer capítulo del libro en los que se trazan las líneas de investigación del libro.

Según la autora los grandes mitos de la gran industria farmacéutica (IF) son tres:

1. *Mantener los precios elevados de los medicamentos permite compensar los elevados costes dedicados a la investigación y desarrollo (I+D) de los nuevos medicamentos.* La autora demuestra que en realidad los costes de I+D son sólo una reducida parte del presupuesto de las compañías farmacéuticas, mucho menor que lo que dedica a comercialización y a administración.
2. *La industria farmacéutica es una gran innovadora.* Según la autora, la mayor parte de las investigaciones que han conducido al descubrimiento de medicamentos innovadores en los últimos años en los EUA se han realizado en el ámbito universitario y subvencionadas con fondos públicos. Sin embargo, demuestra que en realidad la mayoría de los productos comercializados en los últimos años no aportan ninguna ventaja terapéutica frente a los medicamentos más antiguos, los conocidos "me-too drugs".
3. *La IF es el modelo de la libre empresa americana.* La IF americana es libre de comercializar todos los "me-too drugs" que quiera y de marcar los precios que el mercado pueda soportar, pero es totalmente dependiente de los monopolios autorizados por el gobierno americano. Por otra parte, sólo la mitad de las diez mayores compañías farmacéuticas son americanas, el resto son europeas.

[A quienes no estén interesados en la lectura de todo el resumen se aconseja la lectura del primer capítulo, donde la autora resume las ideas fundamentales del libro]

## **1. Un coloso de 200.000 millones de dólares**

El libro empieza con la presentación de datos del coste de los medicamentos de prescripción en EUA, que ascienden a 200.000 millones de dólares al año, con un incremento interanual medio del orden del 12%, que es quizás el más elevado del mundo occidental, debido a que los precios de los medicamentos no están regulados y a que, amparados en la constitución americana, se rigen únicamente por las leyes del libre mercado. Ante este incremento de los costes muchas compañías de seguros médicos están introduciendo recortes en su financiación y el resultado es que cada vez más ciudadanos tienen que pagar una mayor proporción de la factura farmacéutica de su bolsillo, o simplemente no pueden pagárselos. Además, cada vez hay más estadounidenses que compran sus medicamentos a través de Internet o en farmacias de poblaciones de Canadá cercanas a la frontera.

Entre 1960 y 1980 las ventas de medicamentos de prescripción se mantuvieron estables en cuanto a su porcentaje del PIB, pero a partir de 1980 se han triplicado, lo cual ha conllevado que la IF se haya situado en el primer puesto de las actividades económicas más rentables. El mercado americano de medicamentos de prescripción se ha convertido actualmente en un auténtico coloso mundial, ya que él solo supone el 50% de todo el mercado mundial de medicamentos de prescripción, con un montante de 200.000 millones de dólares anuales.

Este incremento se relaciona con la aprobación a principios de los ochenta de dos leyes que impulsaron el descubrimiento y la comercialización de nuevos medicamentos, la ley Bayh-Dole y la ley Hatch-Waxman, que en la práctica han supuesto que la investigación básica en medicamentos se desplace de la IF a las universidades, pero financiada con fondos públicos, y que actualmente sea más fácil conseguir la extensión del período de protección de las patentes. La ley Bayh-Dole de 1980 permitía en concreto que las universidades patentaran los descubrimientos de investigación médica básica financiados con fondos públicos y que pudiesen llegar a vender los derechos exclusivos de desarrollo y comercialización a las empresas farmacéuticas. La Ley Hatch-Waxman de 1984 pretendía inicialmente fomentar el mercado de genéricos, pero en realidad acabó sirviendo para alargar la vida media de las patentes de los medicamentos de marca.

Desde la década de los ochenta, pero sobretodo a partir de los noventa, los beneficios de las empresas farmacéuticas se dispararon. En 1990 las diez primeras compañías farmacéuticas del mundo tenían unos beneficios del orden del 25% de las ventas. En 2001 las diez primeras compañías farmacéuticas incluidas entre las 500 mayores empresas americanas (*Fortune 500*) superaban en beneficios al resto de compañías, con un 18,5% de beneficios sobre las ventas, a distancia del 13,5% de beneficios de la banca, o del 3,3% de beneficio medio de las empresas del *Fortune 500*. El dato más espectacular es el resultado del año 2002, cuando los beneficios

conjuntos de estas 10 compañías farmacéuticas (35.900 millones de dólares), superaron a los de las 490 compañías restantes (33.700 millones de dólares).

Los gastos en I+D de la IF, a pesar de su elevado volumen, en realidad son inferiores a los beneficios. Para las 10 mayores compañías farmacéuticas americanas, el apartado I+D suponía el 11% de las ventas en 1990 y el 14% en 2000. Por el contrario, el apartado dedicado al marketing y administración (M+A) se ha mantenido constante en el 36% de las ventas desde 1990.

Por otra parte, el apartado M+A constituye una auténtica "caja negra" en la que se incluyen diferentes actividades como lo que la industria denomina "educación" (de médicos y de la población general), la publicidad y la promoción, los costes legales, y los generalmente desmesurados salarios de los ejecutivos. Por ejemplo, el antiguo presidente de Bristol-Myers Squibb, cobró en 2001 más de 74 millones de dólares, sin contar con otros 76 millones de dólares adicionales en opciones de compra de acciones. De forma similar, el presidente de Wyeth ingresó en el mismo año 40 millones de dólares, además de otros 40 millones en opciones de compra.

Aunque los beneficios de la IF siguen siendo muy elevados, comienzan a haber indicios de que ha entrado en una crisis que va a profundizarse en los próximos años. La crisis no es otra que la derivada de la falta de innovación, y como consecuencia inevitable, el aumento en la prescripción de genéricos y la reducción de ingresos. De hecho las patentes de muchos de los "blockbusters" de la IF (medicamentos que generan ventas por valor de más de mil millones de dólares al año) han empezado a caducar en los últimos años, como es el caso de Prozac®, del Claritine®, Glucophage, o Prilosec® (el omeprazol de AstraZeneca que llegó a alcanzar ventas superiores a los seis mil millones de dólares anuales), y parece que de momento no existen nuevos medicamentos de marca capaces de hacerse con la cuota de mercado que ocupaban sus antecesores.

El gran reto actual de la IF radica en sustituir los viejos medicamentos de marca por otros nuevos que sean realmente innovadores, reto que de momento no está siendo capaz de superar. Ejemplo de esta estrategia, o simplemente resultado de la falta de innovación, es que de los 78 principios activos (PA) autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) en 2002, sólo 17 eran nuevas moléculas, y únicamente 7 (8,9% del total) fueron clasificadas por la propia FDA como una auténtica mejora respecto a anteriores. El resto de los PA aprobados ese año (91,1%) fueron variaciones de medicamentos antiguos o medicamentos que no aportaban ningún beneficio, en definitiva "me-too-drug". Estos nuevos medicamentos no suponen ningún avance real, pero se lanzan al mercado como si realmente así fuera, con la intención de persuadir a los médicos y a la población general de sus supuestas ventajas y así desplazar la prescripción de los antiguos por estos nuevos, con la única finalidad de intentar mantener sus elevados ingresos.

Con este fin, la gran IF utiliza otras múltiples estrategias como entablar todo tipo de litigios para evitar la regulación de los precios, extender la duración de las patentes y con ello el monopolio de los medicamentos más vendidos. Otras actividades de finalidad parecida es confabularse con las empresas productoras de genéricos para seguir controlando los precios, encubrir las pruebas de la eficacia real de los medicamentos, fomentar el pago en especie a los médicos, promover indicaciones no autorizadas, como en el caso de Neurontin®, aumentar la publicidad directa al consumidor, y dedicar más dinero a financiar “loobys” de presión y campañas políticas.

En definitiva, según la autora, la IF ha dejado de ser un motor de innovación, y ha pasado a convertirse en una vasta maquinaria de mercadotecnia.

## **2. La creación de un nuevo medicamento**

### **La investigación básica y los ensayos clínicos**

Según la IF, sólo una molécula de cada 5.000 candidatas acaba finalmente comercializándose, una de cada 1.000 sobreviven a los ensayos preclínicos y una de cada cinco llegan hasta los ensayos clínicos. Sin embargo, la mayoría de los nuevos medicamentos que han supuesto un avance se han desarrollado en los laboratorios universitarios financiados con fondos públicos. Por el contrario, el coste del desarrollo de la mayoría de los ensayos clínicos (EC) corre a cargo de la IF. La realización de EC está resultando una actividad cada vez más difícil, ya que debido a la gran competencia comercial entre las diferentes CF, el número de los mismos que actualmente se realizan es excesivo. Así, en 2001 sólo en los EUA se estaban realizando 80.000, que implicaban a 2,3 millones de americanos. Sin embargo, la mayoría de estos EC no se llevan a cabo directamente por la IF, sino por unas empresas independientes “subcontratadas”, las CORs (“Contract reserarch organizations”), de las cuales existen un millar de ellas operando en todo el mundo, con unos ingresos procedentes de sus clientes de las IF de 7.000 millones de dólares. Los médicos que colaboran con estas empresas, lo hacen a título individual, reciben una media de 7.000 dólares en 2001 por cada paciente captado para participar en un EC, mientras que los pacientes incluidos reciben de unos cientos a unos cuantos miles de dólares. Por el contrario, el peso de la participación de las instituciones públicas en la realización de EC es muy escasa, de hecho sólo el 10% de los EC realizados en los últimos años han sido financiados directamente por la administración sanitaria de los EUA (el National Institute of Healt: NIH), sobretodo en centros académicos.

### **La revisión de los prospectos de los medicamentos**

LA FDA disponía de 9.000 personas en plantilla en 2001, pero los medios de que dispone para realizar la revisión de multitud de prospectos y de anuncios publicitarios de medicamentos son

en realidad escasos. En 2001 la agencia destinaba únicamente 30 personas a revisar 34.000 anuncios publicitarios.

La autorización de la comercialización de un medicamento no ha necesitado siempre que la empresa fabricante demostrase que el medicamento era efectivo y seguro. De hecho la FDA no exigió hasta 1938 la demostración de la seguridad de un producto antes de autorización de su comercialización. En 1951 se obligó a que las empresas solicitantes declarasen la indicación de sus productos. Y no fue hasta 1961 en que comenzó a obligarse a que además de seguros se demostrará la efectividad de los nuevos medicamentos.

El tiempo medio desde que un medicamento inicia las pruebas preclínicas hasta que se comercializa es de unos 6-7 años y el tiempo medio que transcurre hasta que la FDA lo aprueba o rechaza es de 16 meses. Este tiempo siempre fue considerado excesivo por la IF, la cual en la década de los noventa consiguió, a través de la presión sobre los políticos y los medios de comunicación afines, que la FDA acelerase el tiempo medio de revisión de sus expediente, pasando de la agencia más lenta a la más rápida en tramitar expedientes del mundo desarrollado.

