

Profitti miliardari, multe ridicole*

Registrare un farmaco richiede mediamente un investimento di 1 miliardo di dollari, che gli azionisti vogliono veder recuperato nel minor tempo possibile. Per incrementare le vendite spesso si spinge il prodotto al di fuori degli usi non ufficiali. In passato un farmaco veniva registrato semplicemente se i suoi benefici superavano i rischi per il paziente, poteva poi essere usato in ogni situazione, senza limiti. Dal 1962 invece, dopo le vicende del Talidomide, la registrazione avviene solo per usi specifici e comprovati, ogni altro impiego è illegale, viene genericamente definito *off label*.

Le prescrizioni *off label* negli U.S. sono all'ordine del giorno, si calcola che il 15%-21% dei farmaci venduti siano impiegati al di fuori delle indicazioni ufficiali. Si parla di circa 10 milioni di ricette all'anno, nel 3/4 dei casi per indicazioni terapeutiche prive di supporto scientifico o con evidenze minime. Si tratta soprattutto di anticonvulsivanti (74%), antipsicotici (60%) e antibiotici (41%) (Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use —Rethinking the Role of the FDA. NEJM 2008;358: 1427-8).

A proposito di anticonvulsivanti il Neurontin (registrato come anti epilettico di seconda scelta), ha incrementato il suo fatturato per il 78% su base di usi non approvati da FDA. Così le vendite sono potute aumentare dai 98 milioni di dollari del 1995 ai quasi 3 miliardi del 2004 (per la vicenda completa vedi : Peronato G. Quando un rappresentante vuota il sacco. R&P 2009; 25: 2-9).

Com'è possibile?

Secondo la legge americana le aziende farmaceutiche commettono reato se invitano ad usare farmaci per indicazioni non approvate, i medici invece non commettono reato se lo fanno, su di essi infatti FDA non ha alcuna giurisdizione.

Era il gennaio 2004 quando Pfizer, dopo aver pagato una multa di 430 milioni di dollari si dichiarò colpevole di aver indotto migliaia di medici a prescrivere il **Neurontin** al di fuori degli usi registrati e promise che non avrebbe più commesso un fatto del genere. Intanto nel solo 2001 il farmaco aveva fatturato 1.75 miliardi di dollari, più del Viagra. I profitti salivano a 2.27 miliardi di dollari nel 2002 e ancora a 2.7 miliardi di dollari nel 2003. Dal momento della sua commercializzazione, nel 1993, la molecola aveva fruttato commercialmente 12 miliardi di dollari, fatturati in gran parte con una dozzina di usi non approvati, nonostante i ripetuti richiami di FDA.

Pagare una multa non è un evento eccezionale, ma nient'altro che uno dei costi programmati per il marketing.

Qualche anno dopo, precisamente il 2 sett 2009, un'altra azienda controllata da Pfizer, la Pharmacia & Upjohn si dichiarava colpevole dello stesso crimine, per aver promosso **Bextra** per usi non registrati (dolore acuto di qualsiasi natura). Nel 2004 **Bextra** diventa campione di vendite (*blockbuster*) con 1,29 miliardi di dollari di fatturato. Viene ritirato nel 2005 quando FDA conclude che il farmaco aumenta il rischio di eventi cardiaci, infezioni toraciche e ictus, in pazienti sottoposti a cardiocirurgia.

Per questo (e per altri due farmaci, **Geodon** e **Zyvox**) Pfizer pagava la multa più elevata mai registrata nella storia degli U.S., 1,19 miliardi di \$ dollari. Oltre a ciò ha dovuto rimborsare Medicaid e Medicare con 1 miliardo di dollari.

Promuovere i propri farmaci per usi *off label* ha comportato multe miliardarie. Ne è valsa la pena?

I 2,3 miliardi di dollari pagati da Pfizer nel sett 2009 per **Bextra** (altri 3 prodotti) sono solo il 14% del 16,8 miliardi che questi farmaci hanno fruttato dal 2001 al 2008.

Esaminiamo il caso di Eli Lilly ed **Evista**, farmaco approvato per l'osteoporosi: 36 milioni dollari di multa per promozione *off label* (prevenzione di cancro al seno) nel 2005. Il farmaco continuava ad essere presentato in tal senso quando già nel 1997 FDA aveva respinto la richiesta.

Cospargendosi il capo di cenere, Sidney Taurel, responsabile del settore vendite del colosso farmaceutico, così dichiarava alla corte federale "*Ci rammarichiamo profondamente per la nostra condotta nel 1998...*" Ma nel gennaio 2009 ecco la recidiva, Eli Lilly pagava 1.42 miliardi di \$ di multa per aver promosso e venduto **Zyprexa**, approvato per il solo trattamento della schizofrenia, come rimedio per la demenza senile. Per inciso questo uso comporta effetti collaterali che sopravanzano i benefici (Schneider LS. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. NEJM 2006; 355:1525-38).

Queste multe 'salate' hanno danneggiato l'immagine delle Aziende coinvolte?

Dal gennaio all'ottobre 2009, dopo l'annuncio che avrebbe pagato una multa miliardaria, Pfizer ha visto crescere le sue azioni dello 9.3% mentre l'indice S&P guadagnava 11.2 punti percentuali. Dopo analogo annuncio di pagamento le azioni di Eli Lilly sono salite dello 0.6% da tot 2008 a tot 2009 e l'indice S&P ha guadagnato 6.9 punti percentuali.

Queste multe 'salate' hanno rallentato le vendite ?

Le vendite di **Evista** si sono incrementate del 3% nel secondo quadrimestre 2010 rispetto al 2009, per un totale di 259,5 milioni di dollari. Quindi una multa come quella comminata nel 2005 è stata pagata in meno di 3 settimane! Mentre **Zyprexa** nel secondo quadrimestre del 2010 ha fatturato 1.263 miliardi di dollari, con un incremento del 5% rispetto allo stesso periodo del 2009, nei soli Stati Uniti l'incremento è stato del 10%. Se la matematica non è un'opinione la multa del 2009 viene pagata con poco più di 4 mesi di vendite! (dati tratti da

http://www.finchannel.com/news_flash/Pharmacy/68051_Lilly_2Q_Profit_Rises_16%25/)

Infine **Zyprexa** ha fatto guadagnare a Eli Lilly 36 miliardi di \$ dal 2000 al 2008, più di 25 volte quanto pagato in multe in gennaio 2009.

Alcuni esempi di multe pagate di recente dall'Industria Farmaceutica¹

Azienda Farmaceutica	Data	Farmaco	Multa, milioni di \$
Pfizer	2009, sett	BEXTRA	2300
Lilly	2009, gen	ZYPREXA	01/01/15
Serono	2005, ott	SEROSTIM	704
Purdue Pharma	2007, mag	OxyCONTIN	634
Schering-Plough	2006, ago	TERMODAR INTRON A	435
Pfizer	2004, mag	NEURONTIN	430
Cephalon	2008, sett	ACTIQ, GABITRIL, PROVIGIL	425

¹ Federal court records, Bloomberg News accesso:

<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2010/03/19/AR2010031905612.html?sid=ST2010032003370>

Giovanni Peronato
Day Service Reumatologia
Ospedale S. Bortolo, Vicenza
giovanniperonato@alice.it

* Liberamente tradotto e adattato da un articolo da Bloomberg.com " *Big Pharma's Crime Spree*", scaricabile da <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20670001&sid=aJ2Ppws07jf8> ripreso dal Washington Post del 21 marzo 2010