



Marcia Angell

Farma&Co

Industria farmaceutica:
storie straordinarie
di ordinaria corruzione

Mercato della salute: la verità.

I
N
F
R
A

R
O
S
S
I

«Lasciamo che il mondo veda quello
che gli Stati Uniti fanno ai loro cittadini quando
hanno la sventura di ammalarsi.»

Michael Moore,
a proposito del suo prossimo film *Sicko*

ISBN 88-428-1381-8



9 788842 813811

Farmaci di marca e farmaci generici. Farmaci che costano una fortuna. Farmaci che cambiano nome e curano patologie diverse, ma sono esattamente gli stessi. Il Prozac, per esempio, che, colorato di rosso e lavanda, è diventato Sarafem, un rimedio contro la sindrome premestruale a un prezzo tre volte superiore. I farmaci davvero innovativi immessi sul mercato sono sempre meno perché l'obiettivo principale delle aziende è prolungare i brevetti - e gli incassi - di quelli già esistenti.

Dagli anni ottanta l'industria farmaceutica è il business più redditizio del mondo, con un fatturato annuo di 400 miliardi di dollari. Nella catena che dai fondi pubblici per la ricerca arriva fino ai medici e ai pazienti, gli interessi si concentrano nelle mani delle Big Pharma, veri colossi del marketing contemporaneo, raffinate macchine da guerra contro la salute dei cittadini. Ricerche e sperimentazioni truccate, sindromi inventate a tavolino come il «disordine di ansia sociale», lo scandalo dei farmaci anti-Aids negati ai paesi del Sud per non perderne il monopolio, medici comprati con sovvenzioni da favola, modifiche «cosmetiche» a farmaci già esistenti, i cui effetti diventano dubbi, se non addirittura pericolosi.

Che cosa sta succedendo? Come facciamo a sapere se i farmaci che ci vengono prescritti sono efficaci? Come orientarsi nelle nebbie della peggiore declinazione del mercato globale? Ce lo spiega in questo incredibile resoconto Marcia Angell, annoverata dalla rivista *Time* tra le venticinque persone più influenti d'America. Una lettura feroce, magnetica, da cui si esce necessariamente diversi: più forti, più indignati, infinitamente più consapevoli.

Marcia Angell, medico specializzato in medicina interna e patologia, è stata direttrice del *New England Journal of Medicine*, una delle riviste mediche più prestigiose al mondo. In campo sanitario è un'autorità riconosciuta e una convinta sostenitrice della riforma medica e farmaceutica. Ora insegna alla Harvard Medical School. Ha già pubblicato *Science on Trial*.

In copertina: fotografia
di ©Jonathan Kantor, Agenzia Laura Ronchi

€ 16,50
ISBN 88-428-1381-8

INFRAROSSI

Marcia Angell

FARMA&CO

Storie straordinarie
di ordinaria corruzione

Traduzione di Stefano Viviani Stogl



il Saggiatore

www.saggiatore.it



il Saggiatore

O Gruppo editoriale il Saggiatore S.p.A., Milano 2006

Titolo originale: *The Truth About the Drug Companies.*

How they deceive us and what to do about it

La scheda bibliografica è riportata nell'ultima pagina del libro

FARMA&CO

*a Bud
e a Lara ed Elisabeth*

Sommario



Prefazione di <i>Domenico Gallo</i>	9
Introduzione	19
1. Il colosso da 200 miliardi di dollari	27
2. La creazione di un nuovo farmaco	39
3. Quanto spende <i>davvero</i> nella R&S l'industria farmaceutica?	51
4. Un'industria innovativa?	63
5. Farmaci «me-too»: il più grande affare dell'industria farmaceutica	79
6. Quanto sono efficaci i nuovi farmaci?	94
7. Vendita aggressiva... omaggi, bustarelle e tangenti	110
8. Marketing mascherato da formazione	124
9. Marketing mascherato da ricerca	138
10. Giochi di brevetto: il monopolio si allunga	151

11. L'influenza si compra... e l'industria sa come	163
12. La festa è finita?	179
13. Come salvare l'industria farmaceutica... e spendere bene i nostri soldi	189
Postfazione	207
Epilogo	209
Note	219
Ringraziamenti	239
Indice analitico	241

Prefazione

di *Domenico Gallo*

«Prima della metà degli anni ottanta dell'Ottocento nessun medico aveva mai curato una malattia.» Questa frase di Hal Hellman può lasciare perplessi, ma se si esclude la strana storia del vaccino contro il vaiolo, introdotto alla fine del Settecento, è solo dal secolo scorso che la medicina ha prodotto ritrovati realmente efficaci.

Nonostante in tutto il mondo occidentale imperi il concetto di «centralità del paziente», l'universo della salute è fortemente caratterizzato dalla marcata asimmetria fra lo strapotere del mondo medico da un lato, e la scarsità di conoscenze e di informazione, la difficoltà di orientamento, la conseguente mancanza di un atteggiamento critico da parte dei cittadini dall'altro.

Del resto, se nel 2005 in Italia si sono spesi circa 125 miliardi di euro per la salute, è piuttosto evidente che complesse problematiche di ordine economico e politico, e gli interessi che intorno a queste si scatenano, pongano in secondo piano la questione etica relativa alla vita umana. L'industria della salute, la ricerca scientifica, le decisioni governative in merito a tagli o stanziamenti, sono di fatto un universo contrapposto alle esigenze e alle ragioni del malato.

Leggere *Farma&Co* di Marcia Angell, ex direttrice della più autorevole rivista medica del mondo, il *New England Journal of Medicine*, fondata a Boston nel 1812, con circa 200 000 abbonati, significa seguire due strade fondamentali: comprendere a fondo i risvolti economici e sociali del «mercato della salute», e approcciare in modo più critico e consapevole «chi ci cura quando stiamo male».

La prima considerazione implica valutare il ruolo fondamentale che il sistema sanitario straniero esercita in Italia, come cioè l'organizzazione della ricerca e dei servizi sanitari italiani non possa essere realmente compresa se non si conoscono le linee guida della realtà statunitense e britannica, i due modelli attorno ai quali tutte le nazioni occidentali cercano una propria mediazione.

Nel 1935, Franklin Delano Roosevelt, nell'ambito della legislazione che aveva caratterizzato il New Deal, introdusse alcune norme per finanziare l'assistenza ai figli a carico, ai ciechi e agli invalidi, le pensioni e l'assistenza agli anziani, l'indennità di disoccupazione. Solo la violenta opposizione dell'American Medical Association, nemica feroce di ogni assistenza mutualistica, impedì che fosse introdotta una qualche forma di copertura sanitaria. Dopo di lui, né Harry Truman nel 1945 né Bill Clinton nel 1994 riuscirono a organizzare un sistema sanitario in grado di garantire livelli di assistenza a tutta la popolazione. Tuttavia, anche se manca la garanzia dell'universalità, gli Stati Uniti non hanno un sistema sanitario privato, come erroneamente si crede, ma piuttosto un insieme di garanzie, a volte complesse da gestire, che copre le spese sanitarie dell'85 per cento della popolazione.

Quello americano è stato un confronto politico molto aspro che ha visto più volte i governi democratici tentare di approvare leggi a favore di un'estensione dei diritti sanitari, nell'idea che un sistema universalista fosse coerente con il livello di sviluppo raggiunto dal paese. Nel 1960, verso la conclusione del secondo mandato di Dwight Eisenhower, furono previsti finanziamenti federali per quegli stati che avessero garantito l'assistenza sanitaria agli anziani, ma, nonostante un forte consenso politico, questa legge non fu applicata fino al 1963, quando John Fitzgerald Kennedy si rese promotore di un rilancio politico della salute pubblica. Il risultato è il programma di assistenza sanitaria rivolto alla popolazione anziana e ai portatori di alcune tipologie di handicap, Medicare. Il programma dovette subire un rallentamento a causa dell'omicidio di Kennedy, e solo nel 1965, sotto la presidenza di Lyndon Johnson, in concomitanza con la maggioranza democratica in entrambe le camere del Congresso, poté essere approvato. Analogamente il Congresso approvò Medicaid, un emendamento che garantiva l'assistenza sanitaria agli indigenti.

Oggi il quadro sanitario statunitense si presenta estremamente

complesso e frammentato; i due grandi sistemi di protezione pubblica garantiscono una copertura parziale, essendo caratterizzati da forme di compartecipazione alla spesa, e molti cittadini scelgono comunque di affiancarli ad assicurazioni private. In ogni caso si stima che il 14 per cento della popolazione statunitense non possa contare su alcuna forma strutturata di assicurazione sanitaria, escluse le prestazioni d'emergenza.

Nel 2003 la spesa sanitaria statunitense pro capite è stata di circa 5635 dollari, corrispondente a una percentuale della spesa sanitaria totale sul Pil del 14 per cento, mentre in Italia la spesa sanitaria totale è pari al 7,8 per cento. La somma enorme che negli USA viene impiegata per la salute, la spesa pro capite più alta del mondo, si compone di contributi versati dalle medie e grandi imprese, dal governo federale, dai governi degli stati, dalle autorità locali e da polizze private a carico dei cittadini. Se osserviamo il fenomeno sanità non nell'ottica della spesa e del consumo di risorse, ma in termini di produzione industriale e di servizi, la salute rappresenta il comparto più importante dell'economia statunitense. Una macchina produttiva che si riversa poi nel mondo intero, attraverso il sistema delle multinazionali, le medicine, le apparecchiature diagnostiche, i vaccini, le tecniche e le best *practices*, garantendo agli Stati Uniti il primato mondiale su quello che è diventato il generatore di ricchezza più importante al mondo.

È d'interno di questo quadro di riferimento che l'inchiesta di Marcia Angell denuncia una strategia complessiva delle case farmaceutiche a danno di istituzioni, di assicurazioni e di cittadini. In questo senso la frammentarietà del sistema di assistenza sanitaria statunitense sembra agevolare la logica consumistica e la scarsa propensione etica del sistema del marketing farmaceutico. Qualcuno osserverà che la salute altro non è se non una particolare tipologia di mercato, e che dovranno essere proprio le leggi di mercato a consentire che si raggiunga l'equilibrio tra domanda e offerta. Credo siano in molti a dissentire da questo assunto, soprattutto perché il mercato della salute presenta forme assolutamente atipiche che non consentono di abbandonare un diritto fondamentale, quello della salute appunto, alle distorsioni e al cinismo del mercato.

Come scrive Marcia Angell, i cittadini non possiedono sufficienti informazioni sulle tecniche e gli effetti della medicina e della farmacologia, la percezione del loro stesso stato di salute è imprecisa e soggettiva, le aspettative riguardo alle cure spesso differiscono dall'efficacia reale del percorso clinico. Se il consumatore non è in grado di valutare criticamente ciò che il mercato gli offre, quello cui assistiamo è un'inquietante manipolazione della domanda da parte di chi gestisce l'offerta.

Non illudiamoci che quanto è documentato all'interno di *Farma&Co* sia un fenomeno circoscritto agli Stati Uniti. Il diffondersi del mercato globale e l'estrema debolezza della ricerca scientifica italiana fanno sì che ogni stortura del mercato del farmaco mondiale si ripercuota anche in Italia.

Il Sistema Sanitario Nazionale italiano, pensato a metà degli anni settanta sul modello universalista britannico, ha visto l'accavallarsi di tre leggi di riordino (1992, 1993 e 1999) e della micidiale *devolution*, che ha portato a sistemi sanitari estremamente differenti tra regione e regione, con espressioni politiche radicalmente opposte, come accade tra Lombardia e Toscana, per esempio. Nel primo caso infatti prevale la totale apertura al mercato privato della sanità, che esalta il principio di libera scelta del cittadino, mentre nel secondo vige il modello pubblico e assistenzialista, che privilegia l'ottica del territorio.

I risultati negativi della mancanza di programmazione e controllo sono sotto gli occhi di tutti: in alcune regioni, come la Lombardia, le strutture sanitarie pubbliche e private sono in competizione tra loro come concessionarie di automobili, i cittadini corrono costantemente il rischio di essere sottoposti a cure inutili e dannose. Inoltre, in tutto il paese, proliferano le prestazioni sanitarie private (anche in nero), i medici specialisti sono per legge autorizzati al secondo lavoro, spesso in concorrenza con la struttura pubblica di appartenenza, le interminabili liste di attesa, talvolta artificiali, spingono i cittadini a rinunciare ai propri diritti e a rivolgersi a strutture private.

Ma veniamo ai farmaci che, come si vedrà, presentano in Italia problematiche analoghe a quelle statunitensi. Silvio Garattini, una delle voci istituzionali più autorevoli nel settore – è fondatore e direttore

dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e membro di vari organismi istituzionali in ambito sanitario –, in una intervista rilasciata a *Il Messaggero* (30 ottobre 2005), dichiara che su circa 8500 farmaci disponibili sul mercato italiano solo 100 sono efficaci. Una dichiarazione forte e in linea con la situazione delineata da Marcia Angell in America, una denuncia contro i farmaci fotocopia e lo sfuggente mercato delle «quasi medicine». In altre sedi Garattini ha denunciato l'inutilità di molti farmaci in circolazione, come gli epatoprotettori, i farmaci per la memoria, alcuni immunomodulanti, i cerebroattivi e gli integratori alimentari, e il conseguente bombardamento pubblicitario che conduce a un aumento delle prescrizioni.

Il fenomeno diffuso dei «farmaci inutili» procede in parallelo a quello delle «non-malattie». Nel 2002, il *British Medical Journal* ha pubblicato i risultati di un sondaggio rivolto ai propri lettori su quali siano i principali «non-disease», ovvero quei disturbi dell'organismo che non dovrebbero essere considerati malattie. Tra questi figurano: calvizie, osteoporosi, cellulite, menopausa, sindrome del colon irritabile, abbassamento del livello di testosterone (dovuto all'età), disfunzione erettile, forme d'ansia generate dalla dimensione del pene; a queste supposte false malattie si affiancano stati come la gravidanza e l'invecchiamento.

Owamente l'inchiesta del *British Medical Journal* ha suscitato aspre polemiche sia tra gli specialisti sia tra le associazioni che raccolgono i familiari e pazienti delle suddette sindromi, ma è chiaro quale vantaggio possano trarre le case farmaceutiche se, oltre a distribuire sul mercato ritrovati più o meno efficaci alle malattie propriamente dette, riescono anche a diffondere farmaci grazie d'ampliamento dei confini delle malattie trattabili. Naturalmente questo è possibile grazie ai media a cui le case farmaceutiche hanno accesso, e a tecniche pubblicitarie elaborate nei settori più commerciali. «La medicalizzazione della calvizie è un buon esempio di quanto appena detto. Ogni qual volta nuovi farmaci per la crescita dei capelli vengono approvati, sembra che questo processo naturale si trasformi in fenomeno medico. I risultati di un nuovo progetto di ricerca sono riportati asserendo che la perdita di capelli può portare a panico e ad altri problemi emotivi e può avere ricadute sulle prospettive lavorative e sul benessere mentale. Molto spesso, però, i

mass media non dichiarano che tale ricerca è stata finanziata dall'industria farmaceutica che vende un nuovo farmaco per la crescita dei capelli.» Così si esprime l'Accademia Pontificia Pro Vita nel documento *Il prodotto farmaceutico come medicina, come prodotto commerciale e come bene di consumo*, denunciando l'esistenza di una strategia commerciale tesa a massimizzare il potenziale commerciale di un prodotto farmaceutico attraverso l'alterazione della gravità dei sintomi e la sostituzione del rischio di malattia con la malattia stessa. Se la non-malattia «è un processo o problema umano che alcuni definiscono come condizione medica, ma la cui soluzione potrebbe essere più facilmente raggiunta se tale problema o processo non fosse definito in questo modo», si comprende l'enorme mercato che essa apre.

Queste osservazioni dimostrano che la guerra dei farmaci si gioca su tutti i fronti: la rielaborazione e il prolungamento dei brevetti, l'efficacia ridotta o da dimostrare, le tattiche dei trial, la sovraprescrizione causata dall'incuria dei medici o dagli incentivi delle case farmaceutiche, il mercato dei prodotti acquisibili direttamente dalle persone, la cosmesi e tutto il campo fiorente del benessere e della bellezza, il doping, l'assunzione per finalità diverse da quelle per cui il farmaco può essere prescritto. Quest'ultimo è il caso del Ritalin (metilfenidato), un trattamento per soggetti affetti da iperattività o deficit di attenzione, talvolta utilizzato per curare la narcolessia, assunto anche per i suoi effetti collaterali quali soppressione dell'appetito, insonnia, aumento della concentrazione ed euforia. Altrettanto significativo è il caso dell'OxyContin, un antidolorifico equivalente della morfina, distribuito alla fine degli anni novanta dalla Perdue Pharma per i malati terminali. Il farmaco è stato prescritto anche in altri casi, fratture e dolori, creando nei pazienti rapide assuefazioni e crisi di astinenza più intense di quelle causate dall'eroina. Altrettanto accade per il Tylox, e negli Stati Uniti si segnala il passaggio da stupefacenti tradizionali, come l'eroina, a queste sostanze. Inoltre è noto il caso di una sindrome denominata GAD, Generalized Anxiety Disorder (disordine di ansia generalizzato), che si manifesta attraverso i seguenti sintomi: irrequietezza, stanchezza, irritabilità, tensione muscolare, nausea, diarrea, sudorazione. Negli Stati Uniti una capillare e tempestiva campagna televisiva denuncia il di-

lagare della GAD proprio quando la GlaxoSmithKline certifica il suo antidepressivo Paxil.

Cosa possono fare i cittadini per difendersi da una strategia articolata che impegna le migliori menti delle case farmaceutiche, coinvolge la ricerca universitaria, registra un pericoloso lassismo degli organi di verifica e controllo e vede la classe politica svolgere un ruolo di difesa delle proprie lobby? In Italia, per esempio, è attivo Laser, un collettivo che si definisce Laboratorio Autonomo di Scienza Epistemologia e Ricerca, un organo di controinformazione nato dalle lotte studentesche dell'Università La Sapienza di Roma che si è specializzato nell'affrontare criticamente il mondo della scoperta scientifica, integrando informazioni sulle tecniche di finanziamento e di selezione dei progetti scientifici. La volontà di «aprire la scatola nera della scienza per liberarne i saperi» porta a interessanti informazioni anche sul mondo del farmaco e della sua efficacia. Dal sito di Laser troviamo le seguenti notizie:

Affari & Finanza, il supplemento economico di *Repubblica*, pubblica un articolo intitolato «Schizofrenia, i nuovi farmaci per dimenticare l'elettroshock». Un argomento interessante, perché l'elettroshock è un'anacronistica barbarie. L'articolo dà conto dei test effettuati su quattro farmaci utilizzati contro la schizofrenia. I farmaci sono lo Zyprexa (prodotto dalla Eli Lilly, quinto farmaco più venduto negli USA), il Geodon (Pfizer), il Seroquel (AstraZeneca, nell'articolo di *Repubblica* diventa «Sequel»...) e il Risperdal (Johnson & Johnson). Come dice il titolo, la giornalista ne celebra le doti: «dallo studio è emersa una sostanziale validità per questi quattro nuovi farmaci [...] buoni anche i risultati per il Zyprexa della Eli Lilly, noto anche come Olanzapina [...] l'Olanzapina è molto efficace, ed è anche indicata per una elevata riduzione degli aspetti psicopatologici».

Ma quando un articolo scientifico appare su un supplemento intitolato *Affari & Finanza*, è bene insospettirsi. Soprattutto quando c'è di mezzo Big Pharma. Contro lo Zyprexa, per esempio, è in corso una *class action*, una causa collettiva intentata da migliaia di persone per i suoi numerosi effetti collaterali. Ricordate il Vioxx, che fu ritirato dalla Merck proprio per una *class action*? Lo stesso procedimento giudiziario è in piedi contro la Eli Lilly che produce lo Zyprexa, colpevole di aumentare la probabilità di contrarre il diabete, di provocare ictus e «eventi cardiovascolari avversi» e obesità. Lo

Zyprexa, peraltro, non mostra nemmeno una grande efficacia contro la schizofrenia, tanto da sconsigliarne ufficialmente la somministrazione nei pazienti disturbati.

Lo Zyprexa rientra tra i cosiddetti «anti-psicotici atipici», un'intera categoria di farmaci oggi sotto accusa. Infatti, pure gli altri farmaci decantati dalla *Repubblica* non se la passano bene: anche contro il Risperdal (provoca l'ictus), il Geodon (provoca diabete e disturbi maniacali) e il Seroquel (diabete) sono in corso *class action* che porteranno in tribunale le case farmaceutiche produttrici. Con questi farmaci qualcuno (forse) si libererà dell'elettroshock: ma chi ci libererà dalle case farmaceutiche?

Il commento di Laser ci introduce a un tema di notevole interesse, ovvero le *class actions*, azioni giudiziarie collettive che, nel sistema legislativo degli Stati Uniti, hanno una grande forza. <http://www.lawyersandsettlements.com> è l'indirizzo di un motore di ricerca che accede a migliaia di casi di cittadini che hanno intentato cause di risarcimento contro aziende. Il sito è ricchissimo di informazioni sulle case farmaceutiche e i loro prodotti, è una fonte di informazioni attendibile sul reale impatto di alcuni farmaci e uno strumento di divulgazione che utilizza, per buona parte, fonti universitarie e della ricerca altrimenti inaccessibili o scarsamente comprensibili. Forme di lotta democratiche in grado di mettere in difficoltà le stesse lobby che dettano ai politici le proprie leggi, ma la partita della salute non può essere giocata solo nei paesi più ricchi.

Segnali allarmanti provengono dal Terzo Mondo, dove la quasi totalità delle prestazioni sanitarie è a pagamento. Alla fine degli anni novanta, su pressione della Banca Mondiale e del Fondo Monetario Internazionale, il diritto alla salute è stato sacrificato dalle manovre di ristrutturazione economica, e per le famiglie povere questo ha significato rinunciare d'assistenza sanitaria. Secondo il *British Medical Journal*, che ha osservato gli andamenti della mortalità in paesi come Uganda e Sudafrica, dove è stata reintrodotta l'assistenza sanitaria di base gratuita, in un anno tra i paesi dell'Africa subsahariana potrebbero essere salvati 233 000 bambini con meno di cinque anni. Inoltre i paesi più poveri sono soggetti agli inganni del fiorente mercato delle medicine false. Secondo *Lancet*, sono in circolazione enormi quantità di medicine contraffatte, scadenti o poco efficaci; apparentemente si trat-

ta dello stesso farmaco, la scatola è identica, ma finti antibiotici e antimalarici stanno provocando la morte di decine di migliaia di persone che probabilmente hanno speso tutto il loro denaro per curarsi. L'artesunato, per esempio, è il farmaco più diffuso contro il ceppo più pericoloso della malaria, *Plasmodium falciparum*. Controlli sulle confezioni in vendita in alcuni paesi asiatici hanno registrato che un terzo delle confezioni, tutte con il marchio di produzione di Guilin Pharma, acquistate in Cambogia, Laos, Birmania, Vietnam e Thailandia non hanno alcun principio attivo. Allo stesso modo sono stati scoperti falsi Viagra e contraccettivi fasulli. Concentrazioni troppo basse di antibiotici come la amoxicillina e l'ampicillina, con riduzioni pari al 60 per cento del principio attivo, provocano addirittura effetti controproducenti favorendo la selezione di ceppi batterici più resistenti, mentre concentrazioni troppo alte di farmaci, presenti in confezioni scadenti e non controllate, possono produrre effetti tossici con conseguenze mortali sui bambini. È il caso di un antimalarico come la clorochina, capace di provocare l'aritmia cardiaca. La lista delle conseguenze criminali di queste contraffazioni è lunga, ma è importante chiedersi quale sia la filiera produttiva che porta a una così grande diffusione dei falsi farmaci. Se è vero che ci si trova davanti a produzioni locali scadenti, Africa e Asia sono il luogo ideale per smerciare farmaci scaduti o scarti di fabbricazione del mondo occidentale.