### **3. ¿Cuánto dedica en realidad la IF a investigación y desarrollo?**

Según datos de la propia IF, conseguir que un nuevo medicamento llegue al mercado costaba en 2001 unos 802 millones de dólares, lo cual por sí mismo justificaría los elevados precios de los nuevos medicamentos. Cifra que parece excesiva, ya que si se divide la cantidad que la IF declara al año en I+D y se divide por el número de nuevos medicamentos comercializados en un año, la cifra resulta mucho menor, del orden de los 100 millones de dólares tras impuestos. Por tanto, ¿dónde están los restantes millones?, seguramente en otras actividades. La realidad es que en el apartado de I+D se incluyen aspectos que poco tienen que ver con la investigación:

- Realización de ensayos clínicos de fase IV, que cada vez ocupan un mayor porcentaje, cuya única utilidad reside, por lo general, en promocionar medicamentos.
- En la investigación y desarrollo de unos pocos medicamentos. De los 78 nuevos medicamentos aprobados por la FDA en 2002, sólo 17 fueron considerados como "nuevas entidades moleculares". Y de estas, sólo un reducido número fueron desarrolladas enteramente por la IF, ya que la mayoría lo fueron por las universidades o por empresas de biotecnología. Quizás este reducido número de medicamentos sí que tenga un coste de desarrollo mucho mayor.
- En el descuento de los denominados costes de oportunidad.
- En las deducciones fiscales. La cifra de 802 millones no incluye las importantes deducciones fiscales que se reciben por la investigación. Una fuente importante de deducción fiscal es la investigación en "medicamentos huérfanos", en teoría aplicable

sólo a enfermedades poco frecuentes, pero que en ocasiones se ha aplicado a medicamentos altamente prescritos, como ha sido el caso de Retrovir®.

Pero en realidad el incremento de los costes de comercialización de los nuevos medicamentos experimentado durante las últimas décadas es todo un ejemplo de ineficiencia, ya que cada año el número de medicamentos que entra en el mercado es menor. En todo caso conviene tener presente que en 2002 los beneficios sobre las ventas de las 10 mayores empresas farmacéuticas americanas (17%) superaron al apartado dedicado a investigación y desarrollo (14%), sin embargo los costes de marketing y comercialización fueron mucho más elevados, del orden del 31%. A la vista de los elevados beneficios obtenidos es poco creíble la afirmación de que los elevados precios de los nuevos medicamentos son necesarios para financiar el apartado en I+D. Hay que tener en cuenta que la IF está muy interesada en mantener un alto margen de beneficios con la finalidad de atraer a los accionistas, pero también porque los directivos de las grandes IF cobran una parte importante de sus sueldos en forma de "opciones de compra de acciones". En 2001 se estimaba que el valor de las opciones de compra de los altos ejecutivos de las diez mayores compañías farmacéuticas americanas ascendía a 52 millones de dólares de media.

En definitiva el precio de los medicamentos no está determinado por el coste en I+D sino por el valor que los médicos, los pacientes y los gestores le adjudican.

#### **4. ¿Cómo de innovadora es la industria farmacéutica?**

Cuando la FDA recibe una solicitud para aprobar un nuevo medicamento, primero determina si se trata de una nueva molécula ("nueva entidad molecular") o no y después si aporta alguna ventaja sobre otras ya existentes en el mercado. En este último caso, la FDA le dispensa una mayor atención ("priority review"), frente al resto ("standard review"). Sin embargo, no todas las nuevas entidades moleculares requieren una revisión prioritaria, del mismo modo que no todos los medicamentos que requieren una revisión prioritaria son nuevas entidades moleculares.

Entre 1998 y 2002 se aprobaron 415 nuevos medicamentos, a una media de 83 por año. De estos, 133 (32%) se trataba de nuevas entidades moleculares. El resto (68%) eran variaciones de medicamentos anteriores. De estas 133, sólo 58 recibieron un tratamiento de revisión prioritaria, es decir una media de 12 medicamentos innovadores por año, el 14% de total. Estos datos denotan una auténtica crisis innovadora que se ha agravado en los últimos años, con sólo 7 medicamentos innovadores en 2001 y en 2002.

Pero el auténtico escándalo es que la mayor parte de estos medicamentos innovadores suele proceder de investigación financiada con fondos públicos, en general realizadas en el ambiente universitario o en empresas de biotecnología, en aplicación de la ya mencionada ley Bayh-Dole



de 1980 que permitía que las universidades patentaran los descubrimientos de investigación médica básica financiados con fondos públicos y que pudiesen llegar a vender los derechos exclusivos de desarrollo y comercialización a las empresas farmacéuticas. A cambio, éstas pagan a las universidades en concepto de royalties una cantidad fija que suele ser un porcentaje fijo sobre las ventas. El resultado ha sido muy beneficioso para la IF, ya que según informes independientes, en 15 de los 21 medicamentos más efectivos aprobados entre 1965 y 1992 la investigación se financió con fondos públicos y en 45 de los 50 aprobados durante 1992 y 1997.

Este ha sido el caso de Taxol®, Epogen®, o Gleevec®. Taxol® (paclitaxel), utilizado en el cáncer de mama, ovario y pulmón, ha sido el mayor éxito de ventas de la historia en terapia antineoplásica. Epogen® (eritropoyetina), es una sustancia biológica utilizada para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Gleevec® (imatinib), medicamento para el tratamiento de un raro tipo de leucemia, la mieloide crónica, es propiedad de Novartis, pero su uso en humanos se desarrolló con fondos públicos en centros universitarios.

A pesar de esta financiación pública, los precios de estos medicamentos aún son muy elevados. Así, el tratamiento con Taxol® tiene un coste de entre 10.000 y 20.000 dólares al año, veinte veces superior a los costes de fabricación. Gleevec® cuesta 27.000 dólares al año. El caso más reciente de Fuzeon® es similar. Se trata de un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento del HIV/SIDA que también fue descubierto en una universidad pública y a pesar de lo cual tiene un coste de 20.000 dólares al año, el triple que la mayoría de medicamentos para el HIV/SIDA.

Los precios desorbitados de estos nuevos medicamentos no parecen preocupar demasiado a la sociedad, ni siquiera a las propias universidades que los han desarrollado, especialmente porque éstas ingresan importantes cantidades de dinero en concepto de royalties.

En conclusión, la IF no es tan innovadora como afirma, se apoya de una forma notable en la investigación financiada con fondos públicos (colaboración que por otra parte ha demostrado ser productiva), pero sobrecarga en exceso el precio de los medicamentos que comercializa.

## **5. Los “me-too drugs”. El principal negocio de la industria farmacéutica**

Como ya se ha referido en el capítulo 4, el 77% de los nuevos medicamentos comercializados entre 1998 y 2002 en los EUA eran medicamentos “me-too”. ¿Cómo se explica que la administración permita que se comercialicen tantos medicamentos innecesarios? La pregunta se contesta fácilmente, ya que para comercializar un nuevo medicamento sólo se necesita demostrar que éste sea más efectivo que no dar nada (es decir placebo), no que sea más efectivo que el mejor tratamiento disponible en el momento (estudios “head-to head”).

La estrategia de comercialización de los “me-too-drug” deriva, por una parte de la necesidad del propio laboratorio fabricante de comercializar una alternativa para un medicamento cuya patente está a punto de expirar, pero también por el deseo de la competencia de hacerse con una parte de la cuota de mercado de un determinado medicamento.

El caso de Prilosec® (omeprazol) de AstraZeneca es ilustrativo, ya que en 2001, cuando su patente iba a caducar, era el medicamento más vendido del mundo, un auténtico “blockbuster” de 6.000 millones de dólares anuales. Para tratar de compensar las pérdidas derivadas de la aparición de genéricos, el propio laboratorio comercializó Nexium® (esomeprazol), que en realidad no es más que la mitad de Prilosec®, ya que en su composición se eliminó el isómero inactivo de la molécula original. Se realizaron unos cuantos estudios comparando Nexium® con placebo, otros pocos estudios comparándolo con omeprazol, pero no a dosis equivalentes, se lanzó al mercado prácticamente al mismo precio que Prilosec®, se realizó a lo largo de 2001 una campaña intensiva de publicidad por valor 500 millones de dólares, incluso en los periódicos y se suprimió la publicidad de Prilosec®, que finalmente dejó de ser un medicamento de prescripción, para convertirse en medicamento de mostrador. Toda esta estrategia finalmente obtuvo resultado.

El caso de Clarinex® (desloratadina) de Schering-Plough’s es similar. Este medicamento no es más que el metabolito activo de Claritin® (loratadina), “blockbuster” del mismo laboratorio que generaba en 2001 una venta de 2.700 millones de dólares, cuya patente iba a caducar en 2002. Este caso es más curioso aún, ya que resulta que el propio laboratorio fabricante había patentado en 1987 el principio activo de Clarinex®, pero no solicitó su aprobación por la FDA hasta 2001. Para mantener los ingresos, el laboratorio fabricante, consciente de que no suponía avance alguno, lo comercializó a un precio ligeramente inferior al de su antecesor. Esta estrategia también obtuvo resultado.

No obstante la mayoría de medicamentos “me-too-drug” son comercializados por las compañías competidoras para introducirse en un mercado lucrativo. Ejemplos son las estatinas, los ISRS o los IECA. Sin embargo, ya que no se suelen comparar unos medicamentos con otros, las supuestas ventajas de un principio activo sobre otro del mismo grupo terapéutico son inexistentes o como mucho dependen de la dosis administrada.

A la vista de esta situación, da la impresión de que la IF ha dejado de promocionar medicamentos para tratar enfermedades, como hacía antaño, para dedicarse a promover enfermedades para vender sus productos.

La IF justifica la existencia de un amplio mercado de “me-too-drugs” con dos argumentos. El primero es que la competencia hará disminuir los precios. Sin embargo la realidad demuestra que los precios de los medicamentos comercializados sólo disminuyen cuando su patente caduca. El segundo argumento es que es necesario que haya muchos medicamentos comercializados de un mismo grupo terapéutico, para que en caso de que uno no funcione se pueda administrar otro similar. Sin embargo, esta afirmación es sólo una hipótesis no

demostrada, ya que tal y como ha sido comentado más arriba, no se suelen realizar estudios comparativos entre medicamentos similares.

Por último, se puede afirmar que, entre tanta abundancia de medicamentos similares, existe, incluso en los EUA, un desabastecimiento de medicamentos esenciales. En concreto, en 2001 hubo desabastecimiento de anestésicos, anticoagulantes, antídotos, vacunas, etc... Quizás el peor caso de desabastecimiento fue el acaecido en 2000 con la vacuna triple vírica, que obligó a que la administración sanitaria modificase el calendario vacunal y aconsejase suprimir dos de las cinco dosis requeridas.

A pesar de toda esta realidad, se siguen prescribiendo de forma intensiva medicamentos caros que no aportan ninguna ventaja. Sin duda la FDA y la profesión médica no ejercen la autoridad que tienen en esta materia y el motivo no es otro que, como veremos en próximos capítulos, su excesiva dependencia de la IF.

## **6. ¿Cómo de buenos son los nuevos medicamentos?**

El estudio HALLAT publicado en la revista *JAMA* en 2002 es quizá el mejor ejemplo de que los nuevos medicamentos no siempre son mejores que los antiguos. Diseñado y financiado fundamentalmente por la administración sanitaria americana, aunque con ayuda de Pfizer, en este gran estudio (con 42.000 pacientes participantes) se demostró que los diuréticos eran el medicamento de primera elección en el tratamiento de la HTA, más eficaces que los IECA, los antagonistas del calcio y que los alfabloqueantes. Sin embargo, el peso de los diuréticos en el tratamiento de la HTA no ha hecho sino disminuir tras el desembarco de los antagonistas del calcio y los IECA, pasando de un 56% en 1982 a un 27% en tan solo diez años. Las diferencias de coste entre los diuréticos y el resto de grupos son enormes. En 2001 el coste de un tratamiento con diuréticos era de unos 37 dólares al año, frente a los 715 dólares de Norvasc®, o a los 230 dólares de un IECA genérico.

Estudios como el HALLAT no son frecuentes y quizás tampoco haya supuesto la última palabra en el tratamiento de elección de la hipertensión, pero son una clara señal de alerta de que los nuevos medicamentos no son tan "milagrosos" como la IF quisiera hacer creer. En realidad, este tipo de estudios no interesan a la IF, que prefiere los EC en los que se compara su molécula frente a un placebo. De hecho, la mayoría de los EC son financiados por las propias empresas fabricantes, que en los últimos años han empezado a aumentar el control sobre el diseño y la publicación de los mismos.

En 1990 el 80% de los EC financiados por la IF se realizaban en instituciones académicas, a principios de 2000 eran ya sólo del 40%. Actualmente, la mayoría de los EC los realizan por encargo empresas privadas ("CORs") que disponen de una red de médicos clínicos colaboradores. El resultado es que ni estas empresas privadas ni los médicos colaboradores tienen ningún control sobre los datos de los EC que realizan.

Pero a pesar de esta subordinación, las instituciones universitarias obtienen grandes beneficios económicos por sus acuerdos de colaboración con la IF en virtud de la aplicación de la ley Bayh-Dole de 1980 y por su "labor de consultoría" para la propia IF. Por ejemplo, el jefe del Departamento de Psiquiatría del Brown University Medical School recibió en el año 1998 500.000 dólares en concepto de asesoramiento. Con este tipo de "relaciones de colaboración", la IF no sólo controla los datos de los EC que financia, sino también el corazón y las mentes de los investigadores que colaboran con ella.

Pero la dependencia del mundo académico no acaba ahí. A partir de 1995 los investigadores del Instituto Nacional de Salud americano (NIH) pudieron recibir honorarios en metálico y opciones de compra de acciones por actividades de consultoría procedentes de empresas farmacéuticas con las cuales habían desarrollado acuerdos de colaboración. La lista de reputados miembros del NIH que han recibido importantes cantidades de la IF en concepto de consultoría es larga: el director del Instituto de la Artritis, Diabetes, Digestivo, Urología, e Instituto de Investigación del Genoma. En particular el director del laboratorio de Inmunología del NIH, cuyo salario era de 179.000 dólares en 2003, recibió a lo largo de 11 años de ejercicio 1,4 millones de dólares en concepto de asesoría y opciones de compra de acciones por valor de 865.000 dólares.

Es imposible conocer hasta que punto estos vínculos económicos condicionan las opiniones de los expertos del NIH, pero en todo caso son motivo de preocupación, sobretodo teniendo en cuenta que el NIH no obliga a sus investigadores a realizar una declaración de sus ingresos económicos. El resultado es que en 2003, el 93% de los 2259 más destacados científicos de la agencia no declararon los ingresos que recibían de actividades ajenas a la propia agencia.

Otra cuestión sensible es la publicación de los ensayos clínicos (EC). No es de extrañar que los EC publicados que son financiados por la IF puedan contener multitud de sesgos, de hecho, sus resultados tienen cuatro veces más probabilidades de favorecer el producto del laboratorio fabricante, que cuando el EC es financiado por el NIH. La variedad de sesgos que se pueden introducir es muy variada, desde una selección muy restrictiva de los candidatos a incluir en el estudio, hasta publicar únicamente la parte de los resultados que les resulten más favorable (como fue el caso de Celebrex®, en el cual se publicaron en la revista *JAMA* sólo los resultados favorables de los primeros seis meses del estudio y no el estudio completo de doce meses de duración que no demostraba ninguna ventaja de Celebrex® frente a los AINE clásicos en cuanto a la aparición de efectos secundarios gastrointestinales).

Sin lugar a dudas, la forma más expeditiva de introducir sesgos en la publicación de EC es la simple eliminación de los EC con resultados negativos. El caso de Remune®, es ilustrativo. Inmune Response Corporation es una empresa de biotecnología que firmó en 1996 un convenio con la Universidad de California para realizar un EC con este nuevo medicamento para el tratamiento del HIV/SIDA, que después de tres años de estudio se comprobó que era infeccioso.

La empresa que financiaba el estudio intentó que no se publicara o al menos que se publicará sólo la parte de los resultados que IA beneficiaban, pero el equipo investigador finalmente publicó los resultados completos que eran negativos, lo cual ocasionó un largo litigio en el cual la compañía reclamaba a la universidad una suma multimillonaria por los daños ocasionados a sus intereses. La compañía finalmente perdió el pleito porque las condiciones del convenio firmado entre la Universidad de California y la universidad daban libertad a los investigadores universitarios para publicar los resultados. Actualmente los convenios firmados con las empresas farmacéuticas son cada vez más restrictivos y probablemente este EC no se hubiese publicado.

La ocultación de ensayos con resultados negativos es un grave problema, ya que la aprobación de los nuevos medicamentos se basa únicamente en los datos publicados que suelen ser siempre favorables al laboratorio fabricante. El caso de los ISRS, un grupo de medicamentos del cual se acepta unánimemente su eficacia, es ilustrativo. En 2002 un grupo de autores revisaron todos los EC de los seis ISRS más utilizados que fueron remitidos entre 1987 y 1999 a la FDA para su aprobación. Al incluir tanto los EC publicados como los no publicados, sólo hubo una diferencia global de dos puntos sobre un total de 62 puntos de la Escala de Depresión de Hamilton entre el grupo tratado con cualquiera de los seis IRSS y el placebo, diferencia significativa pero clínicamente irrelevante.

Sin caer en el nihilismo y aceptando que existen y que se siguen descubriendo nuevos medicamentos innovadores, la realidad es que la mayoría de los nuevos medicamentos que actualmente se comercializan, la mayoría "me-too-drugs" no aportan ningún beneficio adicional.

## **7. Ventas agresivas.... cebos, sobornos**

En 2001 las compañías farmacéuticas entregaron a los médicos muestras de medicamentos por valor de 11.000 millones de dólares, sobretodo nuevos y caros medicamentos "me-too". Estas muestras se denominan "gratuitas", pero en realidad no lo son ni para el médico ni para el paciente, ya que el coste del "regalo" va incluido en el precio final del producto.

Durante ese mismo año 88.000 visitantes médicos (VM) americanos entablaron contacto con los médicos. La IF afirma gastar 5.500 millones de dólares en esta actividad, cantidad que parece baja, ya que con un sencillo cálculo el coste total real de los sueldos de los visitantes asciende a 62.500 millones de dólares (5.500 millones dividido por 88.000 visitantes).

Las posibilidades de promoción de medicamentos por parte de la IF son muchas y de lo más variadas, por ejemplo a través de los grandes acontecimientos deportivos. En el caso del Levitra® Glaxo firmó un acuerdo de promoción con la Liga Nacional de Fútbol Americano ("National Football League") por un valor de 20 millones de dólares para que el producto apareciese en los estadios de fútbol americano. A su vez, Pfizer para promocionar Viagra® firmó un contrato de promoción con el famoso jugador de baloncesto Rafael Palmeiro y financió

un coche de carreras. Eli Lilly's incluyó el logotipo de Cialis® (su medicamento para la impotencia) en un barco de la Copa América.

Otra modalidad de promoción es pagar a celebridades para que en sus entrevistas en la televisión hablen sobre la enfermedades y tratamientos que toman, como ha sido el caso de Lauren Bacall que recibió dinero por citar en una tertulia televisiva la degeneración macular de un familiar suyo y recomendar abiertamente el uso de Visudye® de Novartis.

La cantidad de dinero que la IF destina a la comercialización de sus productos es tan grande que se la hace difícil declararlo públicamente, por ello intenta disimularlo dentro de otros apartados, sobre todo en el de la supuesta "educación". Según sus propios datos, la IF en 2001 destinó el 35% de sus ingresos a M+A, porcentaje mayor que el destinado a costes de producción y mucho mayor que los de I+D. En general es difícil diferenciar cuánto se destina a marketing y cuánto a administración. Pero algunos datos permiten deducir que la mayor parte de dedica a marketing, p.e., en 2001 Novartis declaró un 36% del total de ingresos a marketing y sólo el 5% a administración. De forma similar, en el año 2000, el 35% de los empleados de las compañías farmacéuticas se dedicaban a marketing y el 5% a administración. En el capítulo de administración se incluyen: los enormes salarios y otros ingresos de los altos ejecutivos de las compañías farmacéuticas, los costes contables, los financieros, los recursos humanos y los también enormes costes legales.

En cuanto al apartado de marketing, en 2001 según los datos de la asociación de compañías farmacéuticas americanas se dedicó a este fin 19.100 millones de dólares, que se distribuyeron de la siguiente forma: a) 2.700 millones a publicidad directa al consumidor (PDC) (14,1%) b) 5.500 millones a la visita médica (28,8%), c) 10.500 millones a la entrega de muestras gratuitas a los médicos (55%) y d) 380 millones a la publicidad en las revistas médicas (2%).

En realidad la cantidad dedicada a marketing durante el año 2001 fue mucho mayor que la que declarada por la propia IF y fue cercana a los 54.000 millones de dólares (el 30% del total de 179.000 millones de ingresos declarados por la propia IF). Por tanto, ¿dónde fue a parar la suma restante (35.000 millones de dólares)? Parece ser que al apartado de "encuentros educativos" dirigidos a médicos, que la propia industria no considera educación.

### ***La publicidad directa al consumidor***

El apartado de PDC, aunque no supone un elevado porcentaje del apartado de M+A, ha ido en aumento en los últimos años, multiplicándose por tres entre 1997 y 2001. Ha sido especialmente importante el incremento dedicado a TV, que ha pasado del 25% al 64% del total dedicado a PDC, y se debió a que en 1997 la FDA cambió las reglas de emisión de publicidad, de tal modo que la empresa anunciante de un determinado medicamento ya no estaba obligada a informar de todos los riesgos que podía comportar su toma, sino sólo de los más importantes.

LA IF argumenta que la PDC permitirá aumentar el tratamiento de problemas y enfermedades no reconocidas por los pacientes. Pero no nos debemos de engañar, el efecto real de la PDC es persuadir a la población para que consulte a su médico por una amplia variedad de síntomas menores o no reconocidos, en definitiva medicalizar a la sociedad.

### ***La publicidad dirigida a los médicos***

En 2001 la IF empleaba en EUA a una legión de 88.000 visitantes médicos, a razón de uno por cada 4-5 médicos en ejercicio. En general se trata de profesionales jóvenes y atractivos que se dedican a gratificar a los médicos con toda una serie de regalos y deferencias. Su estrategia se ha definido como la "triple F": "food, flattery, friendship", (comida, halagos y amistad). El resultado suele ser especialmente eficaz, especialmente en los nuevos médicos en quienes genera un sentimiento de deuda de por vida.