Nel mondo, ogni anno, circa 17 milioni di persone muoiono a causa di una malattia infettiva perché non possono permettersi le medicine. In un anno la tubercolosi ha ucciso due milioni di persone che non erano in grado di curarsi. Solo il 4 per cento dei malati di AIDS ha accesso ai farmaci antiretrovirali. Oggi il 25 per cento della popolazione mondiale consuma oltre il 90 per cento dei farmaci. Su questa ingiusta asimmetria che nega il diritto alla vita a miliardi di persone si gioca in Occidente una corsa all'arricchimento che attacca ogni principio etico.

È importante osservare che l'assiduo rapporto esistente negli Stati Uniti tra case farmaceutiche e medici, descritto nel dettaglio da Marcia Angell, è presente anche in Italia. Anzi il programma nazionale dell'Educazione Continua in Medicina, il famoso ECM, prevede che tutto il personale del ruolo sanitario operante in Italia debba acquisire un determinato numero di crediti formativi all'anno. Siccome la si-

tuazione economica di aziende sanitarie territoriali e ospedaliere versa da anni in crisi di bilancio, con forme di commissariamento che interessano alcune regioni, è evidente che i medici avranno proprio le case farmaceutiche come riferimento per la loro formazione e il conseguente recupero degli agognati crediti. Per molti il business dei erediti è ancora più proficuo del vecchio comparaggio, ovvero viaggi e regali, in quanto fidelizza i singoli medici a determinati farmaci e rispettive case farmaceutiche, se non altro per ottenere la formazione che il proprio ente ha difficoltà a garantire al personale.

Farma&Co apre grandi domande sulla nostra salute e ci proietta verso la radicale trasformazione che sta avvenendo nel mondo della medicina. Quasi senza che ce ne rendiamo conto la chirurgia sta mettendo a punto diverse tipologie d'intervento in giornata, costringendo le strutture ospedaliere a riorganizzarsi radicalmente; la diagnosi precoce consente di individuare malattie ancora asintomatiche attraverso sistemi diagnostici accessibili e a costi contenuti; le cellule staminali sono in grado di rallentare o arrestare la degenerazione di molti organi, mentre l'ingegneria genetica potrà intervenire sugli embrioni identificando e rimuovendo numerose malattie; la grande rivoluzione che ci coinvolgerà nei prossimi anni però riguarderà proprio le nostre vecchie medicine. La Johns Hopkins University ha costruito una specie di vettore grande come un granello di polvere in grado di viaggiare all'interno del nostro corpo e depositare le medicine esattamente dove sono necessarie, una scoperta destinata ad avere grande successo per molte patologie, tra cui quelle oncologiche. Inoltre la farmacogenomica e la farmacogenetica hanno portato alla scoperta di fattori individuali che producono differenti reazioni ai farmaci. Questa reazione individuale sta alla base della diversa efficacia delle medicine che assumiamo spesso riscontrata nella vita quotidiana. Se reagiamo in modo diverso alle medicine allora sarà necessario sviluppare banche dati capaci di rendere disponibili i profili genetici dei pazienti e memorizzare le reazioni ai farmaci «salva-vita». Il domani si preannuncia dominato da giganteschi database che contengono la descrizione più intima di noi stessi e medicine che vengono costruite ad hoc, terapie personalizzate di elevata efficacia. Ma se il livello etico di chi ha in mano le conoscenze chiave per la nostra salute è quello descritto in *Farma&Co*, quale futuro ci attende?

Introduzione

I farmaci sono diversi

Gli americani sono quotidianamente bombardati di messaggi pubblicitari da parte dell'industria farmaceutica. Insieme alla descrizione delle virtù di un particolare farmaco, generalmente corredata da immagini di gente bellissima che si gode la vita all'aria aperta, c'è un messaggio più generale. Ridotto all'osso, suona così: «Certo, i farmaci prescritti sono cari, ma questo dimostra quanto sia alto il loro valore. Inoltre, le spese per la ricerca e lo sviluppo sono enormi e in qualche modo bisogna pur coprirle. Noi, in qualità di società "basate sulla ricerca", produciamo un flusso costante di medicine innovative che allungano la vita, ne migliorano la qualità ed evitano cure mediche costose. Voi siete i beneficiari di questa continua conquista del libero sistema d'impresa americano, siate dunque riconoscenti, smettetela di lamentarvi e pagate». Più prosaicamente, quello che l'industria vi sta dicendo è che avete ciò per cui pagate.

O la borsa o la vita

Ma è proprio così? Di certo, i farmaci prescritti sono cari, e il loro prezzo è in crescita costante. Gli americani attualmente spendono 200 miliardi di dollari all'anno in farmaci prescritti, e questa cifra sta aumentando di circa il 12 per cento annuo (sceso rispetto a un picco del 18 per cento nel 1999).¹ I farmaci rappresentano la voce a crescita più rapida della spesa sanitaria, che di per sé aumenta a un rit-

mo allarmante. Questo incremento nella spesa per i farmaci riflette diverse tendenze, che concorrono in parti più o meno uguali: il fatto che le persone ne assumono più di quanto non facessero in passato, che i farmaci assunti sono probabilmente quelli nuovi e più cari, sostituiti ai più vecchi ed economici, e che il prezzo dei farmaci più largamente prescritti viene alzato in maniera quasi automatica, anche diverse volte in un anno.

Prima che il suo brevetto scadesse, per esempio, il prezzo del campione di vendite della Schering-Plough, la pillola antiallergica Claritin, venne aumentato di tredici volte nel giro di cinque anni, per un incremento cumulativo superiore al 50 per cento, quattro volte più del tasso generale d'inflazione.² Come spiegò la portavoce di una società: «Gli incrementi dei prezzi non sono una novità nell'industria e questo ci permette di investire in R&S».³ Nel 2002, il prezzo medio dei cinquanta farmaci più usati dai cittadini anziani era di circa 1500 dollari per il consumo annuale. (I prezzi variano enormemente, ma la cifra si riferisce a quello che le aziende chiamano il prezzo all'ingrosso medio, che si avvicina con buona approssimazione a quello che un individuo senza assicurazione corrisponde alla farmacia.)⁴

Pagare per i farmaci prescritti non è più un problema solo per le persone meno abbienti. L'economia è in crisi, e il sistema sanitario va verso restrizioni sempre maggiori. I datori di lavoro chiedono ai dipendenti di accollarsi una parte sempre più alta dei costi, e molte imprese stanno abbassando drasticamente i benefit legati alla salute. Dato che i prezzi dei medicinali prescritti stanno crescendo rapidamente, chi deve pagare è particolarmente impaziente di sottrarsi a un tale onere spostando i costi sui singoli individui. Il risultato è che sempre più persone si ritrovano costrette a pagare di tasca propria una quota crescente della loro spesa in farmaci. Una vera bastonata.

Molti, semplicemente, non ce la fanno. Per far fronte alla spesa in medicinali, alcuni tagliano i costi del riscaldamento domestico o degli alimenti. Altri cercano di far durare di più i propri farmaci prendendoli meno spesso di quanto prescritto, o condividendoli con il consorte. Altri ancora, troppo imbarazzati per ammettere di non potersi permettere i farmaci, lasciano lo studio del medico con la ricetta in mano ma non la utilizzano. Questi pazienti non solo evitano di sottoporsi al trattamento necessario ma, a volte, inducono i medici a

ritenere erroneamente che i farmaci prescritti non funzionano e di conseguenza a prescriverne di diversi, aggravando la situazione.

Le persone maggiormente colpite sono gli anziani. Quando nel 1965 venne varato il programma di assistenza sanitaria Medicare, la gente faceva uso di molti meno farmaci e il costo di questi ultimi era contenuto. Per tale ragione nessuno ritenne necessario includere nel programma un'indennità al paziente per i farmaci prescritti. A quei tempi, gli anziani potevano permettersi in genere di acquistare di tasca propria qualunque farmaco di cui avessero bisogno. Una percentuale oscillante tra la metà e i due terzi degli anziani godono oggi di un'assicurazione supplementare che in parte copre i costi dei farmaci prescritti, ma questa percentuale è in calo perché datori di lavoro e assicuratori la ritengono un pessimo affare. Alla fine del 2003, il Congresso approvò una legge di riforma di Medicare che prevedeva un'indennità sui farmaci prescritti a partire dal 2006, ma, come vedremo più avanti, i suoi benefici, oltre a essere inadeguati, saranno rapidamente annullati dai prezzi in crescita e dai costi amministrativi.

Per ovvie ragioni, gli anziani tendono ad avere bisogno più dei giovani di farmaci, in particolare per malattie croniche come artrite, diabete, ipertensione e colesterolo alto. Nel 2001, quasi un anziano su quattro dichiarava di ridurre il dosaggio o di non utilizzare le prescrizioni per via dei costi.⁵ (Il rapporto è quasi certamente più alto oggi.) Purtroppo, i soggetti più deboli sono anche quelli che hanno meno probabilità di ottenere un'assicurazione supplementare. Ipotizzando un costo medio annuo per ciascun farmaco di 1500 dollari, un individuo costretto a prendere sei differenti farmaci prescritti – e non è raro che accada – arriverebbe a spendere 9000 dollari di tasca propria. Non sono tanti gli anziani con problemi di salute che dispongono di tali cifre.

Inoltre, perpetuando una delle pratiche più perverse dell'industria farmaceutica, i prezzi sono molto più alti proprio per le persone che necessitano maggiormente dei farmaci e non se li possono permettere. L'industria fa pagare ai beneficiari di Medicare senza assicurazione supplementare molto più di quanto chiede ai suoi clienti preferiti, quali le Health Maintenance Organizations (HMO), grandi compagnie assicurative sanitarie, e il sistema Veterans Affairs (VA),

che garantisce l'assistenza sanitaria ai veterani di guerra. Dato che questi ultimi acquistano all'ingrosso, possono trattare per sconti sostanziosi o rimborsi. La gente senza assicurazione non ha potere negoziale e così finisce per pagare i prezzi più alti.

Negli ultimi due anni abbiamo assistito, per la prima volta, a un principio di resistenza pubblica nei confronti di una politica dei prezzi all'insegna dell'avidità e ad altre dubbie pratiche dell'industria farmaceutica. È principalmente in conseguenza di questa resistenza che le case farmaceutiche adesso ci stanno sommergendo di messaggi da parte delle loro agenzie di pubbliche relazioni. E le parole magiche, ripetute più e più volte come un incantesimo, sono «ricerca», «innovazione» e «americana». Ricerca. Innovazione. Americana. Sembra una storia appassionante.

Retorica contro realtà

La retorica può essere entusiasmante, ma ha davvero poco a che fare con la realtà. Per cominciare, la ricerca e lo sviluppo (R&S) rappresentano una parte relativamente piccola nei budget delle grandi aziende farmaceutiche, che si riduce davvero a poca cosa se paragonata alle enormi spese per il marketing e l'amministrazione, e risulta inferiore persino ai profitti. In realtà, anno dopo anno, per oltre due decenni, questa industria è stata di gran lunga la più redditizia negli Stati Uniti. (Nel 2003, per la prima volta ha perso il primato, scendendo al terzo posto, superata dall'industria di «estrazione mineraria, produzione del greggio» e dalle «banche commerciali».) I prezzi imposti dalle case farmaceutiche hanno uno scarso rapporto con i costi della produzione dei farmaci e potrebbero essere tagliati drasticamente senza mettere in alcun modo in pericolo la R&S.

In secondo luogo, l'industria farmaceutica non è particolarmente innovativa. Per quanto possa sembrare incredibile, negli ultimi anni è stata introdotta sul mercato solo una manciata di farmaci e ciò è avvenuto in gran parte sfruttando soprattutto la ricerca delle istituzioni accademiche finanziate dai contribuenti, di piccole società di biotecnologie, o del National Institutes of Health (NIH). La grande maggioranza dei «nuovi» farmaci non sono affatto nuovi, ma sem-

plici variazioni di vecchi farmaci già presenti sul mercato. Questi vengono chiamati farmaci «me-to» (farmaci «anch'io»). L'idea è quella di accaparrarsi una quota di un mercato lucroso e consolidato producendo qualcosa di molto simile a un farmaco campione di vendite. Per esempio, attualmente sul mercato sono disponibili sei statine (Mevacor, Lipitor, Zocor, Pravachol, Lescol, e la più recente Crestor) per abbassare i livelli di colesterolo, tutte varianti della prima. Come fa notare la dottoressa Sharon Levine, direttore esecutivo associato del Kaiser Permanente Medical Group: «Se sono un produttore e posso cambiare una molecola e ottenerne altri vent'anni di diritti di privativa, e convinceremmo i medici a prescrivere che i consumatori a chiedere la nuova forma di Prilosec, o il Prozac settimanale invece del Prozac giornaliero, proprio quando il mio brevetto sta per scadere, allora perché dovrei spendere denaro in un'impresa decisamente meno sicura, quale lo studio di farmaci nuovi di zecca?». ⁶

In terzo luogo, l'industria non è esattamente un modello di libera impresa americana. Di sicuro, è libera di scegliere quali farmaci sviluppare (per esempio, farmaci «me-too» piuttosto che preparati innovativi) ed è libera di farli pagare la cifra più alta che il mercato sarà in grado di sopportare, ma è completamente dipendente dai monopoli garantiti dal governo, sotto forma di brevetti e diritti esclusivi di commercializzazione approvati dalla Food and Drug Administration (FDA). Se non è particolarmente innovativa nello scoprire nuovi farmaci, è altamente innovativa – e aggressiva – nell'escogitare modi per estendere i suoi diritti di monopolio.

E non vi è nulla di particolarmente americano in questa industria che, al contrario, incarna la quintessenza dell'industria globale. Circa la metà delle maggiori case farmaceutiche ha sede in Europa. (Il numero esatto è variabile a causa delle fusioni.) Nel 2002, le «top ten» erano le società americane Pfizer, Merck, Johnson & Johnson, Bristol-Meyers Squibb e Wyeth (già American Home Products); le inglesi GlaxoSmithKline e AstraZeneca; le svizzere Novartis e Roche; e la francese Aventis. ⁷ (Nel 2004, Aventis si fuse con un'altra società francese, Sanofi-Synthelabo, finendo al terzo posto.) Il modo di operare è più o meno lo stesso per tutte: fissano prezzi più alti per i loro farmaci negli USA rispetto agli altri mercati. Dato che gli Stati Uniti sono il maggior centro di profitto, è semplicemente una buona po-

litica di relazioni pubbliche per le case farmaceutiche farsi passare per americane, che lo siano o meno. È tuttavia vero che adesso alcune delle società europee stanno localizzando le loro attività di R&S negli Stati Uniti. Affermano che il motivo è legato al fatto che noi, a differenza del resto del mondo, non regolamentiamo i prezzi. Ma più verosimilmente la ragione risiede nel fatto che vogliono usufruire della produzione di ricerca senza pari delle università americane e dell'NIH. In altre parole, non è l'iniziativa privata ad attirarle, ma semmai l'esatto contrario: la nostra impresa di ricerca finanziata con il denaro pubblico.

Diciamola tutta

Questo libro vi svelerà la vera faccia dell'industria farmaceutica, mostrando come nel corso degli ultimi due decenni si sia allontanata sensibilmente dal suo importante obiettivo originario di scoprire e produrre nuovi farmaci necessari. Trasformatasi oggi principalmente in una macchina del marketing per vendere farmaci di dubbia utilità, questa industria usa la sua ricchezza e il suo potere per arruolare qualsiasi istituzione possa intralciare il suo cammino, compresi il Congresso USA, la Food and Drug Administration, i centri medici universitari e i medici stessi. (La maggior parte degli sforzi del marketing è concentrata nell'influenzare i medici, dato che sono questi a compilare le prescrizioni.)

Ho verificato in prima persona l'influenza dell'industria sulla ricerca medica nei due decenni trascorsi al *The New England Journal of Medicine*. La rivista si occupa principalmente della ricerca sulle cause delle malattie e le relative cure. Questa attività è sempre più sponsorizzata dalle case farmaceutiche. Ho visto società cominciare a esercitare un grado di controllo sul modo in cui veniva condotta la ricerca che non esisteva quando arrivai la prima volta al giornale, e lo scopo era chiaramente di truccare i dadi per garantire che i farmaci risultassero validi. Per esempio, le società richiedevano ai ricercatori di confrontare un nuovo farmaco con un placebo (pastiglia di zucchero) invece che con un farmaco più vecchio. In questo modo, il nuovo farmaco appariva piuttosto efficace anche se in realtà poteva esse-

re peggiore di quello già in commercio. Esistono altri modi per influenzare la ricerca, e non tutti possono essere individuati, nemmeno dagli esperti. Ovviamente, noi rifiutavamo i documenti di quel genere quando li riconoscevamo, ma uscivano comunque su altri giornali. A volte le aziende non permettono ai ricercatori di pubblicare in alcun modo i risultati ottenuti se questi sono sfavorevoli ai loro farmaci. Vedendo crescere l'influenza dell'industria farmaceutica aumentava la mia preoccupazione riguardo alla possibilità che gran parte della ricerca pubblicata fosse seriamente scorretta e portasse i medici a ritenere i nuovi farmaci generalmente più efficaci e sicuri di quanto realmente non fossero.

In questo momento ci sono segnali forti di una profonda crisi dell'industria, dovuta in gran parte al numero limitato di farmaci innovativi nella sua produzione. Inoltre, l'opinione pubblica accoglie con sempre maggiore scetticismo i suoi proclami altisonanti e gli acquirenti di farmaci stanno cominciando a lamentarsi a voce alta dell'intollerabile livello raggiunto dai prezzi. I profitti, che rimangono enormi, stanno cominciando a calare, e le quotazioni azionarie di alcune delle maggiori società sono in diminuzione. Ma invece di investire di più in farmaci innovativi e calmierare i prezzi, le case farmaceutiche stanno riversando denaro nel marketing, nelle manovre legali per estendere i diritti di privativa e nelle azioni di pressione sul governo per prevenire qualunque forma di regolamentazione dei prezzi.

Se i farmaci prescritti fossero un bene di consumo tra i tanti altri, tutto questo non avrebbe molta importanza. Ma i farmaci sono diversi. La salute, e persino la vita, degli individui dipende da essi. Secondo le parole della senatrice democratica del Michigan, Debbie Stabenow: «Non è come comprare un'auto, o un paio di scarpe da tennis o del burro di arachidi».⁸ La gente ha bisogno di sapere che ci sono su questa industria controlli e contrappesi, in modo tale che la sua ricerca di profitto non sovrasti ogni altra considerazione. Nel capitolo 13 suggerirò in quale modo il sistema potrebbe essere riformato per garantire l'accesso a buoni farmaci a prezzi ragionevoli e riportare la realtà di questa industria in linea con la retorica che propina.

La riforma dovrà estendersi oltre l'industria fino alle agenzie e alle istituzioni da essa cooptate, comprese la FDA e la professione medica con le sue istituzioni. Questo profondo cambiamento im-

pegnerà l'azione del governo, che a sua volta richiederà una forte pressione pubblica. Sarà dura. Le case farmaceutiche a Washington controllano la lobby più grande, che finanzia con generosità le campagne elettorali. I legislatori sono oggi così grati all'industria farmaceutica che sarà straordinariamente difficile rompere l'abbraccio in cui essa li stringe.

Ma più dei contributi alle loro campagne, i legislatori hanno bisogno di voti. È per questo che voi dovrete sapere che cosa sta accadendo realmente ed è il motivo che mi ha spinto a scrivere questo libro. Contrariamente a quanto sostengono gli addetti alle pubbliche relazioni dell'industria farmaceutica, non avete ciò per cui pagate. Il fatto è che questa industria ci sta prendendo in giro e non ci sarà nessuna reale riforma senza un'opinione pubblica risvegliata e determinata a promuoverla.

Il colosso da 200 miliardi di dollari

*Che cosa fa il gorilla di quattrocento chili?
Quello che gli pare.*

Ciò che vale per il gorilla di quattrocento chili è altrettanto valido per il colosso dell'industria farmaceutica, abituato a fare più o meno quello che gli pare. Lo spartiacque fu il 1980. Prima di allora era semplicemente un buon business, dopo esplose. Dal 1960 al 1980, le vendite dei farmaci prescritti sono rimaste decisamente statiche in rapporto al prodotto interno lordo USA, ma dal 1980 al 2000 sono triplicate. Oggi hanno raggiunto una cifra superiore ai 200 miliardi di dollari l'anno.' Inoltre, a partire dai primi anni ottanta, l'industria farmaceutica si è costantemente classificata – e di gran lunga – come la più redditizia negli Stati Uniti.² (Solo nel 2003 è scesa dalla prima alla terza posizione, tra le quarantasette industrie elencate in «Fortune 500».) Tra i numerosi fattori che contribuiscono alla sua improvvisa fortuna, nessuno aveva a che fare con la qualità dei farmaci che le società stavano vendendo.

In questo capitolo vi offrirò una panoramica dell'industria farmaceutica, dalla sua ascesa fulminea ai primi, recenti segnali di un'imminente caduta o di una riorganizzazione. Non entrerò nei dettagli, che lascerò per i capitoli successivi. Ciò che intendo fare è dare una rapida occhiata a ciò che si trova sotto questa pietra. E non è un bel vedere.

Prima di cominciare, desidero dedicare due parole ai fatti e alle cifre su cui si appoggia tutto il libro. Nella maggior parte dei casi, i dati si riferiscono al 2001, in quanto si tratta dell'anno più recente per il quale disponiamo di informazioni ragionevolmente complete

relativamente a tutti gli aspetti dell'industria che prenderò in considerazione. Soffermandomi su quell'anno, sarà più facile vedere il quadro completo. Tuttavia, per alcuni fatti importanti, utilizzerò dati del 2002 e, ogni volta che sarà possibile, del 2003. In tutti i casi, indicherò a quale anno faccio riferimento.³

Vorrei inoltre chiarire che cosa intendo quando affermo che si tratta di un'industria da 200 miliardi di dollari. Secondo fonti governative, questa è più o meno la cifra che gli americani hanno speso in farmaci prescritti nel 2002. Tale cifra si riferisce agli acquisti del consumatore diretto presso i drugstore e per corrispondenza (pagati di tasca propria o meno) e include il margine di circa il 25 per cento per grossisti, farmacisti e altri intermediari e rivenditori. Ma non include le grandi cifre spese per farmaci somministrati in ospedali, case di cura o studi medici (come nel caso di molti farmaci antitumorali). Nella maggior parte delle analisi, questi sono inseriti tra i costi delle strutture.

I ricavi (o vendite) delle case farmaceutiche sono un po' differenti, almeno per come vengono riportati nei bilanci annuali delle aziende. In genere questi fanno riferimento alle vendite mondiali di una società, includendo anche quelle delle strutture sanitarie. Non includono, tuttavia, le entrate di intermediari e rivenditori.

La fonte statistica forse più citata sull'industria farmaceutica, IMS Health, stimava il totale delle vendite mondiali per farmaci prescritti nel 2002 a circa 400 miliardi di dollari. Circa la metà riguardavano gli Stati Uniti. Non dimentichiamo dunque che il colosso da 200 miliardi di dollari è in realtà un megacolosso da 400 miliardi di dollari, anche se in questo libro la mia attenzione sarà dedicata principalmente a come le case farmaceutiche operano negli Stati Uniti.