Otra modalidad de visita médica es lo que se denomina "preceptopship", en la cual el laboratorio paga varios cientos de dólares por permitir que un VM acompañe al médico mientras visita a sus pacientes, con la finalidad de "recoger información útil".

El control de la prescripción de los médicos ha aumentado con la creación de las "compañías de seguimiento de la prescripción" que compran información de las cadenas de farmacias y la revenden a los laboratorios para su uso por los VM.

Además los sobornos a los médicos no son infrecuentes. El caso de Lupron® es todo un ejemplo. Este medicamento, comercializado en 1990 por la empresa TAP Pharmaceuticals para el tratamiento del cáncer de próstata. En EUA suele ser administrado en las consultas de los médicos de forma periódica, que en el 80% de los casos a cargo del sistema público Medicare. En 1996 le apareció un competidor, Zoladex® de AstraZeneca. Para intentar mantener la fidelidad de los médicos el fabricante de Lupron® comenzó a venderles el producto a un precio falso (los médicos lo adquirirían a 350\$ cada tratamiento pero la empresa extendía una factura por un valor de 500\$, que era la cantidad Medicare reembolsaba a los médicos). Además intentó sobornar a un director de farmacia de una HMO de Massachusetts con una "beca de formación" de entre 25.000 y 65.000\$ a cambio de que se mantuviese el producto en el petitorio de la HMO. El laboratorio fue denunciado por el propio director y tuvo que aceptar una multa por fraude por valor de 875 millones de dólares. A su vez, AstraZeneca, la compañía fabricante de Zoladex®, el competidor de Lupron®, aceptó una multa también por fraude por valor de 355 millones de dólares.

Estos y otros escándalos motivaron que la propia "American Academy Association" aprobara unas directrices para intentar regular las donaciones y regalos de la IF a los médicos, según las cuales quedó establecido que no podrían superar los 100\$ de valor y que tenían que ser relevantes para la atención al paciente (como p.e. libros). Sin embargo no se estableció la frecuencia con la que los regalos podían ser ofrecidos o aceptados.

La pregunta que suscita todo este derroche de medios y técnicas fraudulentas es por qué la IF farmacéutica recurre a ellas. La contestación es clara, la mayoría de los nuevos productos no

son innovadores y cuesta venderlos. Los productos realmente innovadores como Gleevec® se venden solos.

## **8. Haciendo pasar el marketing como educación**

Nunca se debería confiar en la imparcialidad de la evaluación que las empresas fabricantes realizan de sus propios productos. Sin embargo la IF afirma que es imparcial en su actividad educativa dirigida a la profesión médica y al público sobre los productos que vende y de las enfermedades relacionadas, a pesar de que el presupuesto destinado a esta actividad proviene del apartado de marketing.

### ***La "educación" de los médicos***

Aunque sin una seguridad absoluta, como ya se ha comentado antes, lo más probable es que los 35.000 millones de dólares "perdidos" del apartado M+D se dediquen a actividades de promoción dirigidas a los médicos.

Es ilegal que la IF promocioe medicamentos para indicaciones distintas a las autorizadas por la FDA. Aunque esta limitación no afecta a los médicos, la buena práctica debiera de excluirlo salvo en circunstancias excepcionales. Sin embargo, algunas compañías farmacéuticas intentan persuadir a los médicos acerca de indicaciones no autorizadas, con el fin de aumentar las ventas de sus productos. También es ilegal ofrecer a los médicos recompensas en especie (en otras palabras sobornos) para que prescriban un determinado medicamento.

Por fortuna para la IF, la demanda de formación continuada por parte de los médicos es enorme, sobretodo porque es una necesidad para poder mantener sus contratos de trabajo.

En 2001 la IF pagó el 60% de la formación médica continuada en los EUA. Anteriormente lo hacía a través de subvenciones a las organizaciones profesionales, pero actualmente suele contratar empresas privadas de educación y comunicación ("MECC") acreditadas oficialmente para la formación continuada que se encargan de toda la organización de los cursos, incluida la contratación de los ponentes. La causa de esta acreditación radica en que el 50% de los miembros del organismo encargado de la acreditación de actividades de formación continuada en los EUA procede directamente de la IF o de estas empresas privadas de educación y comunicación.

¿Qué se puede decir de las presentaciones de productos de la IF o de temas relacionados con una comida o una actividad lúdica incluida? ¿Alguien duda que en realidad no sea más que el pago a los médicos por escuchar la promoción de un producto?

La IF tiene en cuenta para este tipo de eventos especialmente a los "líderes de opinión" con una gran capacidad de influencia para este tipo de eventos.

Por otra parte los congresos médicos tienen una dependencia cada vez es mayor, sino total, de la IF, con la gran proliferación de "simposiums satélites", comidas ("free lunch") y los habitualmente lujosos escenarios en donde se suelen desarrollar.



Esta dependencia plantea la cuestión del valor real de la mayoría de estos congresos y simposiums, cuánto estarían dispuestos a pagar los médicos por ellos y de cuánto estarían dispuestos a pagar por las “distracciones” que en ellos se le suelen ofrecer. En realidad los médicos deberían pagar el valor exacto de estos congresos y simposium. Con ello se conseguiría una formación continuada de dimensiones más modestas, pero también mucho más seria. Al permitir que la IF pague la factura del carnaval en el que se han convertido gran parte de estos acontecimientos los médicos están traspasando directamente los costes a quien finalmente paga los medicamentos.

Muchos médicos defienden esta dependencia de la IF para su “formación continuada”, porque han llegado a creer que los frecuentes viajes y distracciones que disfrutan son una parte inseparable de su estatus profesional. Incluso muchos se sienten indignados ante la mínima mención de que pueden verse influidos en su prescripción a consecuencia de esta estrecha relación con la IF. Sin embargo, hay que reconocer que está relación debe influir notablemente, porque de lo contrario, ¿por qué gastaría tanto dinero la IF en estas actividades?

Incluso en el caso de las “becas de investigación” que la IF ofrece a los médicos, muchas de ellas sin aparente contrapartida, cuesta creer que no deban de ejercer una importante influencia en la prescripción de los médicos que las reciben, al margen de que la administración sanitaria americana en 2003 dictaminase que eran lícitas.

### ***La “educación de los pacientes”***

En 2001 la compañía *General Electric* con la financiación de Big Pharma creó el canal de televisión “The Patient Chanel” que mostraba programas de medicina intercalado con publicidad de medicamentos en las salas de espera y habitaciones de hospitales. En el plazo de un año, más de ochocientos hospitales americanos estaban conectados a este canal que emitía sin interrupción durante veinticuatro horas, siete días a la semana. El objetivo declarado de la compañía era la educación sanitaria de los pacientes. Sin embargo la administración sanitaria se manifestó en contra de este canal porque consideraba que en él no se podían distinguir las actividades educativas de las de promocionales.

Otra forma de “educar” a la población es a través de las organizaciones de pacientes. Muchas de estas organizaciones no son más que extensiones de la IF. Muchos pacientes y familiares encuentran en estas organizaciones una vía para encontrar apoyo y dar a conocer a la sociedad una determinada enfermedad, pero muchos de sus miembros ni siquiera saben que la IF está detrás de ellas, que en realidad las financia para promocionar sus productos. Un ejemplo es el del movimiento “Hepatitis C Coalition”, fundado por la empresa Schering-Plough para promocionar Rebetron®, su nuevo producto contra la hepatitis C.

## **9. Haciendo pasar el marketing como investigación**

¿Cómo conseguir convertir un medicamento aprobado para una entidad poco frecuente en un “blockbuster”? En primer lugar realizando ensayos clínicos en indicaciones distintas a las autorizadas y en segundo lugar intentando que se prescriba para indicaciones no autorizadas.

### ***El caso de Neurontín®***

Parke-Davis, una filial de Pfizer, se decidió por la segunda estrategia con su medicamento para la epilepsia Neurontín®. En 1996 un visitador médico presentó una denuncia contra su propia compañía por defraudar a la administración sanitaria. Poseía cientos de documentos internos que demostraban la existencia de un vasto plan desarrollado por la compañía para promocionar Neurontin® en indicaciones no autorizadas.

Neurontin® fue autorizado en 1994 por la FDA para una indicación muy restringida: el tratamiento de segunda elección de la epilepsia cuando otros tratamientos habían resultado ineficaces. Posteriormente se aprobó su indicación en el tratamiento de la neuralgia herpética. Ambas indicaciones generaban escasos ingresos a la compañía, por lo cual se decidió diseñar una campaña para aumentar sus ventas a base de convencer a los médicos de que existían nuevas indicaciones (no autorizadas) para su uso. En primer lugar se definió una “estrategia de publicación” y mediante ella financiaron ensayos clínicos y pagaron a diferentes investigadores académicos para que firmasen los artículos resultantes. Todos los ensayos resultaron favorables a Neurontin®, pero eran de tamaño tan reducido y de tan escasa calidad metodológica que no permitían extraer conclusión alguna. Su diseño fue encargado a una “empresa de comunicación y educación médica”, que cobró 12.000\$ por cada uno de los 12 artículos que preparó, la cual a su vez pagaba unos 1.000\$ a cada investigador académico que accedía a figurar como firmante del estudio.

Posteriormente se planificó la difusión entre los médicos los resultados de estos estudios a través de visitadores médicos especializados, los denominados “medical liason”, que en realidad no son más que visitadores médicos dedicados aparentemente a fomentar la docencia. Por otra parte se financiaron encuentros y jornadas de formación continuada, con comida incluida (“dinner-meeting”) en todo los EUA, en los que los “autores” de los estudios y otros “expertos” describían los éxitos obtenidos por el producto en estos ensayos clínicos. Estos expertos, denominados consultores, recibieron elevadas sumas por hablar a otros médicos que, en ocasiones también recibieron dinero por asistir. Muchos de estos encuentros no eran más que vacaciones pagadas para grandes prescriptores potenciales. De hecho la compañía siguió la evolución de su perfil de prescripción para comprobar el éxito de estas reuniones y pudo constatar un incremento medio del 70% en la prescripción de Neurontin® tras estos “dinner-meting”.

Toda la estrategia fue tan eficaz que Neurontin® acabó por convertirse en un “blockbuster” con ventas de 2.700 millones de dólares en 2003. El 80% de las ventas de ese año lo fueron para indicaciones no autorizadas, tales como el trastorno bipolar, el síndrome de estrés

postraumático, el insomnio, el síndrome de las piernas inquietas, los sofocos, la migraña o la cefalea tensional.

Finalmente en mayo de 2004 Pfizer aceptó los cargos de marketing ilegal del Neurontín® y se avino a pagar una multa por valor de 430 millones de dólares. El problema de fondo es que los médicos pueden prescribir un medicamento para una indicación no autorizada, pero las compañías farmacéuticas no pueden promocionar estos usos.

### ***La estrategia de los ensayos de fase IV***

La de estudios postcomercialización representan el 25% del total de los EC, y su realización va en aumento. La realización de ensayos de fase IV puede tener un uso legítimo, ya que en ocasiones se realizan para investigar reacciones adversas a un medicamento hasta el momento desconocidas, o confirmar la su superioridad de un medicamento respecto a otro considerado como el mejor tratamiento disponible para una determinada indicación, como fue el caso del Taxol®. Pero por lo general su realización únicamente responde a una estrategia comercial, ya que cuando la FDA aprueba un medicamento para un nuevo uso, al margen de que suponga o no un avance, automáticamente se prorroga la patente del producto durante tres años.

La mayoría de estudios de fase IV no son ni siquiera ensayos clínicos, ya que no suele existir aleatorización de los pacientes ni grupo de control. Simplemente se paga una determinada cantidad a los médicos por cada paciente reclutado. El objetivo no es otro que vincular al paciente y al médico con un determinado medicamento para aumentar sus ventas.

La realización de estos estudios de fase IV suele correr a cargo de las denominadas CORs (ya mencionadas en el capítulo 2), los cuales contratan a médicos clínicos para que recluten pacientes. Estos estudios no tienen ninguna regulación específica y raramente suelen publicarse, a no ser que sus resultados sean favorables al medicamento de la compañía que los financia.

## **10. El juego de las patentes. La ampliación de los monopolios**

Quizás la actividad más lucrativa que lleva a cabo la IF es la de extender el monopolio de sus "blockbuster". La auténtica sabiduría de los laboratorios la constituye las patentes otorgadas por la Oficina de Patentes y Marcas de los EUA (USPTO) y los derechos exclusivos de comercialización otorgados por la FDA. Cuando una compañía farmacéutica pierde los derechos exclusivos de comercialización de un medicamento, la FDA autoriza la comercialización de genéricos. Cuando esto ocurre, las ventas de la marca original del medicamento se desploman, sobretodo porque el laboratorio fabricante no suele bajar el precio de su producto. Por este motivo, intentar evitar que se comercialicen genéricos, incluso durante un período tan corto de seis meses, es una actividad que compensa a las compañías fabricantes de medicamento de marca original. Según Roger Williams, director de la FDA, existen entre 10 y 20 "estrategias antigénicas" que las CF pueden utilizar para proteger sus productos.

### ***Cómo conseguir un monopolio***

Según la legislación actual, la patente de un producto tiene una validez de 20 años a partir de su registro en la oficina de la USPTO. La patente se puede aplicar tanto a la sustancia, al método de uso para una determinada enfermedad o condición, la formulación del medicamento, o al proceso de manufacturación. Para ser patentado un producto debe demostrar ser "útil, novedoso, y relevante". A partir de 1980, como consecuencia de una sentencia del Tribunal Supremo de los EUA, los requisitos para registrar patentes se relajaron, de tal modo que los inventos no tenían que demostrar su utilidad, sino que simplemente el supuesto invento pudiese tener utilidad para futuras investigaciones (como es el caso de la patente de genes). Además, con la creación en 1982 de un tribunal especial para atender las apelaciones por la denegación de solicitud de patentes, su registro ha aumentado considerablemente. Actualmente la USPTO está más motivada en autorizar patentes que en denegarlas, ya que sus revisores tienen primas que dependen del número de expedientes que revisan y finalizan. El resultado es que es más fácil aprobar una solicitud que denegarla, sobretodo porque su denegación suele implicar automáticamente un recurso de apelación, con lo cual acaba por patentarse casi todo, incluso hasta el color y la cubierta de los comprimidos. Los derechos de comercialización de un medicamento los reconoce la FDA para un período de cinco años en el caso de las moléculas nuevas, siete años en el caso de los medicamentos huérfanos, y sólo tres años en el caso de cambios en los medicamentos ya aprobados. A partir de este período cualquier laboratorio puede solicitar a la FDA comercializar un genérico, pero siempre que ya no haya alguna patente registrada relevante sobre el medicamento que esté aún activa. La lista de patentes relevantes que maneja la FDA se conoce como el "Orange Book" (disponible en su web), y no incluye todas las patentes registradas, sólo las de medicamentos aprobados por la propia FDA.

### ***Medidas que han favorecido la expansión de los monopolios***

Como resultado de una serie de leyes y disposiciones aprobadas desde 1980 favorables a la IF, el período de exclusividad sobre los medicamentos se ha extendido hasta extremos absurdos.

- La ley Hatch-Waxman de 1984. Esta ley pretendía fomentar el mercado de genéricos, pero acabó teniendo un efecto contrario. Fundamentalmente la nueva ley suprimió la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos para comercializar un genérico, que sólo debía demostrar su "bioequivalencia" respecto al producto original. El resultado fue un incremento en la prescripción de genéricos, pasando del 20% en 1984 al 50% en 2004, si bien en coste sólo representan el 10%.
- El aumento de las demandas entre compañías. Amparándose en la propia ley Hatch-Waxman, las CF comenzaron a demandar a las compañías que solicitaban comercializar un genérico, alegando que aún existía alguna patente activa para su medicamento de marca. Con esta estrategia automáticamente se conseguía prolongar los derechos de exclusividad del producto durante 30 meses más (el período estimado de duración del proceso judicial).

El problema es que una CF puede solicitar a la USPTO registrar nuevas patentes para un producto suyo ya comercializado, pero para cualquier nueva indicación, incluso aunque no esté autorizada por la FDA. La estrategia es que siempre haya alguna nueva patente activa que consiga paralizar la comercialización de genéricos.

- La ley Hatch-Waxman contemplaba que la primera compañía farmacéutica que solicitara y consiguiese la autorización para fabricar el primer genérico de un producto, recibiera este derecho en exclusividad durante seis meses. Como resultado no deseado, muchas CF propietarias de “blockbusters” llegan a acuerdos con estas compañías fabricantes de genéricos para paralizar durante esos seis meses la introducción en el mercado de un genérico de su producto.
- Se dictó una nueva norma que prolongaba durante cinco años más los derechos de exclusividad de un determinado medicamento en compensación por los retrasos sufridos durante la tramitación de su aprobación por la FDA.
- En 1994 se prolongó el período de exclusividad de las patentes de 17 a 20 años.
- En 1997 se aprobó la prolongación del período de exclusividad de comercialización de un producto si la compañía fabricante realizaba ensayos clínicos en niños. Como consecuencia la mayoría de las grandes CF propietarias de “blockbusters” comenzaron a solicitar la realización de este tipo de EC poco antes de expirar sus derechos de exclusividad sobre la molécula.

### ***Ejemplos de prolongación de monopolio***

Prilosec®

Este medicamento de AstraZeneca fue aprobado por la FDA en 1989 y llegó a ser número uno en el mundo, con ventas que ascendían a los 6.000 millones de dólares anuales. Su patente iba a caducar a finales de 2001, pero la compañía consiguió que se prolongara seis meses en compensación por la realización de EC en niños, registró más patentes en el “Orange Book” con la intención de extender los derechos de exclusividad hasta 2019 y comenzó a demandar a todas las compañías farmacéuticas que solicitaron comercializar genéricos de su producto. Consiguió detener a tres compañías de genéricos por infringir su patente sobre los derechos “de la cubierta de la cápsula” de Prilosec®. Como consecuencia, el primer genérico no llegó al mercado hasta finales de 2002, pero, amparándose en el derecho de exclusividad, durante seis meses su precio de mercado fue casi similar al de Prilosec®. La estrategia final de AstraZeneca fue retirar el producto del mercado de prescripción y pasarlo como producto de mostrador (“OTC”), con lo cual de nuevo amparándose en la ley Hatch-Waxman, consiguió tres años de exclusividad en el mercado de productos OTC. Por último, para sustituir Prilosec® como medicamento de prescripción, lanzó Nexium® (esomeprazol).

### Claritin®

Este producto de Schering-Plough llegó a generar unos ventas de 2.700 millones de dólares al año. Su patente iba a caducar en 1998, pero acogiéndose a la ley Hatch-Waxman se prolongó dos años en compensación por el retraso en su aprobación, veintidós meses en aplicación del acuerdo internacional sobre extensión en la duración de patente y seis meses más por realizar ensayos clínicos en niños. Con todas estas medidas el primer genérico no vio el mercado hasta finales de 2002, momento en el que Schering-Plough pasó todas las presentaciones de Claritin® a productos de mostrador y para sustituirlo en el mercado de prescripción lanzó Clarinex® (desloratadina).

### Prozac®

El caso de este producto de Lilly ha sido uno de los más ejemplificadores. Sus derechos de exclusividad expiraban en 1997, pero la compañía fabricante consiguió que no se comercializara el primer genérico de fluoxetina hasta agosto de 2001. Se utilizaron diferentes estratagemas, como el registro de nuevas patentes para el producto (algunas incluso duplicadas), la comercialización de la misma molécula con un nombre comercial distinto (Sarafem®) pero indicada sólo para la "disforia premenstrual" (1997), la comercialización de Prozac semanal® (1999) y la realización de ensayos clínicos en niños (febrero de 2001).

### Paxil®

Este medicamento de GlaxoSmithKline fue aprobado por la FDA en 1992, pero su patente caducaba en 1998, momento en el que la compañía demandó a la primera compañía que solicitó comercializar un genérico, lo cual conllevó, siempre según la ley Hatch-Waxman, la prolongación automática de los derechos de exclusividad durante treinta meses, pero a los diecisiete meses planteó cuatro nuevas demandas a la misma compañía de genéricos por infringir sendas patentes activas del "Orange Book". Con toda esta estrategia el primer genérico de Paxil® no vio la luz hasta mitad de 2003.

Todas estas prácticas monopolistas han motivado que la Comisión Federal del Comercio de los EUA propusiera en 2002 una serie de reformas legislativas, que desafortunadamente en su mayoría aún no han sido aprobadas.

## **11. La compra de influencias**

La larga mano del Big Pharma llega a todos los niveles de la administración de los EUA. El caso del Medicare es quizás el mejor ejemplo de su influencia. En 2003 el Congreso Americano prohibió que Medicare utilizase su poder de compra para negociar rebajas en los precios de los medicamentos con las compañías farmacéuticas, a pesar de que esta práctica es común en otros grandes proveedores sanitarios, como la "Veterans Affaire", Aetna o General Motors. Tan

pronto como se aprobó esta propuesta en el congreso las acciones de las compañías farmacéuticas se dispararon. El problema es que se estima que el presupuesto de Medicare para los próximos años será insuficiente y esto probablemente se traduzca en un aumento del copago de los medicamentos y quizás el recorte de otros servicios de Medicare.

Resulta difícil aceptar que Medicare no pueda ejercer su poder de compra, que conllevaría la reducción de la factura farmacéutica, la elaboración de formularios con criterios de coste-efectividad e incluso permitiría plantear la plena cobertura del coste de los medicamentos para sus beneficiarios. Las causas de que medidas como la descrita estén bloqueadas radican en la estrecha relación entre la IF y los legisladores. La industria farmacéutica ha desarrollado un "lobby" de presión para influir en el Congreso Americano, cuyo máximo exponente es la PhRMA "The Pharmaceutical Research and Manufactures of America" [equivalente a nuestra Farmaindustria]. La IF reparte prebendas tanto al Partido republicano como al Demócrata, aunque con una especial preferencia por ese último, el cual recibió dos millones de dólares durante la campaña de las presidenciales de 2000.