Dovreste tuttavia tener presente che è virtualmente impossibile essere precisi su gran parte di questi numeri. Prima che i farmaci raggiungano i consumatori, passano attraverso molte mani e vengono pagati in modi estremamente complicati, spesso occulti. È facile prendere fischi per fiaschi. È necessario sapere, per esempio, se un dato numero si riferisce solo ai farmaci prescritti o include farmaci da banco e altri generi di consumo prodotti dalle case farmaceutiche, se vi rientrano o meno i ricavi per intermediari e ri-

venditori, se si riferisce soltanto agli acquisti di pazienti esterni o anche a quelli delle strutture sanitarie e se contempla gli acquisti per corrispondenza.

Diamo inizio ai festeggiamenti

L'elezione di Ronald Reagan nel 1980 fu forse l'elemento decisivo nella rapida ascesa delle big pharma, il nome collettivo con cui sono indicate le maggiori case farmaceutiche. Con l'amministrazione Reagan si produsse un forte spostamento a favore delle imprese non soltanto nelle politiche governative ma anche nella società nel suo complesso, che determinò un cambiamento nell'atteggiamento stesso dell'opinione pubblica verso i grandi patrimoni. Prima di allora, c'era qualcosa di leggermente deprecabile nell'eccesso di ricchezza. Le possibilità erano due: fare bene o fare del bene, ma la maggior parte delle persone che avevano una qualche possibilità di scelta riteneva difficile fare entrambe le cose. Questa convinzione era particolarmente radicata tra gli scienziati e altri intellettuali. Questi potevano scegliere di vivere una vita confortevole ma non di lusso in ambito accademico, sperando di impegnarsi in eccitanti ricerche avanguardistiche, o potevano «vendersi» all'industria e fare un lavoro meno importante ma più remunerativo. A partire dagli anni di Reagan e proseguendo negli anni novanta, gli americani cambiarono musica. Essere ricchi divenne non solo rispettabile, ma qualcosa di prossimo al virtuoso. La società si divideva in «vincenti» e «perdenti», e i primi erano ricchi e meritavano di esserlo. Il divario tra ricchi e poveri, che era andato stringendosi dopo la Seconda guerra mondiale, riprese improvvisamente ad allargarsi, fino a divenire, ai giorni nostri, un baratro.

L'industria farmaceutica e i suoi amministratori delegati si unirono rapidamente ai ranghi dei vincenti, grazie a una serie di azioni governative a favore delle imprese. Non intendo elencarle tutte, ma due risultano particolarmente importanti. A partire dal 1980, il Congresso approvò una serie di leggi il cui fine era quello di velocizzare la traduzione della ricerca di base finanziata con le imposte in nuovi prodotti, un processo, questo, talvolta indicato come «trasferimento di tecnologia». Lo scopo era anche quello di migliorare la posizione sul

mercato mondiale delle imprese ad alta tecnologia di proprietà americana. La più importante di queste leggi è conosciuta come Bayh-Dole Act, dal nome dei suoi principali promotori, i senatori Birch Bayh (democratico dell'Indiana) e Robert Dole (repubblicano del Kansas). Il Bayh-Dole Act permetteva alle università e alle piccole imprese di brevettare le scoperte derivanti dalla ricerca sponsorizzata dall'NIH, il primo distributore di denaro derivato dalle tasse per la ricerca medica, e in seguito di concedere licenze esclusive alle case farmaceutiche. Fino ad allora, le scoperte finanziate dai contribuenti rimanevano di dominio pubblico, a disposizione di qualunque società intendesse usarle. Adesso le università, dove si svolge gran parte del lavoro promosso dall'NIH, possono brevettare e concedere in licenza le loro scoperte, e farsi pagare le royalty. Una legislazione del genere ha permesso allo stesso NIH di stipulare accordi con le case farmaceutiche che avrebbero trasferito direttamente le scoperte dell'NIH all'industria.

Il Bayh-Dole Act diede una spinta eccezionale alla nascente industria delle biotecnologie, nonché alle big pharma. Le piccole società biotech, molte delle quali fondate da ricercatori universitari per sfruttare le loro scoperte, proliferarono rapidamente. Oggi accerchiano le principali istituzioni accademiche di ricerca e spesso si accollano le fasi iniziali di sviluppo del farmaco, nella speranza di accordi lucrosi con le grandi case farmaceutiche che possono commercializzare i nuovi medicinali. In genere sia i ricercatori accademici che le loro istituzioni detengono partecipazioni nelle società di biotecnologie con le quali intrattengono rapporti. Di conseguenza, quando un brevetto detenuto da un'università o da una piccola società biotech viene concesso in licenza a una grande casa farmaceutica, tutte le parti coinvolte ricavano un profitto dall'investimento pubblico nella ricerca.

Questa legge fa sì che le case farmaceutiche non abbiano più bisogno di contare sulla propria ricerca per mettere a punto nuovi farmaci, e infatti poche delle grandi lo fanno. Per questo si appoggiano sempre di più sul mondo accademico, sulle piccole società startup biotech e sull'NIH.⁴ Almeno un terzo dei farmaci commercializzati dalle principali case farmaceutiche vengono oggi utilizzati con l'autorizzazione delle università o delle piccole società biotech, e questi

sono in genere i più innovativi.⁵ Il Bayh-Dole Act è stato chiaramente una manna per le big pharma e l'industria biotech, ma è discutibile che abbia rappresentato un beneficio anche per l'interesse pubblico (tornerò più avanti sull'argomento).

Gli anni di Reagan e il Bayh-Dole Act hanno trasformato anche l'atteggiamento delle scuole di medicina e delle cliniche universitarie. Queste istituzioni non-profit cominciarono a vedersi come «partner» dell'industria, e guardarono con entusiasmo, al pari di un qualunque imprenditore, alle opportunità di mettere a profitto le loro scoperte. I ricercatori delle facoltà venivano incoraggiati a ottenere brevetti sul loro lavoro (che venivano assegnati alle università di appartenenza), e partecipavano alle royalty. Numerose scuole di medicina e cliniche universitarie crearono uffici per il «trasferimento di tecnologie» per incentivare questa attività e capitalizzare le scoperte delle facoltà. Mentre negli anni novanta lo spirito imprenditoriale cresceva, le facoltà di medicina trovarono altri lucrosi accordi finanziari con le case farmaceutiche, così come fecero le loro istituzioni madri. Una delle conseguenze è stata una crescente tendenza a favore dell'industria da parte della ricerca medica, esattamente dove questa propensione non trovava posto. I membri delle facoltà che in precedenza si erano accontentati di quello che un tempo veniva definito uno stile di vita «modesto ma dignitoso» cominciarono a chiedersi, in parole povere: «Se sei così intelligente, perché non sei ricco?». Le scuole di medicina e le cliniche universitarie, da parte loro, destinarono più risorse alla ricerca di opportunità commerciali.

A partire dal 1984, con la legislazione conosciuta come Hatch-Waxman Act, il Congresso approvò un'altra serie di leggi che furono un'ulteriore manna per l'industria farmaceutica. Queste leggi ampliavano i diritti di monopolio per i farmaci di marca. L'esclusività è la linfa vitale dell'industria perché significa che nessun'altra società può vendere lo stesso farmaco per un determinato periodo. Quando i diritti esclusivi di commercializzazione scadono, sul mercato vengono immesse le copie (i farmaci generici) e in genere il prezzo scende almeno del 20 per cento.⁶ Esistono due forme di diritti di monopolio: i brevetti garantiti dallo US Patent and Trademark Office (USPTO) e l'esclusività garantita dalla Food and Drug Administration. Anche se collegati tra loro, essi operano in una certa misura in modo in-

dipendente, quasi in sostituzione l'uno dell'altro. La Hatch-Waxman, che deve il suo nome al senatore Orrin Hatch (repubblicano dello Utah) e al deputato Henry Waxman (democratico della California), aveva come scopo principale quello di stimolare l'industria generica in declino mandando in cortocircuito alcuni dei requisiti imposti dalla FDA per introdurre sul mercato farmaci generici. Oltre a portare a buon fine questa manovra, la Hatch-Waxman allungò anche la vita dei brevetti per i farmaci di marca. Da allora, gli avvocati dell'industria hanno manipolato alcune delle sue norme per estendere la validità dei brevetti al di là delle intenzioni dei legislatori.

Negli anni novanta il Congresso approvò altre leggi che incrementarono ulteriormente la vita dei brevetti dei farmaci di marca. Le case farmaceutiche oggi impiegano piccoli eserciti di avvocati per spremere da queste leggi il più possibile, che non è poco. Il risultato di tutto ciò è che la vita effettiva dei brevetti è aumentata dai circa otto anni del 1980 ai circa quattordici del 2000.⁷ Per un «blockbuster» – come viene in genere definito un farmaco con vendite superiori a un miliardo di dollari l'anno (come Lipitor, Celebrex o Zolof) – questi sei anni aggiuntivi di esclusiva valgono oro. Possono sommare miliardi di dollari alle vendite, quanto basta per comprare un buon gruppo di avvocati e conservare un margine più che appetibile. Non sorprende che le big pharma siano disposte a fare quasi tutto per proteggere i diritti di commercializzazione esclusiva, anche se ciò è in palese contraddizione con tutta la loro retorica sul libero mercato.

Puntare in alto

Mentre negli anni ottanta e novanta i profitti delle case farmaceutiche salivano alle stelle, l'influenza politica di queste ultime procedeva di pari passo. A partire dal 1990 l'industria aveva assunto i suoi contorni attuali di attività con un controllo senza precedenti sull'andamento dei propri affari. Per esempio, se non le piaceva qualcosa della FDA, l'agenzia federale cui spetterebbe il compito di regolamentare questo tipo di industria, poteva cambiarla attraverso una pressione diretta o tramite i suoi amici che siedono al Congresso. Le case farmaceutiche nella top ten (che includeva le società europee) ebbe-

ro profitti corrispondenti a circa il 25 per cento del fatturato nel 1990 e, se si esclude un calo registrato all'epoca della proposta di riforma dell'assistenza sanitaria di Bill Clinton, i profitti in termini di percentuale sulle vendite rimasero più o meno gli stessi per il successivo decennio. (Naturalmente, in termini assoluti, mentre salivano le vendite, salivano anche i profitti.) Nel 2001, le dieci case farmaceutiche americane nella lista di «Fortune 500» (non sempre corrispondenti alle top ten mondiali, ma con margini di profitto più o meno uguali) si collocavano molto al di sopra di tutte le altre industrie americane per rendimento medio netto, sia in termini di percentuale sulle vendite (18,5 per cento), che sull'attivo (16,3 per cento), o sui valori azionari (33,2 per cento). Si tratta di margini stupefacenti. Per fare un raffronto, il rendimento medio netto di tutte le industrie di «Fortune 500» rappresentava soltanto il 3,3 per cento delle vendite. L'attività di *commercial banking*, altrettanto abile quanto ad aggressività e con tanti amici nei posti che contano, era ben distaccata al secondo posto, con un 13,5 per cento delle vendite.⁸

Nel 2002, mentre la contrazione economica proseguiva, le big pharma mostrarono solamente una leggera flessione nei profitti: dal 18,5 al 17 per cento delle vendite. Il fatto più sorprendente del 2002 è che i profitti combinati delle dieci case farmaceutiche nella classifica di «Fortune 500» (35,9 miliardi di dollari) erano superiori a quelli di tutte le altre 490 imprese messi insieme (33,7 miliardi di dollari).⁹ Nel 2003, i profitti delle case farmaceutiche segnalati da «Fortune 500» scesero al 14,3 per cento delle vendite, ancora ben al di sopra della media del 4,6 per cento annuo di tutte le industrie. Quando affermo che questa è un'industria redditizia, intendo *davvero* redditizia. È difficile immaginare quanto denaro si rovesci sulle big pharma.

Le spese dell'industria farmaceutica nella ricerca e nello sviluppo, anche se consistenti, erano sensibilmente inferiori ai profitti. Per le società della top ten, ammontavano a solo l'11 per cento delle vendite nel 1990, che saliva leggermente al 14 per cento nel 2000. La singola voce più grande nel bilancio non è la R&S, né i profitti, ma qualcosa che in genere viene chiamato «marketing e amministrazione», un nome che varia leggermente da una società all'altra. Nel 1990, uno sbalorditivo 36 per cento delle entrate dalle vendite finì in questa categoria, e tale percentuale rimase più o meno la stessa per ol-

tre un decennio.¹⁰ Da notare che si tratta di una percentuale due volte e mezzo superiore alle spese per R&S.

Queste cifre sono prese dai report annuali che la stessa industria presenta alla Securities and Exchange Commission (SEC) e agli azionisti, ma ciò che in realtà finisce in queste categorie non è del tutto chiaro, perché le case farmaceutiche si tengono ben stretta questa informazione. È probabile, per esempio, che R&S comprenda molte attività che gran parte delle persone considererebbe di marketing, ma nessuno può esserne sicuro. Da parte sua, «marketing e amministrazione» è una gigantesca scatola nera che probabilmente include ciò che l'industria chiama «istruzione», nonché pubblicità e promozione, costi legali e stipendi dei dirigenti, che sono stratosferici. Secondo un rapporto del gruppo non-profit Families USA, l'ex presidente e amministratore delegato di Bristol-Myers Squibb, Charles A. Heimbold Jr, nel 2001 guadagnò 74 890 918 dollari, senza contare un valore di 76 095 611 dollari in *stock options* non esercitate. Il presidente di Wyeth guadagnò 40 521 011, esclusi i suoi 40 629 459 dollari in *stock options*. E così via. Direi che è un'industria che premia i suoi con generosità. ”

In anni recenti, nella top ten delle società sono entrati cinque giganti europei: GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Roche e Aventis. I margini di profitto di questi ultimi sono simili a quelli delle loro controparti americane, e lo stesso dicasi per le spese in R&S e marketing e amministrazione. Inoltre, sono membri dell'associazione di categoria dell'industria, chiamata in maniera fuorviante Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Di recente ho sentito il presidente e amministratore delegato di Novartis, Daniel Vasella, parlare a una conferenza. Era chiaramente soddisfatto del clima del commercio e della ricerca americane. «Libera determinazione dei prezzi e celere approvazione assicurano un rapido accesso d'innovazione senza limitazione» disse, come fosse il più vigoroso degli americani, a dispetto del suo affascinante accento svizzero.* La sua società sta trasferendo le attività di ricerca in un sito vicino al Massachusetts Institute of Technology (MIT), un focolaio della ricerca di base circondato da società di biotecnologia. Sospetto che la scelta non abbia niente a che vedere con una «libera determinazione dei prezzi e celere approvazione», ma sia in tutto e per tutto le-

gata alla possibilità di approfittare della ricerca finanziata dai contribuenti USA secondo il dettato del Bayh-Dole, e della vicinanza agli scienziati USA che fanno ricerca in campo medico.

Difficoltà

Se il 1980 è stato l'anno della svolta positiva per l'industria farmaceutica, il 2000 potrebbe rivelarsi per converso l'anno in cui le cose cominciarono ad andare male. Quando l'economia in forte espansione della fine degli anni novanta cominciò a perdere colpi, molte aziende di successo si ritrovarono in difficoltà. E diminuendo le entrate garantite dalle imposte, lo stesso accadde ai governi dei singoli stati. Per un verso, l'industria farmaceutica è in grado di fronteggiare la flessione, in quanto molto ricca e potente. Ma d'altro canto, è particolarmente vulnerabile, poiché per buona parte delle sue entrate dipende dalle assicurazioni sponsorizzate dai datori di lavoro e dai programmi di Medicaid gestiti dallo Stato. Quando datori di lavoro e stati incontrano dei problemi, le big pharma ne risentono.

E, come era prevedibile, negli ultimi due anni i datori di lavoro e gli assicuratori in campo sanitario privati con i quali essi stipulano i contratti hanno cominciato a tirarsi indietro di fronte ai costi dei farmaci. La maggior parte dei grandi piani assicurativi integrati oggi trattano per forti sconti sui prezzi. I più hanno istituito coperture su tre livelli per i farmaci prescritti: copertura totale per i farmaci generici, copertura parziale per farmaci di marca più efficaci e nessuna copertura per i farmaci costosi che non offrono un beneficio aggiuntivo rispetto a quelli più economici. Queste liste di farmaci preferenziali vengono chiamate formulari e rappresentano un metodo sempre più importante di contenimento dei costi dei farmaci. Le big pharma cominciano a sentire gli effetti di queste misure e non sorprende che siano diventate abili a aggirare il sistema, principalmente inducendo (tratterò in seguito le modalità con cui lo fanno) medici o piani sanitari a inserire nomi di farmaci di marca costosi nei formulari.

Anche i governi dei singoli stati sono alla ricerca di stratagemmi per tagliare le loro spese per i farmaci. Alcuni stanno mettendo a punto misure che permetterebbero una regolamentazione dei prezzi dei

farmaci prescritti per dipendenti statali, beneficiari di Medicaid e non assicurati. E, come i piani assicurativi integrati, stanno creando formulari di farmaci preferenziali. L'industria sta lottando con le unghie e con i denti contro questi sforzi, soprattutto tramite le sue legioni di lobbisti e avvocati. Ha combattuto lo stato del Maine arrivando fino alla Corte suprema USA, che nel 2003 affermò il diritto del Maine a trattare con le case farmaceutiche per prezzi più bassi, lasciando aperta la definizione dei dettagli. Ma questa guerra è appena cominciata, e promette di andare avanti per anni e di essere molto dura.

Di recente i consumatori hanno mostrato segni di insofferenza. Il fatto che gli americani paghino molto più di europei e canadesi per i farmaci prescritti è ormai largamente noto. Una cifra stimata tra uno e due milioni di americani acquista medicine dai drugstore canadesi attraverso Internet, a dispetto del fatto che nel 1987, in risposta alle pesanti pressioni politiche dell'industria, un Congresso compiacente avesse reso illegale per chiunque, eccetto i produttori, importare farmaci prescritti da altri paesi.¹³ Inoltre, si registra un traffico intenso di viaggi in pullman attraverso le frontiere di Canada e Messico di persone che vogliono acquistare farmaci prescritti. La maggior parte dei passeggeri sono anziani, che oltre a pagare i farmaci più delle persone dei paesi vicini, devono sborsare cifre maggiori dei concittadini più giovani per gli stessi prodotti. Il risentimento tra gli anziani è palpabile ed essi, come sanno bene al Congresso o nelle assemblee legislative, costituiscono un blocco elettorale potente.

Ma ci sono anche altri problemi, meno noti, che l'industria deve affrontare. Succede che, casualmente, per alcuni dei farmaci più venduti – con vendite complessive di circa 35 miliardi di dollari annui – scadrà il brevetto nel giro di pochi anni uno dopo l'altro.¹⁴ Questa caduta oltre il precipizio cominciò nel 2001, con la scadenza del brevetto della Eli Lilly sul suo antidepressivo campione di vendite Prozac. Nello stesso anno, AstraZeneca perse il suo brevetto sul Prilosec, l'originale «pillola porpora» per il bruciore di stomaco, che al suo picco fruttò la cifra stupefacente di 6 miliardi di dollari annui. Lo stesso accadde alla Bristol-Myers Squibb con il suo farmaco campione di vendita per il diabete, il Glucophage. L'insolita sequela di scadenze proseguirà per un altro paio di anni. Se per l'industria nel suo complesso rappresenta una perdita rilevante, per alcune società

è un disastro. Il farmaco antiallergico «blockbuster» Claritin, della Schering-Plough, prima della scadenza del suo brevetto nel 2002 totalizzava un terzo pieno delle entrate di quella società.¹⁵ Lo stesso medicinale adesso viene venduto al banco a un prezzo molto inferiore a quello della sua prescrizione. Finora, la società non è riuscita a recuperare la perdita cercando di spostare gli utilizzatori del Claritin sul Clarinex, un farmaco che è virtualmente identico con il solo vantaggio di essere ancora coperto da brevetto.

Ancora più grave è il fatto che ci sono pochissimi farmaci in fase di produzione pronti a prendere il posto dei campioni di vendita fuori brevetto. In realtà, questo è il problema più grande che si trova ad affrontare oggi l'industria, nonché il suo segreto più oscuro. Tutta la comunicazione aziendale sull'innovazione ha lo scopo di mettere in ombra esattamente questo fatto. Il torrente dei nuovi farmaci si è prosciugato in un rigagnolo, e pochi di questi sono innovativi nel vero senso della parola. In realtà, in buona parte si tratta di variazioni dei vecchi ma buoni, ovvero di farmaci «me-too». Le società si stanno fondendo per combinare le rispettive produzioni o commercializzare insieme lo stesso farmaco mentre si azzuffano per scoprire farmaci da ottenere in licenza da governi, università e società di biotecnologie. Ma anche queste fonti stanno attraversando un momento di difficoltà nel lanciare farmaci nuovi.

Dei settantotto farmaci approvati dalla FDA nel 2002, solamente diciassette contenevano nuovi ingredienti attivi, e soltanto sette di questi furono classificati dalla FDA stessa come miglioramenti rispetto ai farmaci già esistenti. Gli altri sessantuno approvati quell'anno erano variazioni di vecchi farmaci o venivano considerati non migliori dei farmaci già presenti sul mercato. In altre parole, si trattava di farmaci «me-too». Sette su settantotto non è un gran risultato. Inoltre, di questi sette, nessuno era stato prodotto da una grossa casa farmaceutica USA.¹⁶

I segnali di difficoltà e il crescente risentimento dei consumatori per i prezzi eccessivamente elevati stanno aprendo le prime crepe nel fermo sostegno che un tempo l'industria trovava a Washington. Nel 2000, il Congresso approvò una legislazione che avrebbe rimediato ad alcune lacune presenti nell'Hatch-Waxman Act e permesso inoltre al-

le farmacie americane, così come ai singoli, di importare farmaci da alcuni paesi dove i prezzi risultano più bassi. In particolare, potevano riacquistare dal Canada farmaci approvati dalla FDA ed esportati. Sembra stupido «reimportare» farmaci che sono in commercio negli Stati Uniti, ma anche aggiungendo i costi di transazione, risulta comunque più economico che comprarli in patria. La legge richiedeva però che il ministro della Sanità certificasse che tutto ciò non poneva un «rischio aggiuntivo» alla popolazione, e i ministri, sia con l'amministrazione di Clinton che con quella di Bush, messi sotto pressione, rifiutarono di farlo. Nel 2003, la Camera approvò una legge che non conteneva una clausola del genere e ottenne l'approvazione persino di numerosi repubblicani conservatori. Il deputato repubblicano dell'Indiana Dan Burton, sottolineando che i farmaci per il tumore al seno di sua moglie costano 360 dollari al mese negli Stati Uniti e soltanto 60 in Germania, dichiarò al *New York Times*: «Ogni donna in America dovrebbe essere furibonda con l'industria farmaceutica, e potete tranquillamente fare il mio nome».¹⁷ Ma la legge non superò l'ostacolo del Senato.

L'industria sta anche per essere colpita da un'ondata di indagini governative e procedimenti civili e penali. La litania delle accuse comprende quella di avere fatto pagare più del dovuto a Medicaid e Medicare, avere versato mazzette ai medici, essersi impegnata in attività anticoncorrenziali, avere agito in collusione con le case produttrici per tenere fuori dal mercato i farmaci generici, avere promosso illegalmente farmaci per usi non approvati, essersi impegnata in campagne pubblicitarie ingannevoli dirette ai consumatori e, naturalmente, avere occultato le prove. Alcune transazioni hanno raggiunto cifre enormi. TAP Pharmaceutical, per esempio, ha pagato 875 milioni di dollari per chiudere la controversia sulle accuse civili e penali di frode mosse da Medicaid e Medicare per la commercializzazione del suo farmaco per il tumore alla prostata, Lupron.¹⁸ Mentre scrivo, il processo è ancora in corso. Tutti questi espedienti potrebbero essere sintetizzati come giochi di commercializzazioni e brevetti sempre più disperati, attività che sono sempre state in equilibrio sul filo della legalità, ma che oggi sono talvolta finite decisamente oltre.