### ***Métodos de influencia política del Big Pharma***

La IF es con diferencia el mayor de todos los "lobby" existentes en Washington. En 2002 empleaba a 675 "lobbistas", número superior al de congresistas, procedentes de 138 empresas, con un coste de 91 millones de dólares. Su función es "merodear" por los pasillos del poder para promocionar los intereses de sus compañías.

La propia PhRMA tiene la sede central también en Washington y entre sus "lobbistas" figuran 26 antiguos miembros del Congreso y otros 342 antiguos altos cargos.

El caso del senador Hatch es ilustrativo del conflicto de intereses. Entre 1991 y 2000 fue el senador que más subvenciones recibió de la IF y también el principal defensor de sus intereses en el Senado. Su hijo abrió en 2002 su propia empresa "lobbista", la mayoría de cuyos clientes eran compañías farmacéuticas que contaban con el respaldo de su padre, entre ellas la propia PhRMA y GlaxoSmithKline.

### ***Contribuciones generosas***

La IF suele ser muy generosa con las campañas políticas. Entre 1999 y 2000 las CF donaron 20 millones de dólares en forma de contribución directa para este fin, además de otros 65 millones en créditos blandos. Aunque la IF no se olvida de ninguno de los dos grandes partidos estadounidenses, su reparto no es equitativo, ya que el 80% de estas contribuciones fueron a parar al Partido Republicano.

Otro frente de la IF lo constituye la financiación de grupos y organizaciones denominadas "de base". Por ejemplo la "Citizens for Better Medicare". Esta organización creada en 1999, en contra de lo que se podría deducir de su nombre, dedicó durante la campaña electoral de 1999-2000 65 millones de dólares a luchar contra cualquier intento de regulación del precio de los

medicamentos. Casualmente su director gerente había sido anteriormente director de publicidad de la PhRMA.

La influencia de la IF llega hasta la misma Casa Blanca. El propio ministro de defensa, Donald Rumsfeld, antes de ser ministro fue presidente de GD Searle, una gran compañía farmacéutica que posteriormente fue absorbida por Pfizer. Pero incluso el primer Presidente Bush trabajó para la compañía Eli Lilly antes de ser nombrado presidente.

La lista de los “favores” que la IF ha conseguido de un complaciente Congreso es muy larga, pero alguno de ellos merece ser comentado:

- Extensión de los monopolios
- Deducciones fiscales sobre los beneficios
- Prohibición de importar medicamentos de prescripción de otros países, excepto a los propios fabricantes (1987), ni siquiera de medicamentos fabricados en los mismos EUA (reimportación)
- La Ley de la FDA de 1997, rebajaba los requisitos para autorizar un nuevo producto (bastando un solo EC que demostrara su eficacia), pero no requería que los nuevos medicamentos se probaran frente a los clásicos y permitía que se siguiesen comparando con placebos. En la práctica ha supuesto el auge de los “me-too-drug”.
- Uno de los mayores favores que el Congreso americano ha realizado a la IF es la autorización para que compañías privadas decidan si Medicare debe o no financiar el uso de los medicamentos para indicaciones no aprobadas. Los médicos pueden prescribir medicamentos para indicaciones no aprobadas por la FDA (de hecho hasta el 50% de todas las prescripciones son para indicaciones no autorizadas), pero las CF no pueden promocionarlos para estas indicaciones, por este motivo utilizan estas empresas intermedias para fomentar su uso.

En 1997 el Congreso designó a la compañía privada “Drugdex Information Service” como una de las tres organizaciones encargadas de decidir si Medicare debía cubrir o no estas prescripciones. Esta compañía elabora anualmente una lista de indicaciones no autorizadas por la FDA que deben ser cubiertas por Medicaid, la cual se ofrece a farmacias y a otros particulares por el precio de 3.823 dólares al año. Drugdex es propiedad de Thomson Corporation, una gran empresa que entre sus múltiples divisiones incluye diferentes empresas de comunicación y educación (“MECC”) [ver capítulo 8], empresas que organizan cursos de formación continuada financiados por la IF. En 2003 Drugdex elaboró una lista con las 203 indicaciones para los 12 medicamentos más vendidos, en la cual figuraban 48 indicaciones no autorizadas de Neurontin® (p.e. hipo, síndrome de abstinencia a la nicotina, migraña).



### ***Vergüenza internacional***

El caso del monopolio del Big Pharma sobre los medicamentos para el HIV/SIDA es quizás uno de los más vergonzantes. Ante la queja de los países pobres de que el precio de estos medicamentos los hacía inalcanzables, la Organización Mundial del Comercio (OMC) en 1995 respondió que se debían respetar los 20 años de propiedad de las patentes, que no empezaban a caducar hasta 2005. A finales de los años noventa, Sudáfrica, desesperada por el avance del SIDA, amenazó con fabricar genéricos, pero inmediatamente se enfrentó con la amenaza de sanciones por parte de los EUA. Sin embargo, la presión mundial fue tan grande que algunas compañías farmacéuticas anunciaron rebajas en los precios, que de todos modos resultaban aún muy superiores al precio de fabricación de genéricos en la India. Más tarde, los EUA aprobaron que los países pobres pudiesen fabricar sus propios genéricos, pero no su importación. Esta medida era poco eficaz, porque en la práctica existían pocos países pobres o en vías de desarrollo capaces de fabricar genéricos, excepto la India y Brasil. En 2003 Sudáfrica consideró que la compañía GlaxoSmithKline había violado la ley de competencia sudafricana al vender medicamentos a precios excesivos y no permitir la fabricación de genéricos. Finalmente Glaxo accedió a que cuatro compañías de Sudáfrica pudiesen fabricar medicamentos genéricos contra el SIDA y venderlos a 40 países subsaharianos.

El resultado es que el tratamiento actual de un paciente con SIDA cuesta en África 300 dólares al año, mientras que en los Estados Unidos de América cuesta 10.000 dólares.

### ***Los vínculos con la FDA***

La Ley "Prescription Drug User Fee" de 1992 autorizaba a las CF a donar fondos a la FDA, con la finalidad de acelerar los trámites para la aprobación de un determinado medicamento. El pago por cada solicitud de aprobación de un nuevo medicamento era de 310.00 dólares (576.000 en 2002) y pronto los fondos procedentes de la IF supusieron el 50% del presupuesto del centro de evaluación de medicamentos de la FDA. Esta inyección económica ha supuesto una gran ampliación de la plantilla de revisores y una aceleración en el proceso para su aprobación. LA FDA ha pasado en unos años de ser la agencia de evaluación de medicamentos más lenta a la más rápida del mundo. El problema es que quizás se hayan introducido demasiado rápidamente medicamentos poco seguros en el mercado. De hecho, desde que se aprobó la ley se ha batido el récord de medicamentos retirados del mercado por motivos de seguridad, trece en total, que causaron miles de muertos. Pero la rapidez para aprobar un medicamento contrasta con la lentitud en retirar un medicamento del mercado cuando empiezan a haber dudas sobre su seguridad. Por ejemplo, Rezulin®, un medicamento para la diabetes, fue retirado del mercado en Gran Bretaña en 1997 por ocasionar insuficiencia renal, pero en los EUA no se retiró hasta dos años y medio después, momento en el que ya había causado 63 muertes.

Pero la IF además de financiar económicamente a la FDA, ejerce control sobre ella a través de los comités asesores que deciden la aprobación de un medicamento. Estos comités están

compuestos de “expertos” externos encargados de revisar los expedientes de aprobación y de realizar recomendaciones, que por lo general suelen aceptarse. Mucho de estos expertos tiene vínculos económicos con compañías farmacéuticas, por lo que deberían abstenerse de intervenir en los casos en que pueda existir un conflicto de interés. Pero con frecuencia se echa mano de ellos porque no siempre existen expertos suficientes que no tengan conflicto de intereses. Según *USA Today* en el año 2000 el “en el 92% de las reuniones al menos un miembro tenía algún conflicto de interés” y “en el 55% de las reuniones, la mitad o más de los asesores de la FDA tenía algún conflicto de interés”.

### ***Planes para “más de lo mismo”***

Como colofón del capítulo merece la pena comentar los datos de un documento confidencial de la PhRMA de 2003 al cual tuvo acceso “*The New York Times*” en el que se definía su estrategia para ganar influencia durante el siguiente año fiscal. Según este documento se preveía un incremento del 23% en el presupuesto dedicado a este fin. De los 150 millones de dólares presupuestados, 73 millones se destinarían a “lobbies” de ámbito federal y 49 millones a los de ámbito estatal, 5 millones a influir sobre la FDA, más de 12 millones a subvencionar líderes de opinión: médicos, pacientes, académicos y organizaciones de minorías raciales. Un millón se destinaría a intelectuales y economistas para que se pronunciasen de forma rápida contra los intentos de regular los precios de los medicamentos. Medio millón se destinaría a insertar artículos en periódicos firmados por terceras personas. Además, se destinarían 18 millones a luchar directamente contra el control del precio de los medicamentos. Con todo, la partida más arrogante era quizás el millón dólares destinados a “cambiar el sistema de salud de Canadá” y el medio millón de dólares para impedir la importación de medicinas de Canadá.

## **12. ¿Ha terminado la fiesta?**

A pesar de su aparente fortaleza, la IF ha comenzado a estar preocupada por su futuro. Si 1980 fue el año de su auge, el 2000 quizás marque el inicio de su declive.

La población ha comenzado a estar cada vez más enfadada con los elevados costes de los medicamentos, sobretodos los ancianos, que cada vez se creen menos que los costes en I&D justifican los precios de mercado. Cada vez hay más ciudadanos americanos que compran sus medicinas en Canadá, en donde son mucho más baratos, a pesar de que cada vez el Congreso recibe más presiones para declarar ilegal esta actividad.

Las grandes aseguradoras y algunos gobiernos de los estados [de EUA] están luchando contra la factura farmacéutica mediante la elaboración de formularios y forzando descuentos en los precios. Además la IF cada vez tiene que hacer frente a un mayor número de demandas y pleitos procedente del gobierno, los estados, la Comisión Federal del Comercio y las organizaciones de usuarios. Por último, el ritmo de innovación se ha reducido sensiblemente. La

consecuencia es que la IF, a pesar de conseguir mantener sus beneficios, ha comenzado a disminuir el volumen total de ventas e incluso a despedir a empleados. Todo parece indicar que se avecina una gran tormenta.

### ***Canadá***

Los EUA son el único país del mundo desarrollado que no dispone de ningún tipo de regulación del precio de los medicamentos. El método de regulación varía de un país a otro. Gran Bretaña no fija los precios, pero grava los beneficios, mientras que Francia fija un límite total del volumen de ventas de medicamentos.