La creazione di un nuovo farmaco

La strada per lanciare sul mercato un nuovo farmaco è lunga. Su questo l'industria ha ragione, ma sbaglia nell'attribuirsi un ruolo preponderante all'interno di questo processo. L'impegno delle case farmaceutiche nell'attività di ricerca e sviluppo (R&S) non ha nulla a che vedere con ciò che ci vorrebbero far credere. Non è mia intenzione descrivere qui nel dettaglio la R&S farmaceutica, perché non rientra negli obiettivi di questo libro, ma per far capire come le case farmaceutiche ci imbroglino è necessario tracciarne i punti salienti. Gran parte di quello che descriverò si applica solo ai pochi farmaci innovativi che ogni anno arrivano sul mercato. Per i farmaci «me-too» (variazioni minime di farmaci già presenti sul mercato), decisamente più numerosi, il processo di R&S è molto più veloce, dato che in buona parte è già stato compiuto.

R&S Lite

Non è possibile testare a caso le sostanze chimiche per vedere se ne salterà fuori una utile nel trattamento di una malattia: un simile procedimento sarebbe infinitamente lungo oltre che pericoloso. Invece, il più delle volte si parte dallo studio della natura della malattia che s'intende curare, a cominciare da cosa non va nel corpo della persona che l'ha sviluppata. Questa analisi deve essere piuttosto dettagliata, in genere a livello molecolare, se si vuole avere almeno una

speranza di scoprire un farmaco che interferisca con efficacia e sicurezza nella catena degli eventi responsabili della malattia. Ciò che i ricercatori sperano di scoprire è un qualche legame specifico nella catena che un farmaco prenderà di mira.

Quindi lo studio di una malattia o stato di salute è di solito l'inizio della «ricerca» d'interno della R&S, e può richiedere un tempo molto lungo, talvolta decenni. Non vi è dubbio che questa è la parte più creativa, e meno certa, del processo di R&S. Contrariamente alla propaganda dell'industria, questa fase viene quasi sempre condotta nei laboratori di ricerca universitari o governativi, negli Stati Uniti o all'estero. Negli USA, buona parte di essa è sostenuta dall'NIH.¹

Quando la ricerca di base ha raggiunto un punto critico, che coincide con il momento in cui la malattia è stata studiata e compresa a sufficienza e così i possibili strumenti per curarla o migliorare la condizione del malato, il lavoro prosegue nel tentativo di scoprire o sintetizzare una molecola utile allo scopo e che si possa usare con sicurezza. Questa è la parte di «sviluppo» della R&S, ed è qui che di solito subentrano le case farmaceutiche, a volte all'inizio, altre volte solo nella fase finale.

La parte di sviluppo della R&S si divide in due fasi: preclinica e clinica. La fase preclinica concerne la scoperta di candidati farmaci promettenti e dunque lo studio delle loro proprietà su animali e colture di cellule. Le società conservano ampie biblioteche di candidati farmaci, molecole che a quel punto possono essere analizzate molto rapidamente attraverso metodi computerizzati per vedere se riusciranno a colpire il tallone d'Achille individuato dalla ricerca di base. Inoltre, le nuove molecole possono essere sintetizzate o estratte da animali, piante o fonti minerali. Solo la piccola frazione di candidati farmaci che supera lo sviluppo preclinico prosegue fino a essere testata sugli umani: la fase clinica, importantissima, di cui parleremo più diffusamente in seguito.

Secondo l'industria farmaceutica, solo un candidato farmaco su cinquemila raggiunge il mercato: uno su mille sopravvive ai test preclinici, e, tra i selezionati, solo uno su cinque passa i test clinici. Paradossalmente, sebbene si tratti della parte meno creativa del processo, quella dei test clinici è la più costosa. La grande maggioranza di candidati farmaci viene dunque scartata subito, prima che venga investita su di essi una gran quantità di denaro.

La R&S nelle società di biotecnologie è per molti versi simile a quella nelle grandi case farmaceutiche. Ma invece di produrre piccole molecole con strumenti chimici, le società di biotecnologie si concentrano innanzitutto sulla produzione o modifica di molecole molto grandi, come proteine o ormoni, utilizzando sistemi biologici viventi, spesso con l'ausilio di una tecnologia DNA ricombinante. Inoltre, non esiste ancora un'industria che si dedichi ai prodotti biotech generici, così i diritti di monopolio sono praticamente illimitati. Bisogna comunque dire che le differenze tra società farmaceutiche e società di biotecnologie si fanno sempre più confuse, e che le società di biotecnologie più grandi aderiscono oggi all'associazione industriale di categoria Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

Questo, ridotto all'osso, è lo schema della R&S, ma proprio per la natura sintetica di questo schema, è necessario tener presente che di rado le distinzioni sono così nette e ci sono numerose variazioni ed eccezioni. Ma il dato generale risulta valido e cioè che la parte più lunga e più difficile della R&S è quella iniziale, quella della ricerca, dove vengono fatte le scoperte di base che identificano come e dove una malattia o uno stato di salute può essere attaccato con successo da un nuovo agente farmacologico. Le grandi case farmaceutiche contribuiscono davvero poco a questo sforzo. Dove assumono importanza per la maggior parte dei farmaci è alla fine dello sviluppo, in particolare nella fase dei test clinici.

Un esempio: il caso AZT

Un buon esempio di processo di R&S per un farmaco innovativo è il caso dell'AZT (chiamato anche zidovudina), il primo farmaco immesso sul mercato per il trattamento dell'HIV/AIDS. Venduto con il nome di Retrovir, in origine era prodotto dalla casa farmaceutica Burroughs Wellcome, in seguito inglobata dalla più grande società inglese GlaxoSmithKline. Nonostante i profitti andassero prima alla Burroughs Wellcome e oggi alla GlaxoSmithKline, la ricerca e gran parte dello sviluppo vennero effettuati nei laboratori governativi e universitari. Questa è una vicenda che vale la pena raccontare nei dettagli.'

La sindrome da immunodeficienza acquisita, o AIDS, irruppe sulla scena nel 1981, con la pubblicazione su *The New England Journal of Medicine* di tre documenti riguardanti alcuni omosessuali di Los Angeles e New York morti per infezioni inarrestabili. I loro sistemi immunitari erano stati virtualmente cancellati, ma nessuno sapeva dire perché. La misteriosa epidemia si diffuse rapidamente e stimolò intensi sforzi a livello mondiale per individuarne le cause. Le ipotesi spaziavano ampiamente, dalla presenza di contaminanti nei farmaci illegali a una tossina mai vista prelevata ad Haiti da un fungo sconosciuto. In meno di due anni, tuttavia, i ricercatori dell'NIH e dell'Istituto Pasteur di Parigi avevano individuato il colpevole: un tipo di virus chiamato retrovirus.

Molto tempo prima, nel 1964, la molecola AZT era stata sintetizzata alla Michigan Cancer Foundation come possibile trattamento per il tumore, ed era stata studiata per quello scopo in molti laboratori. Non si era dimostrata efficace contro il tumore, ma nel 1974, alcuni dipendenti di un laboratorio tedesco scoprirono che era efficace contro le infezioni virali nei topi. Successivamente la Burroughs Wellcome acquistò la molecola per un possibile utilizzo contro il virus dell'herpes.

Poco dopo la scoperta della causa dell'AIDS nel 1983, Samuel Broder, direttore del National Cancer Institute (NCI), una divisione dell'NHI, formò un team per analizzare agenti antivirali provenienti da ogni parte del mondo come possibili trattamenti per l'AIDS. Tra i tanti testati c'era l'AZT della Burroughs Wellcome. Nel 1985, il suo team, insieme ai colleghi della Duke University, scoprì che l'AZT era efficace contro il virus dell'AIDS nelle provette e poi nei primi trial clinici. La Burroughs Wellcome brevettò immediatamente il farmaco per trattare l'AIDS e condusse dei trial successivi che le permisero di ottenere l'approvazione della Food and Drug Administration nel 1987, dopo una revisione durata soltanto pochi mesi.

Questo fu un risultato straordinario. Erano occorsi solamente sei anni da quando erano state diffuse le prime notizie su una nuova malattia per individuarne le cause e lanciare sul mercato un farmaco efficace. Ma se si esclude la celerità, questa storia è molto simile alle tante altre riguardanti il modo in cui vengono scoperti i farmaci innovativi. È necessario tenere insieme i molteplici fili che arrivano dai

tanti governi, università e altre fonti non-profit, e solo verso la fine del processo – in questo caso proprio all'ultimo – consegnare il farmaco a una società privata che si occupi dell'ulteriore sviluppo, della produzione e della distribuzione.

Come succede di solito, anche in questo caso la società rivendicò molti più meriti di quanti le spettassero, probabilmente per meglio giustificare la sua esorbitante ricompensa: originariamente, circa 10000 dollari l'anno. Dopo una lettera di autocongratulazioni inviata al *New York Times* dall'amministratore delegato della società, Broder e quattro colleghi della NCI e della Duke University risposero arrabbiati, enumerando i contributi fondamentali che la Burroughs Wellcome non aveva dato:

La società non ha specificamente sviluppato o fornito la prima applicazione della tecnologia per stabilire se un farmaco come l'AZT può sopprimere il virus dell'AIDS attivo nelle cellule umane, né ha sviluppato la tecnologia per stabilire a quale concentrazione è possibile ottenere un tale effetto negli esseri umani. Inoltre, non è stata la prima a somministrare AZT agli esseri umani affetti da AIDS, né a condurre i primi studi clinici farmacologici su pazienti. Non ha nemmeno condotto gli studi immunologici e virologici necessari a inferire che il farmaco potesse funzionare e valesse dunque la pena di proseguire in ulteriori studi. Quanto descritto sopra è stato invece realizzato dal personale del National Cancer Institute in collaborazione con quello della Duke University.

E aggiunsero: «Al contrario, uno degli ostacoli principali allo sviluppo dell'AZT fu che la Burroughs Wellcome non lavorava con i virus attivi dell'AIDS né desiderava ricevere campioni da pazienti malati di AIDS».⁴

Test di farmaci su esseri umani... cercasi volontari

La fase clinica dello sviluppo del farmaco è regolata dalla FDA.⁵ Per legge, prima che una società possa vendere un nuovo farmaco, deve dimostrare a questa agenzia che il farmaco è ragionevolmente sicu-

ro ed efficace. Tale prova in genere richiede una serie di trial clinici, divisi in tre fasi. La Fase I prevede la somministrazione del farmaco a un numero ridotto di volontari, in genere sani, per stabilire livelli sicuri di dosaggio e studiarne metabolismo ed effetti collaterali. (Fanno eccezione i farmaci per il tumore e l'AIDS, che anche nella Fase I vengono testati su persone malate.) Se il farmaco appare promettente, passa alla Fase II, che coinvolge almeno un centinaio di pazienti malati o nello stato di salute in questione. Il farmaco viene somministrato in dosi differenti e gli effetti sono di solito paragonati con quelli di un gruppo simile di pazienti a cui non viene somministrato il farmaco. Infine, se tutto procede bene, si passa alla Fase III dei trial clinici. Questi mirano a valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco su un numero più ampio di pazienti (da centinaia a decine di migliaia), e quasi sempre coinvolgono un gruppo di pazienti di confronto. Ma non tutti i farmaci passano attraverso le varie fasi. A volte il processo viene ridotto notevolmente, a uno o due trial. Se i trial hanno successo, la FDA concede l'autorizzazione.

Le case farmaceutiche in genere ottengono un brevetto su un nuovo farmaco prima dell'inizio dei test clinici, perché dopo questo passaggio è difficile tenere segrete le informazioni. I brevetti proteggono le società dalla concorrenza durante il periodo di sperimentazione. Ma per effettuare i trial clinici in genere occorrono alcuni anni, e durante quel periodo il farmaco non può essere venduto. Questo significa che la sperimentazione clinica si mangia un po' dei vent'anni di vita del brevetto di un farmaco: il tempo in cui può essere venduto senza concorrenza. Per questa ragione, le case farmaceutiche cercano di accelerare in tutti i modi le sperimentazioni per potere dare il via alla commercializzazione del farmaco. E ciò significa che hanno la necessità di trovare in fretta soggetti umani.

Le case farmaceutiche non hanno accesso diretto ai soggetti umani, né impiegano i loro stessi medici per condurre le sperimentazioni cliniche. Per portare avanti gli studi devono affidarsi a medici di cliniche universitarie e studi privati, che utilizzano i propri pazienti o volontari reclutati attraverso sollecitazioni di vario genere. Un tempo, la maggior parte dei trial veniva effettuata nelle scuole di medicina e nelle cliniche universitarie. Le società fornivano sovvenzioni ai ricercatori delle facoltà universitarie per condurre le sperimentazio-

ni cliniche sotto patrocinio istituzionale. Non è più così. Dato che oggi le sperimentazioni sono molto più numerose e vista la volontà delle case farmaceutiche di effettuarle il prima possibile, l'industria farmaceutica ha trasferito gran parte delle proprie attività a nuove società for-profit, create esclusivamente per organizzare e condurre sperimentazioni per l'industria. Queste sono chiamate organizzazioni di ricerca a contratto (CRO, Contract Research Organisations). Nel 2001, ce n'erano più o meno un migliaio che operavano nel mondo, con entrate dalle società farmaceutiche loro clienti di circa 7 milioni di dollari. Queste creano reti di medici che, lavorando sotto la supervisione delle organizzazioni stesse, sono retribuiti per somministrare i farmaci sperimentali e raccogliere informazioni sui loro effetti.

Il numero di trial clinici eseguiti ogni anno è sbalorditivo.⁶ Nel 2001, solo negli Stati Uniti se ne stimavano in corso ottantamila. Quell'anno, circa 2,3 milioni di americani si prestarono come soggetti umani. Queste cifre sono solamente approssimative. I numeri esatti sono difficili da ottenere, perché non tutti i trial vengono registrati dalla FDA o l'NIH. Il punto è che i numeri sono molto più grandi di quanto generalmente si creda. In realtà, è piuttosto verosimile che quasi tutti conoscano almeno una persona che ha partecipato a un trial clinico.

Solamente alcuni dei trial sono finalizzati a testare nuovi farmaci per l'approvazione della FDA. Molti riguardano farmaci già presenti sul mercato e sono chiamati studi di «Fase IV» o «post-marketing». Spesso questi servono a individuare nuovi impieghi per vecchi farmaci al fine di espanderne il mercato. Altri sono richiesti dalla FDA per verificare effetti collaterali sconosciuti. E molti – forse la maggior parte – sono davvero, secondo tanti critici, delle semplici scuse per pagare medici che somministrano ai pazienti farmaci della società già approvati.

Sebbene l'NHI spenda per la ricerca quasi quanto l'industria, si concentra sulla ricerca di base. Solo il 10 per cento circa dei trial clinici sono sponsorizzati dall'NHI, in genere effettuati in centri di medicina universitari.

Tutti i trial clinici sono condizionati dall'offerta limitata di volontari. In realtà, è la scarsità di soggetti umani e non gli ostacoli frapposti dalla FDA, come viene spesso denunciato dall'industria far-

maceutica, la causa prima dei ritardi nell'immissione di nuovi farmaci sul mercato.' Le grandi case farmaceutiche hanno uffici centralizzati di reclutamento dei pazienti, che appaltano molti degli incarichi a un numero crescente di società di reclutamento indipendenti, così come alle CRO. I candidati potenziali vengono sollecitati in una gran varietà di modi: annunci sui siti Internet legati ai temi della salute; pubblicità su televisione, radio e giornali; posta individuale; distribuzione di manifesti e volantini. Le sollecitazioni vengono spesso mascherate come awisi di servizio pubblico. Le case farmaceutiche formano anche gruppi di appoggio dei pazienti che fungono da magneti per le persone con malattie specifiche. Questi rappresentano ricche fonti di pazienti per i trial clinici. La maggior parte dei soggetti umani oggi non vengono inviati dai propri medici, ma sono reclutati attraverso questo genere di iniziative. In genere per partecipare a un trial ricevono da alcune centinaia ad alcune migliaia di dollari.

Quale che sia la cifra che ricevono, non è niente in confronto a quelle percepite dai medici. Per ottenere dei soggetti umani, le case farmaceutiche o le organizzazioni di ricerca a contratto di solito offrono ai medici compensi generosi (nel 2001 la cifra si aggirava intorno ai 7000 dollari a paziente) e talvolta bonus per l'arruolamento rapido. Per esempio, secondo un report del 2000 dell'ispettore generale del ministero della Sanità, i medici impegnati in un trial ricevevano 12000 dollari per ogni paziente arruolato, più altri 30000 se raggiungevano il reclutamento del sesto paziente.⁸ Uno dei rischi di questo sistema di compensi e bonus è che può indurre i medici ad arruolare pazienti che non possiedono i requisiti necessari. Per esempio, se iscrivere un paziente in uno studio sull'asma porterà nelle vostre tasche un extra di 30000 dollari, potreste facilmente essere tentati di diagnosticare l'asma, che ce l'abbia o meno, al vostro prossimo paziente («In questo punto si sente come un sibilo...»). Ovviamente, se vengono arruolati pazienti che non rispondono ai requisiti necessari, i risultati del trial risultano inaffidabili, come spesso succede. (Il tema delle ricerche distorte verrà affrontato nel capitolo 6.)

La FDA: regolamentazione e reazione

Come ho già detto, il coinvolgimento della FDA nello sviluppo di un farmaco comincia nella fase dei trial clinici. Prima che i trial possano avere inizio, una società farmaceutica deve presentare una domanda d'indagine per un nuovo farmaco alla FDA. Questa descrive nel dettaglio la ricerca proposta, includendo le misure per proteggere i diritti e il benessere dei soggetti umani. Quando tutti i trial sono stati completati – il che richiede solitamente alcuni anni – la società deve presentare una domanda per un nuovo farmaco per ottenere dalla FDA l'autorizzazione alla sua immissione sul mercato. Con l'aiuto di diciotto comitati consultivi di esperti esterni, l'agenzia riesamina la domanda, che include i risultati dei test clinici, insieme ad altre prove a sostegno. Solo se il farmaco supera questo scrutinio ne viene permessa la commercializzazione. Alle società è consentito di promuovere i farmaci solo per gli usi e secondo le dosi per cui sono stati approvati, anche se, una volta che sono sul mercato, i medici possono prescriberli per qualunque uso e nelle dosi che considerano appropriate.

I farmaci generici, lo ricorderete, sono copie di farmaci di marca i cui diritti esclusivi di commercializzazione sono scaduti. Anche questi hanno bisogno dell'approvazione della FDA, ma i loro produttori devono dimostrare soltanto che sono equivalenti ai farmaci di marca che copiano. Dall'approvazione del Hatch-Waxman Act nel 1984, le società produttrici di farmaci generici non sono più obbligate a effettuare trial clinici per dimostrare sicurezza ed efficacia, perché lo hanno già fatto le società che ne hanno registrato il marchio.

Prima di abbandonare l'argomento dei farmaci generici, dovrei citare una nuova categoria ibrida chiamata «generici di marca». Gli ingredienti attivi sono simili ma non identici a quelli dei farmaci di marca che imitano, così apparentemente non infrangono i brevetti, ma si dichiara che sono abbastanza simili da rendere superflui ulteriori test clinici. Tanto le big pharma quanto le società produttrici di farmaci generici tradizionali sono infastidite dalla concorrenza dei generici di marca e si preparano allo scontro legale. Il prezzo dei generici di marca si colloca a metà strada tra quello dei farmaci di marca e quello dei generici veri e propri, e la loro quota di mercato è in rapida crescita.

È facile prevedere che diventeranno molto importanti nell'industria biotech, dove i generici tradizionali non esistono perché è difficile dimostrare che sono equivalenti agli originali.

Tra i compiti della FDA ci sarebbe anche quello di esaminare la precisione dell'etichettatura dei farmaci, così come l'accuratezza e l'equilibrio delle pubblicità. Persino l'osservatore più distratto potrebbe concludere che su quest'ultimo punto l'agenzia lascia alquanto a desiderare. Se non altro perché le mancano le risorse per svolgere il lavoro. Nel 2001, l'agenzia aveva a disposizione solo trenta persone per esaminare trentaquattromila pubblicità.⁹ Inoltre, la FDA ha il compito di garantire standard di fabbricazione sicuri ma, anche in questo caso, il personale di cui dispone è sottodimensionato in maniera deplorabile rispetto alle necessità.¹⁰

Prima agenzia di regolamentazione del paese, la FDA fu un prodotto del Food and Drug Act del 1906, che proibiva il commercio interstatale di cibi, bevande e farmaci adulterati e recanti etichette false.¹¹ Quella legge, a sua volta, fu approvata in risposta a una serie di rivelazioni pubblicate sulla stampa riguardo alla sporcizia diffusa negli stabilimenti di macellazione e confezionamento delle carni, all'uso di conservanti e coloranti tossici nei cibi e alla pubblicizzazione come panacee di medicine brevettate pericolose e inutili. A questa denuncia si aggiunse il sensazionale ritratto dell'industria della lavorazione della carne fatto da Upton Sinclair nel suo libro del 1906, *La giungla*. La FDA oggi è composta da novemila persone (si tratta ancora di un'agenzia di modeste dimensioni rispetto agli standard di Washington), con l'eccezionale responsabilità di sovrintendere tre industrie gigantesche: industria alimentare, industria dei farmaci, vaccini, emoderivati e apparecchi medicali (come valvole cardiache artificiali) e industria dei cosmetici. Tre industrie composte da qualcosa come novantacinquemila imprese differenti per un volume di vendite annuo del valore di tre miliardi di dollari.

Nel 1938, sull'onda di una serie di decessi provocati dall'uso di un solvente tossico contenuto in un nuovo sulfamidico, il Congresso decise che la FDA doveva prendere misure più sistematiche per proteggere i cittadini. Di conseguenza, all'agenzia venne assegnato il compito specifico di richiedere alle case farmaceutiche di dimostrare la sicurezza dei loro prodotti prima di permetterne la commercializza-

zione. Tuttavia, fu solo a partire dal 1951 che le prescrizioni diventarono obbligatorie. In quell'anno il Congresso decise che le prescrizioni dei medici sarebbero state necessarie per acquistare farmaci che non potevano essere utilizzati in sicurezza senza un controllo medico. Nel 1962 venne poi aggiunto un ulteriore obbligo. Le case farmaceutiche dovevano dimostrare che i loro prodotti non erano soltanto sicuri ma anche efficaci. Questo mandato portò presto alla definizione di regole per effettuare trial clinici: l'unico modo per dimostrare in modo chiaro sicurezza ed efficacia.

La FDA è il capro espiatorio preferito dell'industria farmaceutica. Le case farmaceutiche e i loro accoliti nei media e nel Congresso rimproverano di continuo l'agenzia di avere frapposto ostacoli burocratici sulla via che porta i «farmaci salva-vita» al mercato. In particolare, il *Wall Street Journal* e un'organizzazione chiamata Washington Legal Foundation si accaniscono incessantemente contro l'agenzia. Leggendo il loro materiale, si è portati a pensare che la FDA sia imbottita di burocrati capricciosi che passano le loro giornate a inventarsi modi per impedire agli americani di avere medicine di importanza vitale, senza che sia indicato in alcun modo l'eventuale motivo. In un editoriale, per esempio, il *Wall Street Journal* esortava la FDA a «riformare il suo approccio lento e limitato a terapie potenzialmente salva-vita» e «vedere se stessa non come un guardiano ma come un facilitatore». ¹² In una delle sue pubblicità, apparse sul *New York Times*, la Washington Legal Foundation ammoniva: «Non commettete errori, ritardi non necessari nell'approvazione hanno costi umani. Le procedure rigide, le richieste infinite di dati e la ricerca di prodotti assolutamente esenti da rischio bloccano nuovi trattamenti alla FDA mentre pazienti gravemente malati aspettano, soffrono e spesso muoiono». ¹³

Sembra orribile, ma semplicemente non è vero. Il tempo totale che trascorre tra l'inizio dei test preclinici di un candidato farmaco e la sua immissione sul mercato oscilla tra i sei e i dieci anni. Ma il tempo dell'esame da parte della FDA occupa solo una piccola parte di quel tempo: circa sedici mesi nel 2002, e sta diminuendo. In realtà, sotto la pressione dell'industria, nel decennio scorso l'agenzia ha abbandonato la sua posizione di organismo per la regolamentazione dei farmaci più lento del mondo sviluppato per diventare il più veloce.

In casi speciali, il tempo di approvazione può essere ridotto a qualche settimana. Naturalmente, le case farmaceutiche sarebbero felici di eliminare del tutto i test e l'obbligo di autorizzazione, perché si tratta di tempo sottratto alla durata del brevetto del farmaco.

Ma eccezion fatta per i libertari a oltranza e il *Wall Street Journal*, chi potrebbe volere una cosa del genere? Chi di noi lascerebbe che fosse il libero mercato a decidere quali farmaci e quali attrezzature medicali sono sicure ed efficaci? Volete davvero che il vostro medico si fidi della parola delle case farmaceutiche secondo cui l'antibiotico prescritto per la vostra polmonite funzionerà? I medici non sono stregoni e non hanno modo di sapere se un farmaco funzionerà, a meno che non possano appoggiarsi a un'agenzia imparziale come la FDA per l'esame dei dati scientifici. Decidere semplicemente sulla base di ciò a cui singoli pazienti sembrano o meno rispondere è un metodo notoriamente inaffidabile e pericoloso. Per essere sicuri, i medici dovrebbero essere in grado di giudicare da soli mantenendosi costantemente aggiornati con riviste mediche e manualistica specializzata, ma la verità è che la maggior parte di loro non ha il tempo di farlo. Inoltre, senza la pressione della FDA sulle società affinché effettuino i trial clinici, i rapporti informativi pubblicati sulle riviste mediche sarebbero molto meno numerosi.

Scoprire farmaci innovativi e portarli sul mercato è un processo lungo e difficile e non ci sono scorciatoie. È di fondamentale importanza che i nuovi farmaci siano giudicati sicuri ed efficaci da un'agenzia imparziale responsabile della salute pubblica e non da una società responsabile del valore dei titoli dei suoi azionisti. L'alternativa è un ritorno al 1906, quando poteva essere venduto di tutto e di più come una cura miracolosa e la parola d'ordine era «stia in guardia l'acquirente». E per quanto riguarda i farmaci «me-too», che oggi costituiscono la principale produzione dell'industria farmaceutica, è molto difficile immaginare che il mondo sia in trepidante attesa del prossimo.

Quanto spende davvero nella R&S l'industria farmaceutica?

Le case farmaceutiche sostengono che i farmaci sono così cari perché vi è la necessità di coprire i costi altissimi della ricerca e dello sviluppo (R&S). Nel 2001, stimarono l'ammontare di questi costi a 802 milioni di dollari (al valore del 2000) per ogni nuovo farmaco immesso sul mercato. (In seguito, lo studio di consulenza Bain & Company portò questa cifra a 1,7 miliardi di dollari per farmaco, includendo però le spese di marketing.) Implicita in questa affermazione c'è una sorta di ricatto: se volete che le case farmaceutiche continuino a produrre farmaci salva-vita, dovrete pagare con riconoscenza qualunque cifra vi venga chiesta. Altrimenti, potreste svegliarvi una mattina e scoprire che non ci sono più nuovi farmaci. Come disse in un'intervista radiofonica Alan F. Holmer, presidente dell'associazione di categoria dell'industria, la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: «Credetemi, se imponiamo un controllo dei prezzi sull'industria farmaceutica, e se riducete la R&S che questa industria è in grado di fornire, ci rimetteranno i miei figli e quei milioni di altri americani che si trovano in pericolo di vita».¹

L'industria ammette di far pagare gli americani, in particolare quelli senza assicurazione, molto più dei cittadini di altri paesi, ma insiste sulla necessità di tale comportamento per compensare il fatto che gli altri paesi regolamentano i prezzi. Gli americani, spiegano, devono sopportare una quota sproporzionata dei costi della R&S, perché nessun altro vuole o può farlo. Si ricorre a questa argomentazione ogni volta che c'è il più vago sentore che qualcuno voglia in-

trodurre il controllo dei prezzi negli Stati Uniti. William Safire lo utilizzò in un editoriale apparso sul *New York Times*, nel quale ammoniva: «Il prezzo di gran parte dei nuovi farmaci prescritti è alto negli Stati Uniti principalmente perché esso include l'enorme investimento dei produttori nella ricerca scientifica».²

La scatola nera

In considerazione di questo argomento, è fondamentale chiedersi quanto costa all'industria lanciare sul mercato un nuovo farmaco. La cifra è davvero quella di 802 milioni di dollari? Ottenere una risposta a questa domanda non è facile come sembra, perché l'industria non fornisce i dati necessari. Le singole società riportano le loro spese totali di R&S negli archivi della Securities and Exchange Commission (SEC) e il report annuale della PhRMA fornisce le medie dell'industria nel suo complesso per il totale della R&S, così come le medie per l'analisi dettagliata in base alle funzioni generali della R&S (dove una delle categorie più consistenti risulta essere «altro»). Ma le società non mettono a disposizione i dettagli davvero importanti, cioè come spendono, e per quali scopi, per lo sviluppo di ciascun farmaco. Esse affermano che questa informazione è riservata. Come commentò il deputato democratico della California Henry Waxman: «Il problema di base è che tutti i costi farmaceutici, inclusi quelli per la ricerca, sono in una scatola nera, nascosti alla vista. Non c'è trasparenza».³ Tanta segretezza è singolare per un'industria che giustifica i suoi prezzi elevati con gli alti costi di R&S.

Quello che non sappiamo è anche quali attività sono incluse sotto la voce «R&S». Buona parte potrebbe riferirsi in realtà al marketing, che è conteggiato come R&S semplicemente perché sembra faccia un'impressione migliore avere un budget più consistente dedicato alla R&S piuttosto che al marketing. Un indizio a favore di questa ipotesi è il fatto che una parte crescente dei trial clinici è rappresentata da studi di Fase IV. Ricorderete dal capitolo 2 che questi sono studi di farmaci già presenti sul mercato, condotti apparentemente allo scopo di apprendere di più sugli effetti a lungo termine e su possibili usi alternativi. Ma molti studi di Fase IV sono principalmente

modi per presentare a medici e pazienti un farmaco di una società pagando clinici per utilizzarlo e poi riportare alla società qualche minima informazione. In altre parole, possono essere considerati stragemmi promozionali.

Se la R&S è una scatola nera, possiamo comunque calcolare sommariamente i costi per farmaco semplicemente dividendo il valore della R&S totale, fornito dalla stessa industria, per il numero dei nuovi farmaci. Ciò presuppone, ovviamente, una condizione stabile, che ogni anno raggiunga il mercato una quota identica di farmaci e che i costi complessivi per la R&S restino abbastanza costanti. In realtà non è così, ma questo semplice calcolo ci consente almeno una stima molto approssimativa. Se guardiamo all'anno 2000, quando l'industria dichiara di avere speso 26 miliardi di dollari nella R&S e novantotto farmaci sono entrati sul mercato, il costo medio al lordo delle imposte per ciascun farmaco era, sulla base di questi assunti, non superiore a 265 milioni di dollari e, al netto delle imposte, di circa 175 milioni di dollari. (I costi per la ricerca e sviluppo sono deducibili dalle imposte e l'aliquota fiscale delle aziende è oggi di circa il 34 per cento.) Questo dovrebbe essere il massimo di spesa per un nuovo farmaco, perché è verosimile che la cifra totale per la R&S fornita dalla PhRMA risulti gonfiata dalle attività che molti considererebbero promozionali e l'industria riceve generosi crediti fiscali nonché deduzioni. Se considerate l'anno successivo, però, quando l'industria dichiarava di avere speso 30 miliardi di dollari e soltanto sessantasei farmaci furono immessi sul mercato, il costo per farmaco al lordo delle imposte risulterebbe più alto, 455 milioni di dollari, e quello al netto delle imposte ammonterebbe a 300 milioni di dollari.⁴ Come potete vedere, ogni tentativo di determinare il costo per farmaco dipende in larga misura dal numero dei farmaci, un argomento su cui tornerò più avanti.

Un'associazione di difesa dei consumatori, Public Citizen, effettuò un'analisi più sofisticata utilizzando il medesimo approccio? Considerò tutti i farmaci immessi sul mercato tra il 1994 e il 2000 (limando così le variazioni annue) e fece delle opportune detrazioni per il lungo intervallo di tempo intercorrente tra le spese di R&S e le date di lancio sul mercato dei farmaci. L'associazione scoprì che i costi al netto delle imposte erano probabilmente inferiori ai 100 milioni di

dollari per ogni farmaco approvato in quel periodo. Altri analisti indipendenti hanno raggiunto conclusioni simili. Persino utilizzando le cifre fornite dalla PhRMA sui costi totali di R&S per gli anni novanta, è possibile calcolare un costo per farmaco intorno ai 100 milioni al netto delle imposte. Si tratta di una cifra rilevante, ma molto lontana dall'enormità di quegli 802 milioni di dollari.

La cifra immaginaria

Da dove arriva, dunque, la cifra di 802 milioni di dollari? E perché è stata accettata acriticamente? Il calcolo era stato eseguito da un gruppo di economisti, guidati da Joseph DiMasi del Tufts Center for Study of Drug Development, e il risultato venne annunciato con una grandissima pubblicità a una conferenza stampa, il 30 novembre 2001 a Filadelfia.⁶ Il Tufts Center è in larga parte sostenuto dall'industria farmaceutica e quanto presentato era l'aggiornamento di un'analisi fatta dallo stesso gruppo un decennio prima. Nel 2001 i risultati furono all'incirca due volte più alti. A partire da quella conferenza stampa, la PhRMA e i leader e i difensori dell'industria hanno divulgato con grande clamore i dati come giustificazione per i prezzi alti dei farmaci. Kenneth I. Kaitlin, direttore del Tufts Center, disse: «Immettere sul mercato nuovi farmaci è sempre stato un obiettivo costoso e ad alto rischio, e le nostre analisi più recenti indicano che i costi hanno continuato a salire in maniera vertiginosa». Il presidente della PhRMA, Alan F. Holmer, salutò lo studio come una conferma che lo «sviluppo dei farmaci è straordinariamente costoso».⁷ I media sembrarono accettarlo alla lettera. Per esempio, sotto il titolo «Il costo della ricerca per nuovi farmaci sale alle stelle», il giorno dopo il *New York Times* scrisse: «Un nuovo round nel dibattito nazionale sui farmaci prescritti si è aperto oggi con uno studio dei ricercatori della Tufts University che stima che il costo medio per lo sviluppo di un nuovo farmaco è più che raddoppiato dal 1987, raggiungendo gli 802 milioni di dollari».⁸ Il resto dei media pubblicò articoli dello stesso tenore.

Trascorse un anno e mezzo prima che il gruppo Tufts pubblicasse la sua analisi e fosse possibile vedere com'era stata realizzata.⁹ Quello che aveva fatto era esaminare sessantotto farmaci sviluppa-

ti da dieci case farmaceutiche nell'arco di un decennio circa. Ma i nomi dei farmaci e delle società che li producevano non vennero mai rivelati. Inoltre, tutti i dati sui costi di quei farmaci furono forniti dalle società al gruppo Tufts in via confidenziale e, per quello che mi è dato di sapere, gli autori non furono mai in grado di verificare l'informazione. Così come loro avevano preso per buone le parole delle società in esame noi avremmo dovuto fare altrettanto nei confronti degli autori. Una situazione come questa è del tutto inusuale nell'editoria scientifica, dove è sottinteso che i dati rilevanti saranno messi a disposizione dei lettori in modo che possano valutare da soli le analisi.

Ma una cosa risulta chiara dal documento. La cifra di 802 milioni di dollari non ha niente a che vedere con il «costo medio per lo sviluppo di un nuovo farmaco», per riprendere le parole del *New York Times*.¹⁰ Essa si riferisce esclusivamente al costo per lo sviluppo di un piccolissimo numero di farmaci tra i più costosi. Proviamo a guardare questo equivoco più da vicino, perché è cruciale.

Ogni anno la Food and Drug Administration approva un ceno numero di domande per nuovi farmaci, il che significa che quei farmaci possono essere immessi sul mercato. Che è poi ciò che intende la maggior parte delle persone per «“nuovi” farmaci». Nel 2002, per esempio, come già ricordato nel capitolo 1, il numero fu di settantotto. Ma dei nuovi farmaci, soltanto una minoranza è rappresentata da molecole appena scoperte o sintetizzate. La FDA classifica questi come nuove entità molecolari (NME, New Molecular Entities). Gli altri sono semplicemente nuove versioni di farmaci già presenti sul mercato. Nel 2002, soltanto diciassette dei settantotto farmaci approvati come nuovi erano NME.¹¹ E degli NME, solamente una parte viene sviluppata completamente dalle medesime aziende farmaceutiche. La gran parte restante è ottenuta in licenza o acquisita in altro modo da università, laboratori governativi o società di biotecnologie.

L'analisi del Tufts era limitata alle NME sviluppate completamente d'interno delle aziende farmaceutiche, quelle che gli autori definivano «NCE autoprodotte» (NCE è il vecchio termine per indicare le NME). Ma queste costituiscono solo un'esigua percentuale di tutti i nuovi farmaci. Come potete intuire, alle aziende costa molto di più sviluppare questa manciata di farmaci che gli altri. È meno dispendioso brevet-

tare il farmaco di qualcun altro o fabbricare una nuova versione di un vecchio farmaco. In effetti, gli autori del Tufts affermano che le case farmaceutiche da loro prese in esame spendono il 75 per cento del denaro investito nella R&S (compresi i costi degli studi di Fase IV) su queste NME autoprodotte.¹² Trovo che questa sia una percentuale incredibilmente elevata, e non vi è modo di verificarla, ma il punto è che le aziende concordano di spendere molto più per le NME autoprodotte che per gli altri farmaci.

Come mai i media non colsero il fatto che la cifra di 802 milioni di dollari si applicava soltanto a un campione di farmaci altamente selezionati e davvero costosi? Una possibile risposta è che l'industria non voleva che ciò accadesse. Nelle loro relazioni pubbliche, PhRMA e le aziende farmaceutiche lasciano intendere con decisione che 802 milioni di dollari è la media per **tutti** i nuovi farmaci. Persino gli autori del Tufts sembravano suggerirlo nel breve sommario del loro documento, dove scrivevano: «I costi per la ricerca e lo sviluppo di sessantotto nuovi farmaci selezionati a caso furono ottenuti da un'indagine su dieci società farmaceutiche. Questi dati vennero utilizzati per stimare la media del costo al lordo delle imposte dello sviluppo di un nuovo farmaco».¹³ Nemmeno un accenno a quali nuovi farmaci.

... e il suo raddoppio

La stima del Tufts presenta un secondo problema. La cifra stimata non è affatto il costo effettivo, nemmeno per il gruppo speciale di farmaci considerati. Quel costo era di 403 milioni di dollari per farmaco. La cifra di 802 milioni di dollari rappresenta quello che gli autori definiscono il costo «capitalizzato», vale a dire che comprende le entrate stimate che avrebbero potuto generarsi nel caso il denaro speso nella R&S fosse stato investito invece nel mercato azionario. L'idea suggerita è che le aziende farmaceutiche potrebbero non spendere soldi nella R&S potendo investirli. Ora, secondo il gergo tecnico degli autori, «le spese devono essere capitalizzate a un tasso di sconto appropriato, [che è] il rendimento atteso cui gli investitori rinunciano durante lo sviluppo allorché investono nella R&S farmaceutica piuttosto che in un portfolio di titoli azionari parimenti ri-

schiosi». ¹⁴ Questo mancato guadagno teorico è conosciuto come «costo opportunità» e i consulenti del Tufts l'hanno semplicemente aggiunto ai costi effettivi sostenuti dall'industria. Questa manovra contabile ha quasi raddoppiato i 403 milioni di dollari portandoli a 802.

Gli autori giustificarono la manovra sulla base del fatto che, dal punto di vista degli investitori, una società farmaceutica è davvero un tipo di investimento, che scelgono tra altre opzioni possibili. Ma se questo può essere vero per gli investitori, di certo non lo è per le stesse aziende. Queste ultime, se desiderano restare nel mercato farmaceutico, non hanno altra scelta se non quella di spendere il loro denaro in R&S. Non sono società d'investimento. Per questo motivo è difficile considerare il denaro speso nella R&S come denaro che avrebbe potuto essere speso diversamente. Gli autori del Tufts affermano che aggiungere i costi opportunità è una pratica contabile consolidata, e questo è plausibile, ma nel contesto della R&S farmaceutica ciò non ha semplicemente senso.

Il terzo problema in questa stima è che è calcolata al lordo delle imposte, quando le spese nella R&S sono completamente deducibili. Senza contare poi che le aziende farmaceutiche godono di innumerevoli crediti d'imposta per un valore di milioni di dollari, incluso un credito del 50 per cento per i costi di analisi dei «farmaci orfani», quelli con un'aspettativa di mercato inferiore alle duecentomila persone. Nel 2000, la FDA aveva elencato duecentotrentuno farmaci orfani da quando il credito d'imposta era stato istituito nel 1983. Uno di questi è il Retrovir, il primo farmaco per il trattamento dell'HIV/AIDS, di cui si è parlato nel capitolo precedente. Con il diffondersi in tutto il mondo dell'epidemia per HIV/AIDS, il mercato del Retrovir si è ampliato ben oltre le duecentomila persone, ma ciò nonostante venne considerato un farmaco orfano. Come se non bastasse, il credito d'imposta si estende ad altri farmaci se le aziende riescono a dimostrare che saranno difficilmente redditizi. ¹⁵ (Quali altre imprese godono di un accordo del genere?) Presumibilmente, le aziende farmaceutiche che reclamano questi crediti d'imposta dovrebbero condividere con l'Internal Revenue Service, l'agenzia delle Entrate statunitense, informazioni che non sono disposte a condividere con nessun altro: i costi della R&S dei singoli farmaci. Viene da chiedersi se e quanto spesso questa informazione venga verificata.

In ogni caso, considerando tutti i benefici fiscali, le big pharma pagano relativamente poco in termini di imposte. Tra il 1993 e il 1996, le aziende farmaceutiche furono tassate a un'aliquota del 16,2 per cento, rispetto all'aliquota media del 27,3 per cento di tutte le altre maggiori industrie.¹⁶ Molti esperti ritengono che il costo stimato della R&S dovrebbe di conseguenza essere decurtato della cifra di imposta sulle società deducibile. Questi risparmi d'imposta ridurrebbero il costo netto della R&S di una percentuale almeno del 34 per cento (non considerando i crediti d'imposta). Si potrebbe obiettare sulla ragionevolezza di tale aggiustamento, ma, se lo si accettasse, si dovrebbe ridurre la stima di 403 milioni di dollari (senza i «costi opportunità») del Tufts a un netto, tolte le imposte, inferiore a 266 milioni di dollari per farmaco.

Ma ricordate, questi sarebbero i costi medi effettivi della R&S al netto delle imposte solo per le nuove entità molecolari sviluppate interamente all'interno dell'azienda, non il costo medio di tutti i farmaci approvati. La maggior parte dei farmaci approvati che entrano nel mercato non sono davvero nuovi, o sono stati acquisiti da altre fonti, o entrambe le cose. Direi che il costo reale per farmaco è ben al di sotto dei 100 milioni di dollari. Se fosse in qualche modo vicino agli 802 milioni di dollari dichiarati, l'industria non manterrebbe tanto riserbo.

Alta R&S, maggiori profitti

L'eccitazione generalizzata dell'industria rispetto all'annuncio degli 802 milioni di dollari era in parte fondata sull'idea che i costi possano essere equiparati al valore. Ma questo non è necessariamente vero. In realtà, potrebbero rivelarsi indicatori di inefficienza. Il presidente e amministratore delegato del gigante farmaceutico Merck, Ray Gilmartin, diffuse questa nota di avvertimento: «Se c'è una qualche preoccupazione, questa dovrebbe arrivare dalle aziende farmaceutiche che sono meno efficienti e che non stanno distribuendo farmaci di valore ai pazienti».¹⁷ Giusto. In effetti, i costi crescenti di R&S per farmaco possono semplicemente significare che non sono molti i nuovi farmaci ad arrivare sul mercato. Portando il ragionamento alle sue

estreme conseguenze, quale sarebbe il costo di R&S per farmaco se l'intera industria producesse solo un nuovo farmaco? Nel 2001 sarebbe stato di 30 miliardi di dollari. Si sarebbe potuta considerare un'indicazione di valore? Avrebbe potuto essere interpretata come un'indicazione che l'industria era produttiva? Naturalmente no.

Questo è un caso estremo e pertanto risulta assurdo, ma qualcosa di simile sta succedendo davvero. Nel corso degli ultimi anni, il numero dei farmaci nuovi è calato e così la loro qualità. Eppure le spese per R&S sono considerevolmente cresciute. Il punto è che alte spese di R&S dovrebbero sollevare la domanda se stiamo spendendo bene il nostro denaro. Quando la spesa per lo sviluppo di nuovi farmaci diventa troppo alta, e chi lo dovrebbe decidere? È l'industria nel suo complesso, per usare le parole di Gilmartin, che sta diventando «meno efficiente», spendendo troppo per troppo poco? La questione è importante non solo perché abbiamo bisogno di buoni farmaci, ma anche perché l'industria si aspetta di essere ripagata per le sue spese in R&S.

Ma torniamo alla tesi fondamentale delle big pharma secondo cui tenere a freno i prezzi imporrebbe un taglio alle spese in R&S. Sarebbe davvero necessario? Quale che sia il costo del lancio sul mercato di ogni nuovo farmaco, le spese complessive in R&S dell'industria farmaceutica – secondo PhRMA, attualmente superiori ai 30 miliardi di dollari per tutti i suoi membri negli Stati Uniti e all'estero – sono davvero elevate. Tuttavia dovrebbero essere comparate con le spese riportate sotto la voce marketing e amministrazione, che sono più che doppie rispetto a quelle per la R&S. Inoltre, il dato finanziario più importante riguardo alle maggiori aziende farmaceutiche è che, a dispetto delle loro spese, sono enormemente redditizie.

Nel 2002, quando le dieci società farmaceutiche USA nella lista «Fortune 500» totalizzavano in tutto il mondo vendite per un valore di circa 217 miliardi di dollari e ne spendevano oltre il 14 per cento in R&S (circa 31 miliardi di dollari), avevano un margine di profitto del 17 per cento (36 miliardi di dollari). Di conseguenza, i profitti erano sostanzialmente superiori ai costi per R&S. Persino più stupefacente è il fatto che esse spendevano una cifra spropositata, pari al 31 per cento delle vendite (circa 67 miliardi di dollari), in marketing e amministrazione.¹⁸

Con queste cifre, è davvero difficile sostenere che prezzi più bassi ridurrebbero la spesa in R&S. In realtà, il rapporto tra regolamentazione dei prezzi e taglio della spesa in R&S dipende completamente dallavolontà dell'industria. Le aziende potrebbero, per esempio, decidere di intervenire sui costi di amministrazione o di marketing, o potrebbero accettare una riduzione dei profitti che resterebbero comunque decisamente soddisfacenti. Molto probabilmente sceglirebbero di tagliare i loro budget per la R&S e mantenere profitti e marketing, ma non dovrebbero farlo. Finché i profitti si mantengono consistentemente più alti dei costi di R&S, le case farmaceutiche non possono sostenere che una riduzione dei prezzi si tradurrebbe necessariamente in una paralisi della ricerca e dello sviluppo.