El caso de Canadá es de gran interés para los EUA. En ese país existe un organismo que cada seis meses se encarga de revisar el precio de los medicamentos para que estos "no sean excesivos". La norma es que el precio de un nuevo medicamento no pueda ser superior a la media del producto en siete países desarrollados o bien que no sea superior al precio más elevado de un medicamento ya existente para la misma indicación. Una vez en el mercado no se permite que los medicamentos incrementen su precio por encima de la inflación. El resultado es que el precio de los medicamentos de marca es en Canadá de dos a tres veces más barato que en los EUA. La consecuencia que cada vez más frecuente es que los ciudadanos estadounidenses se desplazan a Canadá para adquirir medicinas, especialmente los ancianos, que llegan incluso a fletar autobuses enteros. Lo curioso del caso es que gran parte de las medicinas que adquieren en Canadá están fabricadas en los EUA. Otra modalidad es la compra a través de Internet a farmacias de Canadá. En 2002, más de un millón de americanos compraron sus medicinas en Canadá. En 2003 el coste total de estas compras ascendió a 1.100 millones de dólares y según los datos de una encuesta, el 7% de los americanos afirmaban haber adquirido medicinas en este país. Existen 140 farmacias por Internet en Canadá.

El problema es que, según la legislación vigente en los EUA, comprar medicinas en Canadá es ilegal. De hecho, desde 1987 la importación de medicinas está prohibida excepto para las empresas manufactureras. El argumento era la posible falsificación de los productos, aunque no existe razón alguna para pensar que exista más falsificación en los productos importados de Canadá que en los que se venden en EUA, teniendo en cuenta que la mitad de los medicamentos que se venden en EUA están fabricados en Europa y que gran parte de los componentes de los medicamentos fabricados por empresas americanas proceden del extranjero. Por ejemplo, la gran empresa americana Pfizer, dispone de 60 plantas de producción distribuidas en 32 países distintos.

La tendencia de compra en Canadá parece imparable. Algunos ayuntamientos americanos, como Springfield o Boston, han comenzado a ofrecer a sus empleados la posibilidad de adquirir las medicinas en Canadá. Para finales de 2003 una docena de estados de los EUA tenían previsto adherirse a esta medida y algunas grandes empresas aseguradoras reembolsan el precio de las medicinas que sus asegurados adquieren en el país vecino.

### ***La industria farmacéutica se resiste y el Congreso queda atrapado en medio***

La empresa británica GlaxoSmithKline fue la primera en contraatacar, al pretender impedir que las farmacias de Canadá pudiesen vender sus productos en los EUA. Pfizer intentó que las farmacias de Canadá solicitasen sus productos directamente a la compañía y no a las empresas distribuidoras como es la costumbre, con la finalidad de cortar el suministro a las que solicitasen una cantidad superior a las esperadas según sus necesidades locales. Otras compañías como Eli Lilly y AstraZeneca tomaron iniciativas en la misma dirección. El resultado es que las farmacias canadienses que hacen negocio en los EUA, cada vez tienen más dificultades para conseguir medicinas de otras empresas farmacéuticas e incluso ha comenzado a haber desabastecimiento de algunos medicamentos en Canadá.

Pero, durante el verano de 2003 y para sorpresa de todos, la Cámara de Representantes, probablemente presionada por la opinión pública, autorizó finalmente la importación de medicinas de Canadá y de Europa, aunque Medicare no ha sido autorizado a ello.

### ***La lucha de los estados contra Big Pharma***

Cada vez más la actividad de control del coste de los medicamentos se está desplazando hacia los estados, los cuales tienen que hacer frente al coste de la factura farmacéutica de los empleados públicos. Medicaid es el principal caballo de batalla en la contención del coste de la factura farmacéutica. Una de las primeras medidas que se ha adoptado es la creación de "formularios de prescripción" que obliga a los médicos a tener que solicitar autorización para prescribir los medicamentos no incluidos, que suelen ser los más caros. En 2001 únicamente dos estados tenían este tipo de formularios, sin embargo actualmente los han adoptado ya la mitad de los estados.

Los estados también han comenzado a intentar regular el precio de los medicamentos, con el estado de Maine a la cabeza, lo cual ha desatado una batalla legal entre las compañías farmacéuticas y diferentes estados que aún está pendiente de resolución.

### ***Proliferación de pleitos***

Durante los últimos años la IF ha tenido que hacer frente a múltiples pleitos planteado por la administración, sus propios empleados, las asociaciones de consumidores e incluso ciudadanos particulares. Las cantidades desembolsadas por las compañías farmacéuticas en concepto de multas y acuerdos legales son enormes. Por ejemplo, entre 2000 y 2003 ocho compañías farmacéuticas llegaron a pagar un total de 2.200 millones de dólares por este concepto.

En conclusión, toda la estrategia de la IF tarde o temprano va a llegar a su fin, por la simple razón de que es insostenible la escalada de precios de los medicamentos. Nadie está dispuesto a seguir pagando cada vez más por lo mismo. En consecuencia la gran industria farmacéutica necesita realizar un profundo cambio en sus estrategias. En el capítulo siguiente se propone una serie de modificaciones para conseguir este gran cambio.

### **13. ¿Cómo salvar a la industria farmacéutica?**

A pesar de todos sus excesos la IF es una actividad importante que debe salvarse. En este capítulo se presentan una serie de medidas destinadas a restituir a la IF a su misión original, y a conseguir que produzca medicamentos a un coste aceptable, mejores y más seguros. Las medidas propuestas se dirigen a la corrección de siete grandes problemas discutidos a lo largo del libro:

- Las compañías farmacéuticas producen demasiados “me-too-drugs” y pocos medicamentos innovadores (capítulo 4 y 5)
- La FDA está demasiado atrapada por la misma industria que debe regular (capítulo 11)
- Las compañías farmacéuticas tienen demasiado control sobre la investigación clínica de sus productos (capítulos 6 y 9 )
- Las patentes y otros derechos exclusivos de comercialización son demasiado largos y demasiado elásticos (capítulo 10)
- Las compañías farmacéuticas tienen demasiada influencia en la educación médica sobre sus propios productos (capítulo 8)
- La información importante sobre la investigación y el desarrollo, marketing y política de precios se mantiene en secreto (capítulos 1,3 y 7)
- Los precios son demasiado elevados y demasiado variables (capítulos 1 y 12)

#### **a) Cambiar el énfasis de los “me-too-drugs” a medicamentos innovadores**

*-La ley de patentes de los EUA debería modificarse para recuperar su finalidad original.*

Se deben reforzar los mecanismos para asegurar que se patenten nuevos descubrimientos realmente, útiles, nuevos y no superfluos. Además se deberían suprimir las primas a los revisores de la FDA por la tramitación de expedientes.

*-Los requisitos de FDA para aprobar un nuevo medicamento deberían incluir la obligación de realizar ensayos clínicos en los que éste se comparase no sólo con placebo sino con otros medicamentos existentes para la misma indicación.*

La aprobación dependería de que el nuevo medicamento aportase alguna utilidad, en términos de eficacia, seguridad, menores efectos secundarios o comodidad. Esta estrategia obligaría a la IF a olvidarse de los “me-too-drugs” y a concentrarse en la investigación verdaderamente innovadora. Puestos a elegir sólo una reforma de gran impacto potencial, ésta quizás sería la escogida de entre todas las propuestas en este capítulo. Pero además esta medida es importante sobretudo por una cuestión ética, ya que nunca se deberían realizar ensayos clínicos frente a placebo en enfermedades en las que ya existe algún tratamiento eficaz, como es el caso del SIDA o el cáncer. Sin embargo, los EC frente a placebo se suelen realizar frente a situaciones consideradas menores, como la HTA, la dislipemia o incluso la depresión, lo cual

suscita la duda de si en realidad los tratamientos habituales son eficaces o no. En todo caso y ante la duda, se debería obligar a realizar ensayos clínicos con tres grupos de comparación: nuevo medicamento, medicamento antiguo eficaz y placebo.

Una ventaja añadida de esta medida es que se reducirían considerablemente los gastos de marketing, al disminuir la presión actual de la IF sobre los médicos para convencerlos de que los nuevos productos son mejores que los anteriores, además de que no sería necesario realizar tantos ensayos clínicos como en la actualidad.

## **b) Potenciar la FDA**

*-La FDA necesita ser potenciada como agencia independiente.*

La actividad del Centro de Evaluación de Medicamentos de la FDA debe consistir básicamente en evaluar los medicamentos, los nuevos y los antiguos, más que en facilitar su aprobación o incluso a fomentar el aumento del precio de los medicamentos en otros países, tal como el anterior director de este organismo llegó a recomendar.

Se debería suprimir la norma que permite que la FDA reciba ingresos de la IF por la revisión de expedientes de solicitud de aprobación nuevos medicamentos (la "Prescription Drug User Fee Act") o simplemente permitir que expire en 2007, ya que la situación actual conlleva un evidente conflicto de interés. En contraprestación, la financiación pública de la agencia debería aumentar para restablecer el equilibrio interno y fomentar que se destinen fondos a monitorizar la seguridad de los medicamentos, inspeccionar plantas de producción y a revisar la publicidad de los medicamentos.

Por último, la FDA no debería aceptar en sus comités de expertos a revisores que mantienen vínculos financieros con la IF.

## **c) Crear un instituto que controle los ensayos clínicos con medicamentos**

Debido a toda una serie de sesgos conocidos, se debería evitar que la IF siga controlando los EC de sus propios medicamentos.

*-Para asegurar que los ensayos clínicos sirven a genuinas necesidades médicas y para comprobar que están adecuadamente diseñados, realizados y publicados, se propone la creación de un Instituto para la realización de ensayos clínicos de medicamentos de prescripción ("Institute for Prescription Drug Trial") que debería formar parte del Instituto Nacional de la Salud de los EUA (NIH).*

La IF debería revertir una parte de sus beneficios a este instituto, pero su contribución no debería estar vinculada a un determinado medicamento, como es el caso actual de la FDA. El instituto designaría a investigadores independientes para realizar los EC, sería el propietario de los resultados y el responsable de su publicación. Debido a la reducción en el número de EC a realizar, se podría volver a radicar la investigación clínica de los nuevos medicamentos en el ámbito académico, asegurando siempre la ausencia de conflicto de intereses de los participantes.

Por último todos los ensayos clínicos deberían ser registrados en una base de datos pública y de libre acceso.

#### **d) Limitar los derechos de monopolio del mercado**

*-Aunque la patente de un medicamento haya sido registrada antes de iniciar los EC, se propone que el período efectivo de protección del producto no empiece hasta que llegue al mercado.*

Con esta medida se conseguiría aumentar el período efectivo de protección en el mercado de los medicamentos realmente efectivos que finalmente hubiesen conseguido la aprobación por la FDA [evidentemente esta medida estaría vinculada a la reforma previa de la FDA], pero sólo con la finalidad de que se pudiesen realizar sin prisas los EC necesarios para demostrar la superioridad de un nuevo medicamento.

*-Se debería suprimir la norma por la cual se compensa con seis meses de prolongación de la patente a los laboratorios fabricantes que realicen ensayos clínicos en niños con alguno de sus productos [aunque precisamente la Agencia Europea del Medicamento ha adaptado recientemente la norma americana]. En todo caso, la realización de EC en niños se debería exigir antes de su aprobación por la FDA.*

*-Se debería reformar la Ley de Hatch-Waxman para que no permita la prolongación del período de protección de las patentes.*

En particular se deberían restringir las demandas por infracción de patentes limitándolas a las registradas inicialmente en el "Orange Book", que pertenezcan al medicamento original y a sus indicaciones aprobadas, no a sus modificaciones o a nuevas indicaciones no aprobadas. Tampoco se debería permitir la prórroga automática de 30 meses del período de protección de una patente ante una demanda por infracción. Del mismo modo, deberían estar prohibidos los acuerdos entre la compañía fabricante de un producto de marca y la primera compañía que solicita fabricar un genérico.