Le aziende farmaceutiche risponderrebbero che non c'è modo per esse di accettare volontariamente margini di profitto più bassi, o di ridurre il loro marketing, da cui sono convinte dipendano i loro profitti. Sosterrebbero che Wall Street chiede che massimizzino il valore dei titoli dei loro azionisti, il che significa fare tutto quello che possono per incrementare i loro profitti. È loro responsabilità fiduciarria farlo. Ma questo dovrebbe dirci qualcosa circa la saggezza di affidare lo sviluppo delle medicine a un'industria che deve rendere conto in tutto e per tutto agli investitori, e non al pubblico (eccetto nel senso limitato della sicurezza ed efficacia del farmaco).

Vale la pena chiedersi anche perché questa industria straordinariamente redditizia abbia bisogno di così tanto capitale azionario. Potrebbe finanziare facilmente la sua R&S con le vendite. Una spiegazione possibile è che i dirigenti delle case farmaceutiche sono pagati in parte in stock options. Families USA, una fondazione non-profit, analizzò il valore nel 2001 delle stock options non esercitate possedute dai massimi dirigenti in ciascuna delle dieci maggiori società farmaceutiche. Scoprì che la media era di 52 milioni di dollari.¹⁹ Ma le stock options hanno valore solo quando il prezzo di mercato delle azioni della società supera il prezzo di esercizio dell'opzione. Ciò crea un potente incentivo per i dirigenti a far salire i prezzi delle azioni in qualunque modo possibile. I dirigenti della Enron cercarono di farlo illegalmente, ma nelle altre grandi imprese di proprietà degli investitori che pagano i dirigenti in stock options il principio è lo stesso.

Determinazione del prezzo dei farmaci: quanto pesa la R&S?

Le big pharma vorrebbero farci credere che i prezzi dei loro farmaci campioni di vendita devono essere alti per coprire i costi, inclusi i costi di tutti i farmaci che non arriveranno mai sul mercato. L'idea implicita è che le aziende farmaceutiche stanno solo sbarcando il lunario, cosa che sappiamo essere ben lontana dalla verità. Inoltre, senza alcuna informazione su come spendono i loro dollari in R&S, è impossibile valutare in che misura i farmaci redditizi sovvenzionino quelli che non lo saranno mai. Né è possibile stabilire se valga la pena fare R&S. Se i pazienti devono pagare migliaia di dollari all'anno per un farmaco vitale, il pubblico non ha diritto di sapere qual è il margine di utile e dove finisce il denaro? Noi sappiamo che buona parte di esso va in profitti e marketing, ma abbiamo anche bisogno di sapere quanto spendono le società, su quali farmaci e per quali scopi. Un'industria che deve così tanto ai contribuenti per la ricerca, la tutela dei brevetti e le agevolazioni fiscali – in breve, per essere sollevata da buona parte dei rischi d'impresa – dovrebbe fare di più che limitarsi a comunicare il totale della spesa in R&S. Dovrebbe aprire la scatola nera.

A dispetto di tutta la retorica cui si fa ricorso per provare il contrario, questa non è in alcuna accezione condivisa del termine un'industria ad alto rischio. In realtà, le aziende farmaceutiche non sono disposte ad assumersi nemmeno un rischio minimo. Come indicazione, la legge citata in precedenza che prevede crediti d'imposta pari al 50 per cento del costo di sottoporre a test i farmaci orfani estende i crediti agli altri farmaci se «non c'è nessuna ragionevole aspettativa che il costo dello sviluppo e della distribuzione negli Stati Uniti di un farmaco per malattia o condizione sarà coperto dalle vendite negli Stati Uniti del farmaco stesso». In altre parole, se non riuscite a fare profitto, il governo vi darà una mano. Questa è un'industria ben protetta dalle perdite. Le imprese che si accollano il rischio hanno rendimenti variabili, ma l'industria farmaceutica, anno dopo anno, è stata la più redditizia degli Stati Uniti. Come ha osservato Alan Sager, condirettore dell'Health Reform Program alla Boston University: «Se andaste a Las Vegas con 1000 dollari e tornaste regolarmente con 1400 dollari, la vostra famiglia non vi accuserebbe

di giocare d'azzardo?».²⁰ Ciò che queste società stanno in effetti rivendicando è non solo il diritto a rientrare di tutte le spese che desiderano affrontare in R&S, ma anche quello di realizzare enormi margini di profitto.

La verità è che non esiste nessuna particolare ragione per pensare che i costi di R&S, quali che siano, abbiano nulla a che fare con la determinazione del prezzo dei farmaci. Nella sua irrefrenabile sincerità, Gilmartin sembrava ammetterlo. Riferendosi agli 802 milioni di dollari per farmaco stimati, sottolineava: «Il prezzo dei medicinali non è determinato dai loro costi di ricerca. È determinato invece dal loro valore nel prevenire e trattare la malattia. Che Merck spenda 500 milioni di dollari anziché 1 miliardo nello sviluppo di una medicina, saranno il medico e il paziente, e coloro che pagano per i nostri medicinali a determinarne l'effettivo valore».²¹ A me pare un'ammissione che l'industria farà pagare quello che il mercato sarà in grado di sopportare, e che questo ha poco a che vedere con i costi della R&S. E tale ammissione è abbastanza corretta. Purtroppo, contrariamente a quanto afferma Gilmartin e come mostrerò, non ha molto a che vedere nemmeno con il valore dei medicinali.

Un'industria innovativa?

Dal momento che gli americani accolgono con sempre maggiore scetticismo l'affermazione secondo cui i prezzi dei farmaci devono essere alti per coprire i costi per la ricerca e lo sviluppo, l'industria farmaceutica ripiega sul Piano B, sostenendo che i prezzi elevati sono necessari per premiare l'innovazione. Sì, confessal'industria, i profitti sono effettivamente alti, ma ricordate, i profitti elevati stimolano al meglio la nostra creatività. Guardate i meravigliosi nuovi farmaci che ottenete in cambio. Ancora una volta a lanciare l'argomento è Alan F. Holmer, presidente della PhRMA. Nella sua instancabile crociata contro ogni forma di regolamentazione dei prezzi, afferma: «Gli elettori non vogliono mettere a rischio il miracolo dell'innovazione salva-vita delle medicine moderne». ¹ L'asserzione che dobbiamo trattare questa industria con i guanti di velluto per preservare l'«innovazione salva-vita» impone di esaminare da vicino i farmaci delle big pharma. Sono davvero innovativi? E se sì, a chi va il merito?

La produzione di farmaci innovativi

Una semplice occhiata alla produzione dell'industria dimostra che i miracoli sono pochi e rarissimi. Se ne può trovare una prova sul sito web (www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm) della Food and Drug Administration. Come ho spiegato nel capitolo 2, prima che un farmaco possa essere commercializzato, una società deve presentare una

domanda alla FDA. Questa classifica il farmaco in due modi. Prima esamina il composto in sé, quello che l'agenzia definisce il «tipo chimico». Si tratta di una molecola che in qualche modo è già presente sul mercato? O è totalmente nuova, «una nuova entità molecolare», come la definisce la FDA? Se è una nuova molecola, allora viene classificata come un farmaco numero 1. Altrimenti viene catalogata come derivato chimico, o nuova formulazione o combinazione di un vecchio farmaco. O ancora potrebbe trattarsi di un vecchio farmaco con un nuovo produttore.

Il secondo criterio sulla base del quale viene classificato il farmaco consiste nello stabilire se esso offra un qualunque beneficio superiore a quello di farmaci già presenti sul mercato per trattare lo stesso problema. Se la risposta è affermativa, la FDA si muove più rapidamente. Questa è chiamata «analisi privilegiata», riservata ai farmaci che è probabile rappresentino un «miglioramento significativo rispetto ai prodotti commercializzati nel trattamento, nella diagnosi, o nella prevenzione di una malattia». L'agenzia cataloga questi farmaci con l'abbreviazione «P». Tutti gli altri farmaci ricevono un'analisi standard, o «S». Un farmaco di «analisi standard» secondo le parole della FDA «sembra possedere qualità terapeutiche simili a quelle di uno o più farmaci già presenti sul mercato».

Le nuove entità molecolari non vengono necessariamente classificate come farmaci di analisi privilegiata. Anche le molecole nuove di zecca possono non rappresentare un miglioramento rispetto a un farmaco più vecchio per lo stesso problema. E allo stesso modo, i farmaci di analisi privilegiata non sono necessariamente nuove entità molecolari. È possibile modificare un vecchio farmaco in maniera tale che possa offrire un sicuro vantaggio curativo rispetto alla sua forma precedente. Ma come regola generale, un farmaco che si possa definire innovativo in tutti i sensi è tanto una nuova entità molecolare quanto un farmaco di analisi privilegiata. In altre parole, il farmaco è una nuova molecola che probabilmente rappresenterà un miglioramento significativo rispetto ai farmaci già presenti sul mercato. (L'industria usa spesso la parola «innovativo» per indicare proprio una nuova entità molecolare, ma ciò lascia da parte la questione fondamentale sugli effettivi vantaggi clinici che il farmaco offre rispetto ai farmaci più vecchi.)

Diamo dunque uno sguardo alla produzione nel quinquennio che va dal 1998 al 2002, il periodo più recente per il quale dispongo di dati completi, sia in termini di numeri che di proprietà dei farmaci. Nel complesso, furono approvati 415 nuovi farmaci, una media di 83 all'anno. Di questi, 133 (il 32 per cento) erano nuove entità molecolari, mentre gli altri erano variazioni di vecchi farmaci. E di questi 133, solamente 58 erano farmaci di analisi privilegiata. Queste medie indicano una produzione non superiore ai 12 farmaci innovativi per anno, corrispondenti al 14 per cento del totale. La produzione non è solo molto bassa, ma nel corso di quel lustro andò peggiorando. Tanto nel 2001 che nel 2002, furono approvati soltanto 7 farmaci innovativi (vale a dire, nuove entità molecolari con analisi privilegiata), rispetto ai 9 nel 2000, ai 19 del 1999 e ai 16 del 1998. *Ecco dunque il numero di farmaci innovativi prodotti nel quinquennio da questa potente industria.*

Proviamo adesso, giusto per avere un'idea di quale tipo di farmaci vengono prodotti e quali aziende li producono, a guardare più da vicino i 14 farmaci innovativi di quegli ultimi due anni. Erano miracoli delle big pharma, come suggerito dal signor Holmer? All'epoca, i membri di PhRMA erano circa trentacinque, in rappresentanza delle maggiori aziende farmaceutiche del mondo e alcune delle più grandi società di biotecnologie.² Dei sette farmaci innovativi approvati nel 2001, cinque arrivavano da società membri della PhRMA: due dall'azienda svizzera Novartis e uno ciascuno dalle aziende americane Merck, Allergan e Gilead Sciences (una società di biotecnologie).³ La Novartis aveva fatto domanda per il farmaco orfano Glivec (ne parlerò tra breve), finalizzato al trattamento di una forma rara di leucemia, e per Zometa, un'iniezione per trattare una complicazione da tumore diffuso. La richiesta della Merck era per il Cancidas, un'iniezione destinata a trattare una rara infezione da fungo quando altri rimedi si sono rivelati inefficaci, il farmaco Allergan era il Lumigan, una soluzione oftalmica per il glaucoma che non risponde ad altro trattamento, e, infine, il farmaco Gilead era il Viread, un farmaco simile all'AZT, per trattare l'HIV/AIDS.

Dei sette farmaci innovativi approvati nel 2002, soltanto tre arrivavano da membri della PhRMA: lo Zelnorm, un farmaco Novartis per la sindrome dell'intestino irritabile con costipazione, Eloxatin, un'i-

niezione prodotta dall'azienda francese Sanofi-Synthelabo, per trattare (ma raramente, forse mai, curare) il diffuso tumore al colon quando altri trattamenti hanno fallito, e Hepsera, un trattamento per l'epatite B prodotto da Gilead Sciences. Niente dalle maggiori aziende farmaceutiche americane.

Una simile produzione sembra non corrispondere in alcun modo alla roboante retorica del signor Holmer. Certamente, di tanto in tanto vengono messi a punto nuovi farmaci importanti. Il Glivec, per esempio, può significare la differenza tra la vita e la morte per individui affetti da un determinato tipo di leucemia. Ma negli ultimi anni farmaci realmente innovativi come questo sono diventati sempre più rari. La maggior parte dei farmaci citati qui, anche se innovativi, erano trattamenti da ultima spiaggia – di rado cure – a cui ricorrere allorché i farmaci tradizionali non avevano funzionato. E vista la tendenza, dobbiamo chiederci se gli oltre 30 miliardi di dollari che le big pharma rovesciano ostentatamente nella R&S siano ben spesi. Dobbiamo altresì concludere che, se i prezzi elevati e i sovraprofiti di qualunque altra industria sono effettivamente uno stimolo all'innovazione, le case farmaceutiche non hanno rispettato la loro parte dell'accordo.

La vera fonte dell'innovazione

L'esigua produzione è già di per sé un dato abbastanza negativo. Ma il vero scandalo è il fatto che i pochi farmaci innovativi che *davvero arrivano* sul mercato sono quasi sempre il frutto della ricerca sostenuta con denaro pubblico. Negli USA, essa è quasi completamente finanziata dal National Institutes of Health e portata avanti da università, piccole società di biotecnologie o dallo stesso NIH. (Circa il 90 per cento della ricerca finanziata dall'NIH è *extra mura*, ovvero, condotta principalmente nelle scuole di medicina e nelle cliniche universitarie. Il resto è *intra mura*, eseguita dagli scienziati dell'istituto nel loro campus alle porte di Washington, DC.) Le big pharma cominciarono ad appoggiarsi alla ricerca finanziata con denaro pubblico nel 1980, con l'approvazione del Bayh-Dole Act e dell'aggiunta collegata, lo Stevenson-Wydler Act. Il Bayh-Dole Act si applica

principalmente alla ricerca extra mura e lo Stevenson-Wylder a quella *intra* mura. Questa legislazione, che ho citato nel capitolo 1, permetteva al lavoro finanziato dall'NIH di essere brevettato e concesso in licenza esclusiva alle aziende farmaceutiche in cambio di royalty. E questo è esattamente ciò da cui sempre di più dipendono le big pharma: farmaci concessi in licenza, che poi le aziende farmaceutiche commercializzano e spesso brevettano per usi aggiuntivi. A volte i farmaci vengono sviluppati completamente prima di essere concessi in licenza. Nel capitolo 2, per esempio, abbiamo visto come l'AZT, il primo farmaco a trattare l'HIV/AIDS, venne sviluppato e testato clinicamente dai ricercatori del National Cancer Institute (branca dell'NIH) e della Duke University prima di essere dato in licenza a quella che oggi è la GlaxoSmithKline. In altri casi, i farmaci vengono acquistati poco prima di essere sottoposti al vaglio dei trial clinici su larga scala.

Almeno un terzo dei farmaci delle big pharma vengono oggi presi in licenza o acquisiti in altro modo da fonti esterne, incluse società più piccole di ogni parte del mondo.⁴ Potreste essere indotti a pensare che le aziende siano imbarazzate da questo fatto: senza dubbio sono riluttanti a rendere pubblica tale situazione, ma di sicuro non sono abbastanza imbarazzate da cambiare il loro modo di operare. Bob Ingram, chief operating officer di GlaxoSmithKline, spiegava candidamente al *Wall Street Journal*: «Non mettiamo in casa il nostro denaro se c'è un veicolo d'investimento migliore fuori».⁵ Lamentando il fatto che solo il 17 per cento delle entrate della Glaxo arrivavano da prodotti ottenuti in licenza, contro il 30 per cento di Pfizer e il 35 per cento di Merck, disse che la sua società «è ansiosa di raggiungere risultati simili». Le grandi case farmaceutiche sono in concorrenza non tanto per la scoperta di nuovi farmaci, quanto per il limitato numero di farmaci da ottenere in licenza. «Per almeno tre-cinque anni non vedo la possibilità di una tregua» dichiarò un portavoce. «Siamo tutti a caccia degli stessi composti. Li vediamo nello stesso aeroporto; loro arrivano quando noi ce ne andiamo.»⁶ Diamo adesso uno sguardo ai tanti importanti farmaci non scoperti dalle big pharma.

Taxol

Prendiamo il caso del Taxol (nome commerciale del paclitaxel), il farmaco contro il tumore più venduto nella storia.' Oggi usato nel trattamento di tumori alle ovaie, al seno e ai polmoni, veniva estratto negli anni sessanta dalla corteccia del *taxus brevifolia* del Pacifico. Tutta la ricerca sul farmaco venne condotta, o sostenuta, dal National Cancer Institute per oltre trent'anni, con un costo per i contribuenti di 183 milioni di dollari. Nel 1991, la Bristol-Myers Squibb sottoscrisse un accordo di collaborazione nella ricerca e sviluppo con l'NIH, un accordo reso possibile dallo Stevenson-Wydler Act e da un emendamento del 1986 chiamato Federal Technology Transfer Act. In base all'accordo, l'azienda doveva innanzitutto rifornire l'NCI con diciassette chilogrammi di paclitaxel, ottenuto da un'azienda chimica: operazione non particolarmente complicata. Nel 1992, dopo che il Taxol ottenne l'approvazione della FDA per il trattamento del tumore alle ovaie, completamente sulla base della ricerca finanziata dall'NIH, la Bristol-Myers Squibb ottenne cinque anni di diritto esclusivo di commercializzazione.

L'unico problema che restava alla Bristol-Myers Squibb era che gli esemplari disponibili di *taxus brevifolia* del Pacifico erano pochi. La difficoltà venne superata nel 1994 da scienziati finanziati dall'NIH presso la Florida State University. Questi individuarono un metodo per sintetizzare il Taxol, che venne prontamente concesso in licenza alla Bristol-Myers Squibb in cambio di royalty. Anche in questo caso, nulla di particolarmente ingegnoso.

L'uso diffuso in tutto il mondo del Taxol (per tumore alle ovaie, al seno e ai polmoni) generò entrate tra 1 e 2 miliardi di dollari all'anno per la Bristol-Myers Squibb e decine di milioni di dollari in royalty annue per la Florida State University. L'azienda spese molto poco in R&S per ottenere l'iniziale autorizzazione della FDA a trattare il tumore alle ovaie, anche se ha poi certamente speso somme considerevoli per testare il farmaco per altri tipi di tumore. Ma di nuovo, nulla di particolarmente ingegnoso. La vicenda del Taxol è un ottimo esempio di ricerca supportata dai contribuenti che scopre un farmaco rilevante e redditizio che viene virtualmente concesso come un dono a una grande azienda farmaceutica per la messa in ven-

dita, lo sfruttamento commerciale e l'ulteriore sviluppo.⁸ Il contribuente paga di nuovo il Taxol nel momento in cui lo acquista al prezzo esorbitante fissato dalla Bristol-Myers Squibb, per un farmaco che questa non ha né scoperto né sviluppato.

Epogen

Possiamo fare anche l'esempio dell'Epogen, un farmaco innovativo per trattare l'anemia in pazienti con insufficienza renale.⁹ Da un punto di vista tecnico, l'Epogen è un prodotto biologico e non un farmaco, in quanto si tratta originariamente di una sostanza naturale presente nell'organismo: un ormone prodotto dai reni che stimola la produzione di globuli rossi. Questo ormone, chiamato eritropoietina, venne scoperto nel 1976 da Eugene Goldwasser alla University of Chicago, dopo che un grosso lavoro di base svolto in innumerevoli altri laboratori universitari aveva dimostrato che i reni devono produrre una sostanza del genere. Né Goldwasser né la University of Chicago brevettarono l'ormone o cercarono di sintetizzarlo. Ma un altro ricercatore finanziato dall'NIH alla Columbia University inventò una tecnica per sintetizzare i prodotti biologici, che l'università brevettò poco dopo l'approvazione del Bayh-Dole Act. Una piccola società startup di biotecnologie chiamata Amgen ottenne allora la licenza per lo sfruttamento di quella tecnica dalla Columbia per sviluppare un metodo per la sintesi commerciale su larga scala della molecola dell'eritropoietina. Amgen, oggi un gigante dell'industria, realizza oltre 2 miliardi di dollari all'anno vendendo Epogen al programma Medicare per il trattamento di pazienti con insufficienza renale. Così, come nel caso del Taxol, il pubblico paga l'Epogen due volte: prima sostenendo la ricerca che l'ha scoperto, poi pagandolo attraverso Medicare. Goldwasser non ha mai ricevuto un centesimo di royalty per la sua fondamentale scoperta.

La stessa molecola viene commercializzata con il nome Procrit (come se fosse una sostanza differente) dal colosso Johnson & Johnson (J&J). Questa inutile duplicazione fu conseguenza di un accordo tra Amgen e J&J. Caso vuole che un tipo simile di anemia occorra in numerose condizioni, non solo di insufficienza renale. In par-

ticolare, può essere un effetto collaterale debilitante del trattamento del cancro. Prima che Amgen cominciasse a raccogliere gli enormi profitti dall'Epogen, dovette affrontare qualche difficoltà economica. Così diede in licenza a J&J i suoi diritti di vendere l'Epogen negli Stati Uniti per condizioni diverse dall'insufficienza renale (principalmente il cancro) e per tutti gli usi in Europa. J&J versò a Amgen una cifra una tantum di diversi milioni di dollari più la promessa di future royalty. Ortho, una divisione di J&J, commercializzò il farmaco come Procrit. Le vendite mondiali del Procrit sono stimate intorno ai 3 miliardi di dollari annui, di cui una piccola percentuale finisce alla Amgen. Quest'ultima, da parte sua, paga alla Columbia l'1 per cento di tutte le sue vendite di Epogen. Per non essere superata da J&J, Amgen ha oggi ottenuto l'approvazione per un'altra forma ad azione più prolungata dello stesso agente, chiamata Aranesp, che spera possa competere con il Procrit senza violare l'accordo originario. Tuttavia si tratta sempre della stessa sostanza chiamata con nomi diversi.

Ancora una volta, un nuovo agente terapeutico di grande importanza era stato scoperto e identificato attraverso la ricerca di base fuori dell'industria farmaceutica. Diversamente dal Taxol, che era stato testato in trial clinici prima che Bristol-Myers Squibb ne acquisisse i diritti, l'eritropoietina aveva dovuto essere biosintetizzata da Amgen prima di poter essere sottoposta ai test preclinici e clinici. Da fonti interne a Amgen ho saputo che J&J non diede di fatto alcun contributo allo sviluppo originale dell'eritropoietina. Essa si limitò a pagare a Amgen il diritto di commercializzarla sostanza e svilupparla per altri usi. Chiaramente, ci fu parecchia inventiva sia da parte di Amgen sia da parte di J&J nello sfruttare le opportunità commerciali, ma questa non ebbe nulla a che vedere con la scoperta iniziale dell'ormone e del suo ruolo nel trattamento dell'anemia.

Glivec

La storia del Glivec (nome commerciale dell'imatinib mesilato) è un po' diversa.¹⁰ In questo caso l'azienda farmaceutica, la Novartis, aveva brevettato la molecola e l'aveva messa da parte, ma la sua utilità

fu scoperta principalmente da un ricercatore universitario finanziato dall'NIH. Il Glivec, uno dei sette farmaci innovativi approvati nel 2001, inibisce un raro tipo di leucemia, chiamata leucemia mieloide cronica, la blocca di colpo, con effetti collaterali relativamente ridotti. (Non è ancora chiaro quanto a lungo funzioni, perché il farmaco è ancora nuovissimo.) La leucemia è di fatto un tipo di tumore del sangue, e prima che il Glivec arrivasse sul mercato questo tipo di leucemia era universalmente considerato fatale, a meno che il paziente non si sottoponesse a un pericoloso trapianto di midollo osseo (ammesso che si trovasse un donatore compatibile). Così il Glivec è uno dei pochi «passi avanti» degno di essere definito tale. Novartis lo usa come testimonianza per l'innovazione dell'azienda farmaceutica. Una delle sue pubblicità, per esempio, mostra una giovane donna sorridente che dice: «Non molto tempo fa, non riuscivo a pensare che al cancro che mi affligge. Oggi mi sento così bene che devo ricordarmi che sono una malata di cancro». E nel testo che appare c'è scritto: «Novartis ha fatto regredire rapidamente e completamente il suo cancro mortale».