#### **e) Excluir a la gran industria farmacéutica de la educación médica**

*Las compañías farmacéuticas se dedican al negocio de vender medicamentos, punto.*

*-Conviene clarificar que las compañías farmacéuticas no son proveedoras de educación, ni lo pueden ser. Ninguna ley, guía, ni recomendación debería basarse en este supuesto.*

La profesión médica debe tomar la plena responsabilidad de educar a sus miembros, a partir de tres principios básicos:

*-Las facultades de medicina y otros centros formativos deberían enseñar a sus alumnos el uso de los medicamentos, en vez delegar en los programas financiados por la industria farmacéutica y en sus materiales educativos.*

*-Los hospitales docentes deberían considerar a los visitantes médicos como a cualquier otro vendedor de productos, a los que no se les debería permitir circular libremente para ofrecer regalos y comidas a los estudiantes y a los médicos en formación.*

*-La profesión médica debe asumir la responsabilidad de la formación médica continuada. La reducción en la financiación que ello conllevaría, no tendría por qué implicar una merma en su calidad.*

*-Las asociaciones profesionales deberían de autofinanciarse. Seguramente esta medida conllevaría un estilo de reuniones y congresos más modestos, pero también más serios. Las vacaciones pagadas deberían correr a cuenta exclusivamente de quien las disfruta.*

*-La publicidad directa al consumidor debería prohibirse en los EUA del mismo modo que en otros países desarrollados. Su objetivo y resultado no es otro que el aumento de la presión sobre los médicos para que prescriban los últimos y más caros medicamentos "me-too-drugs"*

#### **f) Abrir la "caja negra"**

*-La actividad de la industria farmacéutica debería ser considerada de interés público, y por tanto sus cuentas deberían ser accesibles. Se debería poder conocer exactamente cuánto dedica en realidad la IF en cada fase de la I+D de cada medicamento, incluidos los estudios postcomercialización. Del mismo modo se debería poder tener acceso a cada una de las partidas del apartado de marketing y administración.*

#### **g) Establecer una política de precios uniforme y razonable**

*-El precio de las medicinas debería ser no sólo transparente sino razonable y tan uniforme como fuera posible para todos los compradores. Los precios deberían ser regulados de alguna forma y reducidos para que pudieran permitírseles toda la población. Incluso de esta forma, los beneficios de la IF seguirían siendo elevados. Dado que el principal comprador de medicamentos en los EUA es el propio gobierno, debería tener la capacidad legal de negociar los precios con las empresas fabricantes, del mismo modo que hacen otros países desarrollados. Ya que la IF es una actividad industrial de ámbito global, sería deseable que el precio de los medicamentos fuese similar en todos los países desarrollados, a fin de evitar conflictos comerciales entre países (como es el caso de Canadá)*

En conclusión se puede afirmar que el modelo actual de la IF para hacer negocios es totalmente insostenible y que el gobierno de la nación y la profesión médica han sido "coaptados" por la riqueza y poder de "Big Pharma", pero que tarde o temprano esta situación debe empezar a cambiar.



#### **14. Epílogo. La saga de Vioxx® y los inhibidores de la COX**

El 30 de septiembre de 2004 el gigante farmacéutico Merck anunció la retirada del mercado de Vioxx® porque en un ensayo clínico se había comprobado que su uso duplicaba el riesgo de ataques cardíacos y de ictus. Vioxx® era en aquel momento un auténtico “blockbuster” que había sido promocionado de una forma masiva tanto a los médicos como a la población general (incluso por televisión) y que generaba unas ventas anuales por valor de 2.500 millones de dólares. La noticia de su retirada ocupó las portadas de los principales periódicos y las acciones de la compañía perdieron ese mismo día un tercio de su valor en bolsa. A continuación la preocupación comenzó a extenderse a dos productos similares, Celebrex® y Bextra® de Pfizer. Celebrex® era en aquel momento otro “blockbuster” con ventas por valor de 3.300 millones de dólares al año. No pasó mucho tiempo hasta conocerse que tanto Celebrex® como Bextra® aumentaban también el riesgo de ataques cardíacos y de ictus. Sin embargo, Pfizer anunció que el producto seguiría en el mercado, pero que se suspendía la publicidad directa a los consumidores del producto, debido a que, en palabras de uno de sus directivos “la decisión de utilizar y de cómo utilizar estos medicamentos era complicada y debía dejarse en manos de los médicos para su discusión con cada paciente”.

La FDA reaccionó ante estas noticias con la creación de un comité especial en el cual participaron tanto expertos como pacientes tratados con inhibidores de la COX-2. El comité realizó una declaración pública en la cual se reconocía que este grupo de medicamentos efectivamente aumentaba el riesgo de ataques cardíacos y de ictus, pero, pese a ello, concluía que los beneficios superaban a los riesgos. La FDA finalmente decidió que Celebrex® permaneciese en el mercado con la condición de que incluyese en la ficha técnica los riesgos del producto y que se suspendiese la publicidad directa al consumidor, retiró del mercado Bextra® e indicó que si Merck intentaba la vuelta al mercado de Vioxx® iba a tener que enfrentarse a un ardua batalla legal.

El 7 abril de 2005, según noticia publicada en la portada de *The New York Times*, se pudo conocer que de los 24 miembros que componían este comité asesor de expertos, 10 tenían vínculos comerciales con Pfizer o con Merck y nueve de ellos votaron a favor de Vioxx® y de Bextra®. Sin sus votos la decisión final hubiese sido contraria a mantener los inhibidores de COX-2 en el mercado. Pero éste no fue un hecho aislado, ya que si se repasa la historia de la comercialización de estos medicamentos, se puede comprobar que los vínculos entre las empresas fabricantes de inhibidores de COX-2 y los miembros de los comités de expertos de la FDA se remontaba a años atrás. Por ejemplo, de los seis miembros que componían el comité asesor de la FDA que en 1999 dio el visto bueno a la aprobación de Vioxx®, cuatro de ellos, incluido su presidente, deberían de haber sido excluidos del comité a causa de su “potencial conflicto de intereses”.

De todos modos la relación entre la toma de este tipo de medicamentos y el aumento de los episodios cardiovasculares no fue una novedad en 2004, ya que existían indicios desde el año

2000 a raíz de la publicación de un artículo en la revista New England Journal of Medicine en el que se comparaba Vioox® con naproxeno en pacientes con artritis reumatoide (estudio VIGOR). Sus resultados demostraban que a los seis meses, la eficacia de ambos era similar en cuanto al alivio del dolor, sin embargo, el grupo tratado con Vioox® tuvo la mitad de riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves [aunque posteriormente se supo que en los datos del estudio completo, que comprendía 12 meses, se anulaba esta ventaja], pero cuatro veces más riesgo de desarrollar episodios coronarios agudos. La empresa Merck trató de justificar estos resultados argumentando que tal vez naproxeno protegía el corazón, en lugar de interpretar que Vioox® lo dañaba. Al cabo de unos pocos meses, como ya se ha comentado anteriormente, se pudo comprobar que esta explicación era una simple especulación.

Tras la publicación de este estudio, Merck en lugar de diseñar un ensayo clínico dirigido a evaluar los posibles efectos nocivos cardiovasculares de su producto, se dedicó a promocionarlo intensivamente. En pocos meses lanzó una gran campaña publicitaria, que incluía a personajes famosos e invirtió 160 millones de dólares en el año 2.000, más otros 50-100 millones de dólares en los años siguientes en publicidad directa al consumidor. Estas elevadas cifras son minúsculas con las cantidades que la compañía dedicó a promocionar el producto entre los médicos. A través de diferentes métodos, los médicos quedaron finalmente convencidos de que Vioox® constituía un gran avance terapéutico.

Desde una lógica empresarial es fácil de comprender que Merck no tuviese ningún interés en realizar un ensayo clínico sobre la seguridad de su producto, pero lo que resulta difícil de entender es por qué la FDA no obligó a su realización. No fue hasta dos años después, a finales del año 2002, cuando la FDA obligó a Merck a incluir una alerta en el prospecto del producto.

El presente caso ilustra la necesidad comentada en el capítulo 5, de que los ensayos clínicos incluyan siempre el placebo como grupo de comparación, lo cual hubiese permitido precisar desde un principio si Vioox® dañaba el corazón o si naproxeno lo protegía. El retraso ocasionado desde que aparecieron las primeras señales de alarma hasta que se retiró el producto, ha comportado que de entre los millones de personas de todo el mundo que tomaron el producto de una forma regular, decenas de miles de personas hayan sufrido ataques cardiacos y cerebrales.

El caso de los inhibidores de la COX-2 demuestra que el actual sistema de realización de ensayos clínicos, aprobación, marketing, farmacovigilancia y uso clínico de los medicamentos de prescripción se encuentra inmerso en una grave crisis.

## Anexo: Glosario de abreviaturas y términos en inglés

### Abreviaturas

<b>IF</b>	Industria farmacéutica
<b>I + D</b>	Investigación y desarrollo
<b>M+A</b>	Marketing y administración
<b>EUA</b>	Estados Unidos de América
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>EC</b>	Ensayos clínicos
<b>CORs</b>	“Contract research organizations”: empresas de investigación
<b>NIH</b>	National Institute of Health: Instituto Nacional de Salud americano
<b>PDC</b>	Publicidad directa al consumidor
<b>MECC</b>	Empresas de comunicación y educación
<b>USPTO</b>	Oficina de Patentes y Marcas de los EUA
<b>PhRMA</b>	The Pharmaceutical Research and Manufactures of America. Similar a Farmaindustria

### Glosario de términos en inglés

- “**Big Pharma**”: sinónimo de la gran industria farmacéutica
- “**Blockbuster**”: medicamento estrella, que genera ventas anuales superiores a los mil millones de dólares
- “**Me-too-drugs**”: término que designa a los medicamentos de un mismo grupo que no ofrecen ninguna ventaja respecto al medicamento cabecera de grupo
- Estudios “**head-to head**”: estudios realizados con un medicamento frente a otro medicamento
- “**Triple F**”: “food, flattery, friendship”: comida, halagos y amistad. Término para definir la actitud de los visitantes médicos
- “**Rep**”: abreviatura que designa a los visitantes médicos
- “**Precertopship**”: término de difícil traducción, indica la situación en la que un “rep” acompaña a un médico durante su actividad clínica diaria
- “**Free lunch**”: comida para médicos pagada por una empresa farmacéutica
- “**Dinner-metting**”: similar a la anterior pero acompañada de una charla o reunión con un experto
- “**Orange Book**”: listado de la FDA de las patentes de medicamentos registradas
- “**Drugdex Information Service**”: compañía privada que elabora anualmente la lista de indicaciones, autorizadas o no por la FDA, que deben ser cubiertas por Medicaid