Be', non proprio. O meglio, Novartis ebbe più di un piccolo aiuto. La storia comincia nel 1960, con la scoperta al microscopio di un cromosoma di aspetto particolare nei pazienti con leucemia mieloide cronica. Tale scoperta venne fatta alla University of Pennsylvania, e per questa ragione il nuovo cromosoma venne chiamato «il cromosoma Filadelfia». Lavori successivi svolti in numerosi laboratori mostrarono che il cromosoma Filadelfia trasporta un gene preposto alla produzione di un enzima anomalo. Questo enzima fa diventare cancerogeni i globuli bianchi. Enzimi di questo tipo si riteneva fossero coinvolti in altri tumori. In seguito a questi studi, chimici in Israele e alla Novartis si prepararono a sintetizzare molecole che avrebbero inibito l'azione di questa famiglia di enzimi. Novartis brevettò parecchi di questi inibitori nel 1994 e li aggiunse alla sua collezione di candidati farmaci potenzialmente utili.

Apparentemente non ci fu un interesse immediato da parte del management di Novartis per determinare se qualcuno di questi potesse essere utile nel trattamento della leucemia mieloide cronica, fino a che Brian J. Druker, un ricercatore dell'Oregon Health & Sciences University di Portland, non s'interessò al problema. Lavoran-

do insieme a uno scienziato della Novartis, Nicholas Lydon, ottenne una piccola fornitura di svariati tra i più promettenti inibitori dell'azienda. Scoprì così che l'imatinib mesilato era il più potente nel blocco della crescita delle cellule cancerogene in coltura e, inoltre, che non aveva effetti sulle cellule ematiche normali. Un'azione specifica del genere è quasi senza precedenti nel trattamento del cancro, e Drucker esortò la Novartis a esplorare quella promettente pista.

Tuttavia, secondo Drucker, l'azienda mostrò poco entusiasmo all'idea di tornare a lavorare sull'imatinib mesilato. Se la riluttanza fosse frutto del piccolo potenziale di mercato o della scoperta che ad alte dosi il farmaco risultò tossico per i cani non è chiaro. Drucker comunque insistette e alla fine la Novartis accettò di sostenere dei test prudenti eliminati nella sua clinica e in altri due siti. Nel 1999, Drucker fu in grado di riferire i primi spettacolari risultati davanti al pubblico di un convegno nazionale di ematologi. La notizia si diffuse rapidamente e l'azienda a quel punto decise di procedere con trial clinici su larga scala. Nel giro di soli due anni, i trial furono completati e la FDA approvò il farmaco. Di conseguenza, buona parte dell'investimento di R&S della Novartis nel Glivec venne fatto molti anni dopo che una buona prova scientifica aveva suggerito che il farmaco sarebbe stato utile.

Storie come queste potrebbero essere raccontate all'infinito. Uno studio recente pubblicato sulla rivista *Health Affairs* riportava che, nel 1998, solamente il 15 per cento circa degli articoli scientifici citati all'interno di domande di brevetto per medicinali clinici arrivavano dalla ricerca dell'industria, mentre il 54 per cento proveniva dai centri accademici, il 13 per cento dal governo e il resto da altre varie istituzioni pubbliche e non-profit.¹² Ricordate che queste sono domande di brevetto per *tutti* i nuovi farmaci e le innovazioni mediche, non semplicemente per quelli giudicati in definitiva clinicamente importanti. Se si fossero presi in considerazione solo i dati relativi ai principali farmaci realmente rivoluzionari, il ruolo dell'industria ne sarebbe uscito di certo ulteriormente ridimensionato.

Un documento interno dell'NIH risalente al febbraio 2000 e mai pubblicato, che Public Citizen ottenne grazie al Freedom of Information Act, rivelava percentuali simili. L'NIH aveva selezionato i cinque farmaci più venduti nel 1995 (Zantac, Zovirax, Capoten, Vaso-

tec e Prozac) e aveva scoperto che sedici dei diciassette documenti scientifici chiave che avevano portato alla loro scoperta e successivo sviluppo venivano dall'esterno dell'industria. (Eli Lilly aveva sponsorizzato uno dei quattro studi chiave che aveva condotto allo sviluppo del Prozac.) Considerando invece tutta la ricerca di rilievo pubblicata, e non solo gli studi chiave, solamente il 15 per cento veniva dall'industria, mentre il 55 per cento veniva da laboratori finanziati dall'NIH e il 30 per cento da istituzioni accademiche straniere.¹³

Un report del 1977 del National Bureau of Economic Research scoprì che tra i ventuno farmaci più efficaci approvati tra il 1965 e il 1992, di quindici il merito spettava alla ricerca pubblica.¹⁴ Un'analisi del *Boston Globe* sui cinquanta farmaci più venduti tra il 1992 e il 1997 rilevò che, di questi, quarantacinque avevano ricevuto finanziamenti governativi.¹⁵ E si potrebbe continuare a lungo. È fuori discussione che la ricerca medica finanziata con il denaro pubblico – non dalla stessa industria – è di gran lunga la maggior fonte di farmaci innovativi. Questo è particolarmente vero per i farmaci contro il cancro e l'HIV/AIDS. Nel suo libro *The \$800 Million Pill*, Merrill Goozner racconta nel dettaglio la scoperta e lo sviluppo dei farmaci per la cura di queste malattie, e dimostra chiaramente che la forza trainante furono i ricercatori finanziati con il denaro pubblico.¹⁶

Pagare due volte

Visti i contributi di coloro che pagano le tasse ai prodotti delle big pharma, potreste essere indotti a pensare che le case farmaceutiche sarebbero disposte a concederci una pausa nel continuo aumento dei prezzi da loro stabilito. E sbagliereste. Prendiamo in esame il prezzo di Taxol e Glivec.

Quando venne lanciato sul mercato, il Taxol era venduto a una cifra tra i 10 000 e i 20 000 dollari per il trattamento di un anno, che in base alle informazioni disponibili indica un margine di venti volte superiore ai costi di fabbricazione. La Bristol-Myers Squibb, lo ricorderete, non investì quasi nulla nella R&S iniziale, anche se in seguito ha finanziato i trial clinici che mirano a espandere gli usi del farmaco. Con un violento atto di arroganza, l'azienda lottò con le un-

ghie e con i denti per estendere i suoi diritti esclusivi sul Taxol oltre il termine originario di cinque anni, e riuscì a ottenere altri tre anni facendo causa ai produttori generici che volevano entrare nel mercato. Fino al 2003, l'azienda aveva pagato all'NIH solo 35 milioni di dollari in royalty sui suoi 9 miliardi di dollari di vendite per il Taxol (l'accordo prevedeva lo 0,5 per cento in royalty). Al contrario, il governo pagò alla Bristol-Myers Squibb centinaia di milioni di dollari per il Taxol attraverso il programma Medicare.

Novartis fissò il prezzo del Glivec a circa 27 000 dollari per la fornitura di un anno. In un suo libro recente, il presidente e amministratore delegato di Novartis, Daniel Vasella, riconosceva che il farmaco è già redditizio. " Non stento a crederlo, dal momento che il suo sviluppo è stato rapidissimo ed è qualificato per il credito d'imposta spettante ai farmaci orfani. Egli riconosceva anche che il prezzo era basato in parte su quello dell'interferone, il farmaco che il Glivec ha rimpiazzato come trattamento raccomandato per la leucemia mieloide cronica. In altre parole, il prezzo era quello che il mercato avrebbe sopportato. In risposta alla protesta sul prezzo esorbitante per trattare questa malattia letale, Novartis annunciò una politica di sconti per i pazienti con mezzi limitati. Ma secondo un articolo apparso nel 2003 sul *New York Times*, il piano fino a quel momento non aveva funzionato così bene, soprattutto nei paesi poveri, dove solo una manciata di pazienti avevano ricevuto il farmaco gratuitamente. A un incontro al quale presi parte, una persona tra il pubblico si lamentò con Vasella che un amico affetto da leucemia mieloide cronica aveva avuto difficoltà a ottenere lo sconto a cui gli era stato detto avesse diritto. Io non rimasi troppo sorpresa.¹⁸

Forse l'esempio più estremo di questo genere di aumento indiscriminato del prezzo è la storia del Cerezyme, un enzima sintetico prodotto dalla società di biotecnologie Genzyme. Questo farmaco tratta un'anomalia rara, chiamata malattia di Gaucher, che colpisce solo circa 5000 persone in tutto il mondo. La ricerca e il primo sviluppo furono svolti completamente da scienziati finanziati dall'NIH, due dei quali in seguito lasciarono la loro università per avviare la società e sfruttare il proprio lavoro. (Quello che diede il maggior contributo alla prima fase, Roscoe Brady, che scoprì la causa della malattia di Gaucher, rimase all'NIH.) Genzyme fa pagare ai pazienti una

cifra tra i 200 000 e i 300 000 dollari per una fornitura annua. Secondo l'autrice e giornalista Merrill Goozner, c'è qualcuno che non riversa la sua gratitudine verso l'azienda. «Questa è tecnologia sviluppata dal governo» disse il padre di un malato. «Non è la Genzyme che stava alzata fino a tardi per aiutare la gente malata. È l'NIH che l'ha fatto. Ma non appena il governo ha trasferito quella proprietà intellettuale all'azienda, ha perso qualunque controllo sul prezzo.»¹⁹

Un esempio più recente è la vicenda del nuovo farmaco contro l'HIV/AIDS della Roche, il Fuzeon.²⁰ Approvato dalla FDA nel 2003, ha segnato un importante passo avanti nel trattamento dell'AIDS. Secondo un racconto dettagliato scritto dalla giornalista del *Wall Street Journal* Vanessa Fuhrmans, il Fuzeon venne scoperto alla Duke University, sviluppato da una società di biotecnologie locale e solo allora acquisito dalla Roche. A dispetto del minimo contributo dato alla ricerca iniziale e allo sviluppo, Roche fa pagare 20 000 dollari l'anno per il farmaco, un prezzo tre volte superiore a gran parte dei farmaci contro l'AIDS. Circa un quinto dei farmaci contro l'AIDS sono acquistati nel contesto degli AIDS Drug Assistance Programs federali-statali. Questi programmi semplicemente non si possono permettere di acquistare Fuzeon per tutti i pazienti che ne hanno bisogno, così ne restringono l'accesso, stilando liste d'attesa, o restringendo la fascia di reddito degli aventi diritto. In tredici stati, il programma ha semplicemente smesso di fornire Fuzeon a nuovi pazienti. Anche se viene comunicato che la Roche dispone di un programma di assistenza ai pazienti, l'azienda si è rifiutata di rivelare al *Wall Street Journal* quante persone ne usufruiscono, e si rifiuta altresì di dare un sostegno in quegli stati dove i programmi di assistenza farmaceutica limitano l'accesso al Fuzeon. Siamo abituati a sentire di pazienti malati di AIDS che sono costretti a fare a meno dei trattamenti salva-vita nel Terzo Mondo, ma adesso questo potrebbe succedere anche negli Stati Uniti. I prezzi elevati hanno conseguenze concrete, talvolta mortali.

Dourebbe esserci una legge... e c'è

Questo tipo di sfruttamento non dovrebbe verificarsi. Il Bayh-Dole Act e lo Stevenson-Wydler Act, con i successivi emendamenti, con-

tenevano un discreto numero di clausole che avrebbero dovuto prevenirlo.*' Primo, in «circostanze eccezionali», che sono vagamente definite in termini di servizio all'interesse pubblico, l'NIH può richiedere che l'attività che finanzia nelle scuole di medicina, nelle cliniche universitarie e nelle piccole società di biotecnologie non venga brevettata ma resti di dominio pubblico. Lo stesso vale per la sua ricerca *intra mura*. Perciò, il diritto di brevettare o avere in licenza lavori finanziati dall'NIH non è garantito automaticamente. Secondo, il Bayh-Dole Act impone che i risultati del lavoro concesso in licenza alle case farmaceutiche sia reso «disponibile al pubblico in termini ragionevoli». Ragionevolezza che si può facilmente interpretare come applicabile anche ai prezzi. E fino al 1995, l'NIH richiedeva esplicitamente una politica dei prezzi ragionevole per quei farmaci nati da collaborazioni come quella che portò alla creazione del Taxol. Terzo, la ricerca brevettata e concessa in licenza secondo i termini fissati dal Bayh-Dole Act dev'essere riferita all'NIH, in modo che l'istituto possa tenere traccia dell'origine di quei farmaci. Se i profitti sono molto elevati, vi è l'obbligo di restituire parte delle royalty al governo. Lo stesso dicasi per la ricerca *intra mura*. Quarto, il governo mantiene il diritto di «intervenire» e utilizzare esso stesso un farmaco concesso in licenza o rilasciare licenze d'ufficio ad altre aziende nel caso che la società originaria non adempia ai propri obblighi. Tutte queste clausole sono state sostanzialmente ignorate tanto dall'industria quanto dal mondo accademico.

Anche l'NIH si è dimostrato decisamente distratto rispetto all'osservanza dei termini della legislazione. Il fatto è che mentre l'NIH rappresenta il governo ed è da questo finanziato, spesso si comporta come se i suoi referenti fossero i centri di medicina accademici. E tra questi ultimi c'è in realtà un gioco delle parti. I ricercatori nelle scuole di medicina svolgono spesso parte del loro tirocinio presso l'NIH, e naturalmente scienziati e leader dell'NIH escono dal mondo accademico (e di frequente vi ritornano). Si tratta di una comunità davvero ristretta, con molti scambi interni e una robusta cultura condivisa. Quando si cominciò a parlare di reindirizzare una piccola parte delle royalty ricevute dai centri di medicina al governo, l'NIH di fatto si schierò contro questa ipotesi.

L'NIH si è comportato in modo favorevole anche nei confronti del-

le big pharma. (Come vedremo, alcuni scienziati dell'NIH hanno goduto di considerevoli accordi finanziari con le case farmaceutiche.) Sottoposta a una considerevole pressione da parte dell'industria, nel 1995 l'agenzia abbandonò del tutto la sua politica del 1989 che richiedeva «un rapporto ragionevole tra la determinazione del prezzo di un prodotto concesso in licenza, l'investimento pubblico in quel prodotto e i bisogni di salute e sicurezza dei cittadini». Secondo un rapporto dell'NIH: «Poco dopo l'introduzione della politica dei "prezzi ragionevoli", l'industria sollevò le sue obiezioni, considerandola una forma di controllo dei prezzi». ²² E lo era! Un tentativo meritevole, ma destinato al fallimento, di tenere ancorata l'industria alle proprie responsabilità. La conseguenza fu che aziende come la Bristol-Myers Squibb furono libere di far pagare quanto volevano farmaci come il Taxol.

Nel 2001, per ordine del senatore democratico dell'Oregon Ron Wyden, l'NIH tentò di rendere conto del suo contributo a un elenco dei primi quarantasette farmaci presenti sul mercato. Il fatto che quattro di questi (Taxol, Epogen, Procrit e Neupogen) fossero stati sviluppati in larga misura con finanziamenti pubblici venne ampiamente pubblicizzato. Ciò che non venne detto fu che l'NIH sembrava non sapere quasi nulla di molti degli altri quarantatré farmaci. Secondo il suo rapporto: «L'NIH ha incontrato difficoltà nell'incrociare i dati dei suoi finanziamenti e contratti che hanno dato vita ad alcune invenzioni poi assoggettate a brevetti o licenze che proteggevano il prodotto finale, così com'è stato incapace di identificare altre fonti federali e/o non-federali di finanziamento che hanno contribuito a una tecnologia innovativa». Le aziende farmaceutiche interpretano questa mancanza di informazioni come dimostrazione del fatto che furono *esse stesse* a sviluppare i farmaci (spesso dichiarano che «solo quattro» dei quarantasette farmaci furono sviluppati fuori dell'industria), ma non c'è alcuna ragione per accettare questa ipotesi. Quello che i fatti dimostrano davvero è che l'NIH, in patente violazione del Bayh-Dole Act, non ha tenuto una corretta registrazione degli accordi riguardanti brevetti e licenze.

Le aziende farmaceutiche non sono le uniche a ignorare le clausole del Bayh-Dole Act riguardanti i «termini ragionevoli» e il risarcimento di parte degli investimenti pubblici. Le università appaiono

altrettanto refrattarie. Non vi è dubbio che esse beneficino degli alti prezzi dei frutti della loro ricerca. La Columbia University, che ha brevettato la tecnologia utilizzata nella fabbricazione dell'Epogen e del Cerezyme, ha raccolto circa 300 milioni di dollari di royalty da oltre trenta società di biotecnologie nel corso dei diciassette anni di vita del brevetto. Quest'ultimo era basato sulla ricerca finanziata dall'NIH durante gli anni settanta. Dato che è nel loro interesse, le università di rado criticano i prezzi esorbitanti dei farmaci che scaturiscono dalla loro ricerca.

Farmaci «me-too»: il più grande affare dell'industria farmaceutica

Mia madre aveva molte qualità, ma la buona cucina non rientrava tra queste. I suoi piatti si componevano di avanzi, che non rappresentavano un complemento al pasto ma sembravano essere piuttosto la vera sostanza di ogni pranzo e cena. Io e mio fratello spesso ci stupivamo di come potesse cavarsela in quel modo. Alla fine ci accordammo su quella che poi venne da noi battezzata come la teoria del big bang della cucina della mamma. A un certo punto, nel lontano passato, prima della nostra nascita, nostra madre aveva cucinato un singolo, meraviglioso pasto, e da allora la famiglia viveva di quello. Ci dispiaceva soltanto di essercelo perso. Lo stesso succede con le big pharma. Di tanto in tanto, le aziende farmaceutiche portano sul mercato un farmaco innovativo, ma fondamentalmente producono una scorta apparentemente inesauribile di avanzi, farmaci «me-too» che sono versioni di farmaci del lontano passato. A differenza del mitico primo pasto di mia madre, però, le aziende farmaceutiche presentano di rado qualcosa di produzione propria. I ricercatori finanziati dal National Institutes of Health di solito fanno il lavoro iniziale della scoperta del farmaco. Poi le aziende farmaceutiche si mettono in fila e sfruttano quelle scoperte.'

Come abbiamo visto nel capitolo precedente, nel quinquennio tra il 1998 e il 2002, 415 nuovi farmaci furono approvati dalla Food and Drug Administration, di cui solo il 14 per cento era realmente innovativo. Un ulteriore 9 per cento era rappresentato da farmaci vecchi che erano stati modificati in un qualche modo che, se-

condo l'opinione della FDA, li aveva trasformati in miglioramenti significativi. E il rimanente 77 per cento? Incredibilmente, erano tutti farmaci «me-too», classificati dall'agenzia non migliori dei farmaci già presenti sul mercato per trattare la medesima condizione. Alcuni di questi presentavano differenti composizioni chimiche rispetto agli originali; ma non la maggior parte. Nessuno, comunque, era considerato un miglioramento. Chiaro, no? Il 77 per cento della produzione dell'industria farmaceutica consisteva di avanzi.²

Questa distorsione è resa possibile da un punto debole cruciale nella legge, ovvero il fatto che le case farmaceutiche devono dimostrare alla FDA soltanto che i nuovi farmaci sono «efficaci». Non devono dimostrare che sono *più efficaci di* (o al pari di) ciò che viene già utilizzato per la stessa condizione. Devono solo dimostrare che sono meglio di niente.³ E questo è esattamente ciò che le aziende farmaceutiche fanno. Nei trial clinici, comparano i loro nuovi farmaci ai placebo invece che al trattamento migliore già in commercio. Si tratta di un ostacolo davvero basso da superare. Di fatto, sulla base dei trial controllati con placebo, possono essere approvati farmaci che in effetti sono *peggiori* di quelli già sul mercato. L'ultima cosa che le case farmaceutiche vogliono è un confronto testa a testa. Solo nel caso in cui privare i soggetti umani del trattamento necessario utilizzando un placebo si rivelerebbe troppo pericoloso per la loro salute, sono le case farmaceutiche stesse, probabilmente, a confrontare un nuovo trattamento con uno vecchio. Ma non succede molto spesso.

Questa falla nella legge è cruciale per la comprensione dell'industria farmaceutica moderna. Quasi da sola, ha consentito all'industria di trasformarsi in un affare «me-too» gigantesco. Se le società avessero dovuto dimostrare che i loro farmaci erano migliori dei trattamenti precedenti, ci sarebbero stati molti meno farmaci «me-too», perché pochi di essi avrebbero superato quel test. Le aziende non avrebbero avuto altra scelta che cercare importanti nuovi farmaci, invece di prendere la rotta più facile e meno costosa di fare durare i vecchi. Ma questo è ciò che fanno. Vediamo come.

Il brevetto infinito

A volte si tratta semplicemente di allungare la vita di un farmaco blockbuster il cui brevetto è in scadenza mettendone a punto uno virtualmente identico e spostando gli utilizzatori verso il nuovo. Il farmaco dev'essere solo abbastanza diverso da qualificarsi per un nuovo brevetto. Prendiamo il caso del Nexium, un farmaco per l'acidità di stomaco appartenente al tipo inibitore della pompa protonica, prodotto dall'inglese AstraZeneca. Questo venne lanciato sul mercato nel 2001, proprio mentre scadeva il brevetto del farmaco per l'acidità di stomaco, il Prilosec, blockbuster dell'azienda. Non si trattò di una coincidenza. In assenza di un sostituto, la perdita del brevetto del Prilosec avrebbe comportato per l'AstraZeneca un colpo durissimo. Con 6 miliardi di dollari di vendite annue, il Prilosec era uno dei farmaci più venduti al mondo. Una volta scaduto il brevetto, avrebbe dovuto affrontare la concorrenza dei produttori generici e le sue vendite sarebbero crollate.

Così, nel contesto di una complessa strategia di prevenzione volta a evitare una simile perdita di entrate (che comprende, tra le altre cose, le cause contro potenziali produttori generici), AstraZeneca mise a punto un piano audace. Prilosec è una miscela di una forma attiva e di una inattiva (i cosiddetti isomeri) della molecola omeprazolo. L'azienda avrebbe ottenuto un nuovo brevetto sulla forma attiva della molecola Prilosec, chiamata Nexium (non avrebbero potuto chiamarla «semi-Prilosec», ma quello era), e l'avrebbe promossa come un miglioramento rispetto al Prilosec giusto in tempo per attirare la gente prima della scadenza del brevetto del Prilosec. Il piano funzionò.⁴

Poco dopo la scadenza del brevetto del Prilosec, l'azienda ottenne l'approvazione della FDA per il neobrevettato Nexium. Poi lanciò una massiccia campagna pubblicitaria per convincere gli utenti del Prilosec e i loro medici che il Nexium era in qualche modo migliore. In un brevissimo arco di tempo il Nexium divenne il farmaco più pubblicizzato negli Stati Uniti. I media erano ricoperti di pubblicità del Nexium: «La pillola porpora di oggi si chiama Nexium, dai produttori del Prilosec». Per incentivare il cambiamento, l'AstraZeneca fissò il prezzo del Nexium leggermente al di sotto di quello del

Prilosec, offrì sconti per i piani assicurativi integrati e gli ospedali, tempestò i medici di campioni gratuiti e distribuì addirittura dei buoni acquisto allegati ai giornali. Il costo di questa campagna si dice sia stato di mezzo miliardo di dollari solo nel 2001. Nel volgere quasi di una notte, il Nexium, la nuova pillola porpora, cominciò a sostituire il Prilosec. Ben presto l'azienda eliminò dalle sue pubblicità tutti i riferimenti al vecchio farmaco. Oggi parlano solo della «pillola porpora chiamata Nexium». È come se il Prilosec non fosse mai esistito. (In realtà, il Prilosec viene oggi venduto al banco a un prezzo molto più basso del Nexium.)

Molte persone conoscono buona parte della storia, o almeno le sue linee generali, e sanno che questi trucchi aziendali sono uno dei motivi del prezzo così alto dei farmaci. Ma quello che forse non viene tenuto nel giusto conto è il ruolo dei trial clinici. Per ottenere l'approvazione della FDA per il Nexium, l'AstraZeneca dovette testarlo in numerosi trial clinici. Alcuni di questi trial si limitavano semplicemente a comparare il Nexium con placebo per dimostrare che funzionava meglio di niente, dato che questo è tutto ciò che richiede la FDA. Quattro trial invece, cruciali per la strategia di marketing, compararono il Nexium direttamente al Prilosec (per le erosioni esofagee). L'azienda intendeva dimostrare che il Nexium era meglio del Prilosec, un progresso rispetto al farmaco più vecchio quindi.

Ma sentite cosa fece l'AstraZeneca. Invece di comparare dosi verosimilmente equivalenti (che avrebbe voluto dire non più di 20 e possibilmente non meno di 10 mg di Nexium, con la dose standard di 20 mg di Prilosec), l'azienda impiegò dosi più elevate di Nexium. Comparò 20 mg e 40 mg di Nexium con 20 mg di Prilosec. Con i dati truccati in quel modo, il Nexium apparve un miglioramento, ma ancora solo marginale e soltanto in due trial su quattro.⁵ In realtà, l'unica sorpresa fu che alle alte dosi scelte per il confronto, il Nexium non aumentava la sua efficacia. La conclusione logica avrebbe potuto essere semplicemente quella di raddoppiare la dose standard del Prilosec, consentire la concorrenza dei generici e lasciar perdere il Nexium. Ma tutto questo non sarebbe stato di aiuto alla AstraZeneca, bensì soltanto alle persone con acidità di stomaco che non tollerano di dover pagare una pillola 4 dollari (cosa che provoca di per sé una certa acidità di stomaco). Tom Scully, ex direttore dei Centers

for Medicare & Medicaid Services, disse a un gruppo di medici: «Dovreste provare imbarazzo a prescrivere il Nexium».⁶

La storia del Clarinex è simile. Questo è il sostituto della Schering-Plough per il suo farmaco antiallergico, il blockbuster Claritin, che andò fuori brevetto alla fine del 2002.⁷ La perdita potenziale della società non poteva essere più grande. Il Claritin aveva venduto per 2,7 miliardi di dollari nel 2001 e rappresentava circa un terzo delle entrate della Schering-Plough. Nel 1987, l'azienda aveva brevettato il metabolito attivo del Claritin, ovvero, la molecola in cui l'organismo umano converte il Claritin, che è completamente responsabile dell'azione del farmaco. Alla fine del 2001, essa ricevette l'approvazione della FDA per commercializzare il metabolito Claritin con il nome di Clarinex e avviò una massiccia campagna promozionale per spostare i consumatori dal Claritin al nuovo farmaco prima che il Claritin perdesse i suoi diritti esclusivi di vendita. A questo scopo, fissò il prezzo del Clarinex leggermente al di sotto di quello del Claritin. Il Clarinex venne approvato per il trattamento delle allergie perenni da fattori *indoor* così come per quelle stagionali da fattori *outdoor*. Ciò significa che la Schering-Plough può commercializzare il Clarinex come un miglioramento, anche se è semplicemente ciò in cui si trasforma il Claritin dopo essere stato ingoiato. Ma non c'è motivo di pensare che il Clarinex rappresenti un miglioramento. Ottenne l'approvazione per un uso aggiuntivo solo perché l'azienda decise di testarlo per quell'uso. Se avessero testato il Claritin per le allergie da fattori *indoor*, si sarebbe certamente comportato come il Clarinex, perché *sono* la stessa cosa.

La concorrenza dei farmaci «me-too»

Il più delle volte, i farmaci «me-too» sono prodotti da aziende concorrenti, che creano una loro versione di farmaci blockbuster per penetrare in un mercato che si è già dimostrato redditizio e con possibilità di espansione. Oltre a Prilosec e Nexium, esistono altri tre inibitori della pompa protonica, prodotti da altre aziende. Ci sono anche due antistaminici concorrenti del tipo Claritin e Clarinex.

La famiglia forse più nota di farmaci «me-too» è quella delle sta-

tine, che servono ad abbassare il livello di colesterolo nel sangue.⁸ Nell'estate del 2003, la FDA approvò l'ultima di esse, il Crestor di AstraZeneca. La statina originale, il Mevacor della Merck, arrivò sul mercato nel 1987. Si trattava di un farmaco davvero innovativo, frutto della ricerca svolta in numerose università e laboratori governativi sparsi in tutto il mondo. Il mercato potenziale era enorme, dato che la teoria secondo cui un alto tasso di colesterolo contribuisce ai disturbi cardiaci stava guadagnando consenso e il livello di colesterolo ritenuto «normale» stava per essere ritoccato verso il basso. Altre aziende furono rapide a produrre le loro stammine. Al Mevacor si aggiunsero lo Zocor, il farmaco «me-too» della stessa azienda, il Lipitor della Pfizer, il Pravachol della Bristol-Myers Squibb, il Lescol della Novartis e adesso il Crestor. (Il Baycol della Bayer dovette essere tolto dal mercato perché, alla dose consentita, causava effetti collaterali mortali.)⁹

Non c'è ragione di credere che a dosi comparabili uno sia meglio dell'altro. Ma per fare breccia nel mercato, le statine «me-too» a volte venivano testate per trattamenti leggermente diversi su tipi di pazienti leggermente diversi, poi promosse come particolarmente efficaci per quegli usi. Per esempio, una statina poteva essere testata per valutare la sua capacità di prevenire futuri attacchi cardiaci in pazienti che ne avevano già avuto uno e poi promossa come unica statina approvata per quell'uso, anche se le altre statine, testate sullo stesso tipo di pazienti, avrebbero probabilmente evidenziato i medesimi effetti.

Oppure, una nuova statina poteva essere comparata con un'altra più vecchia in concentrazioni non proprio equivalenti. Questo è un modo estremamente diffuso di entrare nel mercato dei «me-too», non solo per quanto concerne le statine, ma anche per le altre famiglie di farmaci «me-too». La FDA approva un farmaco non soltanto per un determinato uso ma anche per una dose specifica, e questa è la dose che l'azienda seleziona per testarlo nei trial clinici. Scegliere quella dose è dunque una forma d'arte. Di recente, per esempio, fece parecchio scalpore un trial che dimostrava che il Lipitor della Pfizer era per certi versi più efficace del Pravachol della Bristol-Myers Squibb. Ma lo studio, iniziato nel 1998, comparava 80 mg di Lipitor con soli 40 mg di Pravachol. Queste erano le dosi approvate all'epoca, ma da

allora era stata approvata anche una dose di 80 mg di Pravachol.¹⁰ Il Lipitor sarebbe risultato migliore di una dose più elevata di Pravachol? Nessuno può dirlo. Il Crestor viene oggi pubblicizzato come la statina più potente, ma potrebbe dipendere solo dal fatto che la FDA ha approvato una dose relativamente alta. Una dose più elevata di una delle altre statine potrebbe essere altrettanto efficace." Così, ogni volta che un'azienda farmaceutica afferma che il suo farmaco «me-too» è meglio dell'altro, è importante chiedersi se la differenza non stia nel dosaggio. Non dobbiamo inoltre dimenticare che dosi più elevate comportano rischi maggiori. Alcuni esperti temono che il Crestor, come il Baycol, possa rivelarsi pericolosamente assunto troppo diffusamente.

Il Mevacor viene oggi venduto come lovastatina generica, risultando per questo meno caro degli altri. Ma il business dei «me-to~» si affida massicciamente al marketing e come tributo al fatto che quasi tutto può essere commercializzato e che la gente può essere convinta a pagare di più, sia il Lipitor sia lo Zocor, che sono più cari della lovastatina, nel 2002 si erano classificati tra i dieci farmaci più venduti nel mondo; la lovastatina no.¹² Come il Prilosec, anche il Mevacor non viene più citato.

Il Prozac, prodotto dalla Eli Lilly, fu il primo di un nuovo tipo di antidepressivi chiamati inibitori selettivi della recaptazione della serotonina (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Il Prozac venne sviluppato principalmente sulla base della ricerca svolta all'esterno dell'azienda. Nel 1987 la FDA approvò il Prozac per il trattamento della depressione, nel 1994 per il trattamento del disordine compulsivo-ossessivo, nel 1996 per la bulimia e nel 1999 per la depressione senile. Grazie ai suoi effetti collaterali più leggeri rimpiazzò rapidamente gli altri tipi di antidepressivi. Il Prozac arrivò presto a totalizzare un quarto delle entrate della Eli Lilly, con vendite annue pari a 2,6 miliardi di dollari. Viste le dimensioni del mercato e il suo potenziale di espansione, altre aziende cominciarono a dedicarsi agli SSRI. Il Paxil della GlaxoSmithKline arrivò sul mercato nel 1997, seguito nel 1999 dallo Zoloft della Pfizer. Spuntata quasi dal nulla, la Forest Laboratories s'impose con il suo SSRI Celexa, poi creò un «me-too» del suo «me-too», chiamato Lexapro. Il brevetto del Prozac scade nell'agosto 2001 e il farmaco viene oggi venduto come fluoxetina generica a un prezzo inferiore di circa l'80 per cento rispetto a quel-

lo a cui veniva solitamente venduto. Ciò nonostante, i più costosi Paxil e Zoloft sono nella classifica dei dieci farmaci più venduti, la fluoxetina no. Come il Prilosec e il Mevacor, anche il Prozac originale è finito nel dimenticatoio.

Ma questo non significa che la Eli Lilly si sia arresa. L'azienda cercò di restare nel mercato degli SSRI, brevettando una forma di Prozac a dosaggio settimanale. E con una mossa ancora più audace del passaggio dal Prilosec al Nexium o dal Claritin al Clarinex, ribattezzò il Prozac con il nome di Sarafem, lo colorò di rosso e lavanda, e ottenne l'approvazione della FDA alla sua commercializzazione per i disordini disforici premestruali. Stesso farmaco, stessa dose, ma prezzo tre volte e mezzo superiore a quello del Prozac generico nella farmacia del mio quartiere. ”

Entrare nel mercato dei «me-too»

Il successo nel mercato dei «me-too» dipende da svariati presupposti. In primo luogo, il mercato dev'essere ampio per accogliere tutte le case farmaceutiche in competizione. Per questa ragione, i farmaci «me-too» sono indirizzati a condizioni diffuse e di lunga durata, come artrite, depressione, pressione alta o colesterolo alto. Le condizioni non sono così gravi da essere considerate letali, ma nemmeno scompaiono. A volte sono poco più che dei disturbi, come la febbre da fieno. Di conseguenza, tante persone possono assumere questi farmaci per anni, producendo un volume stabile e consistente di vendite. Gli individui con malattie rare non sono di grande interesse per le case farmaceutiche, perché il mercato è ridotto. (Basta ricordare l'iniziale riluttanza di Novartis a sviluppare il Glivec.) Né lo sono gli individui in condizioni transitorie, come quelli colpiti da buona parte delle infezioni acute. Gli antibiotici, per esempio, di rado generano entrate elevate (ci sono delle eccezioni), perché se è vero che le infezioni sono diffuse, in genere non durano molto a lungo. Le malattie letali uccidono il cliente, così nemmeno i farmaci che le trattano sono di solito tra i più venduti.

In secondo luogo, il mercato dev'essere fatto di consumatori *paganti*. Non aiuta il bilancio produrre farmaci per consumatori che non

pagano. È per questo che l'industria farmaceutica è decisamente disinteressata a scoprire farmaci per trattare malattie tropicali, come la malaria o la malattia del sonno o, ancora, la scistosomiasi (una malattia molto diffusa nel Terzo Mondo causata da vermi parassiti). Anche se queste malattie sono diffuse, non sono importanti per l'industria, dato che coloro che ne soffrono vivono in paesi troppo poveri per acquistare farmaci. Di tutti i farmaci approvati negli ultimi due decenni, solo una piccola percentuale era dedicata alle malattie tropicali. Il contrasto con la cornucopia di farmaci per abbassare il colesterolo, trattare disordini comportamentali, febbre da fieno o acidità di stomaco lascia sgomenti. Anche alcune malattie che colpiscono le persone tanto nei paesi ricchi quanto nei paesi poveri, come la tubercolosi, non sono di grande interesse per le big pharma, dato che si manifestano principalmente d'interno di sacche di povertà.

In terzo luogo, il mercato, oltre che ampio, dev'essere molto elastico, per potersi espandere. Di recente, per esempio, il mercato dei medicinali dedicati d'ipertensione ha conosciuto un incremento dopo che un gruppo di esperti ha cambiato la definizione di alta pressione sanguigna (ipertensione). Per molti anni, questa era stata definita come una pressione sopra i valori 140/90. Tuttavia gli esperti decisero di riconoscere qualcosache chiamarono preipertensione.¹⁴ Questa, spiegano, è una pressione sanguigna tra 120/80 e 140/90. Nel volgere di una notte la gente con pressione sanguigna in questo intervallo di valori scoprì di patire di una condizione medica. Sebbene lo stesso gruppo di esperti raccomandasse di trattare questa preipertensione prima di tutto con una dieta appropriata e l'esercizio fisico, essendo la natura umana quella che è, molte persone opteranno certamente per un trattamento a base di farmaci. Questo ampliamento nella definizione produrrà milioni di nuovi consumatori di farmaci per l'ipertensione, a dispetto della mancanza di prove convincenti sul loro beneficio per questo gruppo.

Allo stesso modo, nel corso degli anni è stato abbassato il tetto massimo che definiva il colesterolo alto. Una volta era riservato a livelli di colesterolo nel sangue superiori ai 280 mg per decilitro, poi venne abbassato a 240 e adesso i medici cercano di ridurlo ancora, fino a 200. Come nel caso della preipertensione, molti medici raccomanderanno dieta ed esercizio fisico per raggiungere quel livello,

ma la gente troverà molto difficile mettere in pratica il consiglio e il passo successivo sarà la ricerca di una statina. È per questo che nel 2002 il Lipitor è stato il farmaco più venduto nel mondo, seguito a ruota dal suo concorrente Zocor. Non sto sostenendo che i livelli di colesterolo *non dovrebbero* essere abbassati, ma solo che questo mercato è facilmente espandibile e dunque un territorio ambito per i farmaci «me-too».

I mercati si possono anche creare, oltretutto allargare. Alcuni dei normali fenomeni che accompagnano l'invecchiamento oggi vengono trattati come malattie. Nei decenni passati, centinaia di milioni di donne hanno assunto ormoni per i sintomi postmenopausali. Oggi molti uomini anziani vengono trattati con cerotti di testosterone per «insufficienza di testosterone» e talvolta con l'ormone della crescita, come una sorta di tonificante buono per tutti gli usi.

Un tempo le aziende farmaceutiche promuovevano i farmaci per trattare le malattie. Adesso succede spesso il contrario: promuovono malattie che si adattino ai loro farmaci. Quasi tutti prima o poi sperimentano l'acidità di stomaco. Il rimedio per alleviare i sintomi una volta consisteva in un bicchiere di latte o un antiacido da banco. Ma oggi l'acidità di stomaco è chiamata «malattia da reflusso acido» o «malattia da reflusso gastroesofageo (GERD, Gastroesophageal Reflux Disease)» e venduta, insieme ai farmaci per trattarla, come un'avvisaglia di una grave malattia esofagea, cosa di solito non vera. Il risultato è che nel 2002 il Prilosec fu il terzo farmaco più venduto al mondo (il Nexium non aveva ancora avuto la possibilità di rimpiazzarlo) e il suo concorrente, il Prevacid, il settimo.

In modo simile, alla maggior parte delle giovani donne può talvolta succedere di sperimentare una qualche tensione premestruale. Il lancio da parte della Eli Lilly del Sarafem ha fatto dei sintomi premestruali una malattia, oggi chiamata «disordine disforico premestruale (PMDD)». Non è ancora riconosciuta ufficialmente nei manuali di diagnosi psichiatrica ma, vista l'influenza dell'industria, non sarei sorpresa di trovarla nella prossima edizione. Mentre l'azienda definisce la PMDD come sintomi premestruali particolarmente gravi, il messaggio è chiaro: c'è una pillola per questi, perché non comprarla? Alcune donne si sentono prese in giro quando scoprono che il Sarafem è soltanto Prozac di un altro colore a un prezzo più alto, ma la Eli Lil-

ly, comprensibilmente, non pubblicizza questo fatto. Lo Zoloft, uno dei farmaci «me-too» per l'SSRI, entrò ben presto in azione e ottenne l'approvazione anche per la PMDD.

Come tutto il mondo sa, esiste una condizione battezzata di recente «disfunzione erettile» e un farmaco, il Viagra, e due «me-too», il Levitra e il Cialis, destinati a curarla. Le pubblicità di questi farmaci non raffigurano dei vecchi decrepiti, ma dei giovani atleti. L'implicazione è owia. Qualunque episodio di impotenza, non importa quanto raro e quanto lieve, è una «disfunzione erettile», esiste una pillola per questa, e se quel robusto giocatore di football non è troppo imbarazzato a chiederla, nemmeno voi dovete esserlo.¹⁵

I farmaci «me-too» si fanno spesso largo nei mercati redditizi e poi espanono quegli stessi mercati presentandosi per usi leggermente diversi. Come ho ricordato in precedenza, la FDA non si limita ad approvare un nuovo farmaco, ma lo approva per un uso specifico e una dose specifica. Se un'azienda testa un farmaco per un uso leggermente diverso da quello degli altri farmaci appartenenti alla stessa classe, nessun'altra azienda lo può promuovere per quello scopo. Non importa quanto possa essere owio il nuovo uso, o quanto questo sia vicino all'uso per cui il farmaco originario venne approvato. Lo scopo è semplicemente quello di trovare un qualche fondamento alla commercializzazione del vostro farmaco «me-too» come migliorativo. Il Clarinex venne testato per le allergie da fattori *in-door* per differenziarlo dal Claritin, suo progenitore. Persino dopo l'approvazione iniziale della FDA, le aziende continuano a condurre i trial della Fase IV per individuare nuovi usi, ottenere nuovi brevetti ed estendere i diritti di mercato.

Tutte queste dubbie tecniche hanno visto il loro apogeo nella commercializzazione degli antidepressivi per l'SSRI. Il Prozac, lo ricorderete, venne approvato non solo per la depressione ma anche per una serie di disordini correlati. I produttori di «me-too» si limitarono semplicemente a espandere la lista dei disordini psichiatrici. Il Paxil della GlaxoSmithKline, per esempio, venne approvato per trattare uno stato chiamato «disordine di ansia sociale», ritenuto una forma sconcertante di timidezza. Ma quale persona timida non ha trovato sconcertante, qualche volta, questo tratto del proprio carattere? Come ha detto il bioetico Carl Elliott: «Il modo per

vendere farmaci è vendere malattie psichiatriche. Se hai il Paxil e sei l'unico produttore che ha il farmaco per il disordine di ansia sociale, è nel tuo interesse ampliare al massimo la categoria e renderne i confini il più possibile confusi». ¹⁶ Il fatto che pochi disordini psichiatrici siano definibili secondo criteri diagnostici oggettivi rende più facile la loro espansione rispetto a quella di molte malattie fisiche. Secondo il Washington Post, il direttore di prodotto del Paxil, Barry Brand, dichiarò al giornale AdvertisingAge: «Il sogno di chiunque venda merci su un mercato è scoprire un mercato sconosciuto e indefinito e svilupparlo. Questo è ciò che siamo riusciti a fare con il disordine di ansia sociale». ¹⁷

Il Paxil venne approvato anche per il «disordine di ansia generalizzato (il corsivo è mio)» e poco dopo l'11 settembre 2001, l'azienda lanciò un'ambiziosa campagna che promuoveva il farmaco per questo uso. Gli spot mostravano immagini del crollo delle torri del World Trade Center. E chi non provava ansia per quel tragico evento? Ma il messaggio implicito era che persino quest'ansia assolutamente appropriata (e, per la maggior parte delle persone, temporanea) dovesse essere trattata con farmaci. L'editorialista del *New York Times*, Maureen Dowd lo sintetizzò come meglio non si poteva: «Più le aziende vanno in ansia per i profitti, più generalizzato diventa il disordine di ansia generalizzato». ¹⁸

Giustificare i farmaci «me-too»

Le case farmaceutiche come giustificano i farmaci «me-too»? Utilizzano due argomenti. Primo, dicono che la concorrenza calmi i prezzi. E secondo, che è positivo avere a disposizione più di un farmaco per trattare una condizione, perché se il primo non funziona per un particolare individuo, potrebbe funzionare il secondo. Almeno uno di questi argomenti ha un fondamento?

Il primo certamente no. Non esiste quasi nessuna traccia di concorrenza sui prezzi nel mercato dei «me-to~>Quando il primo «me-too» arriva sul mercato, il prezzo del farmaco originale non scende. Questo perché i farmaci «me-too» non vengono promossi sulla base del prezzo. Avete mai sentito il Lipitor pubblicizzato come meno ca-

ro dello Zocor, o viceversa? Piuttosto, vengono lanciati sul mercato come particolarmente efficaci e sicuri, in genere in totale disprezzo del fatto che, dal momento che quasi mai i trial clinici comparano tra loro i farmaci «me-to» per la stessa condizione e a dosi equivalenti, nessuno può dire quale sia il più efficace. Oppure sono promossi come gli unici farmaci in grado di trattare qualche aspetto particolare della condizione generale, anche qui senza tenere in alcun conto il fatto che gli altri farmaci non sono stati testati per quel particolare stato, ma *probabilmente* sarebbero andati altrettanto bene. Il mercato «me-too» opera più come un oligopolio che come un mercato competitivo; è semplicemente espanso e suddiviso. Non riesco a ricordarmi una qualunque altra industria per i cui prodotti il prezzo non viene quasi mai menzionato nella pubblicità.

Il secondo argomento è basato sul presupposto piuttosto ragionevole che nei farmaci, come nelle calze, una taglia *non* va bene a tutti. Le big pharma sostengono che farmaci molto simili possono avere effetti diversi da paziente a paziente, così è importante avere più scelte. Ma se questo suona ragionevole, ci sono poche prove a sostegno dell'idea che se un particolare farmaco non funziona per un paziente, un altro virtualmente identico funzionerà. O che se un farmaco provoca effetti collaterali, un altro non lo farà. Le aziende potrebbero verificare facilmente una teoria del genere testando i loro farmaci «me-too» su pazienti che non hanno risposto bene con il primo. Ma non lo fanno, probabilmente perché non sono davvero interessate a conoscere i risultati: se il Prilosec non funziona, probabilmente neanche il Nexium funzionerà. Esse si limitano a comparare i loro farmaci «me-too» con i placebo. Ma a meno che la teoria non venga testata in trial clinici seri, non c'è modo di sapere se sia valida o meno. Gli aneddoti sui singoli pazienti non sono un succedaneo.

Così l'idea che i pazienti rispondano diversamente ai farmaci «me-too» è semplicemente un'ipotesi non testata, e di parte. Ma fingiamo per un momento che sia vera. Questo non giustificherebbe comunque la presenza di quattro o più farmaci «me-too», come si verifica oggi per molte condizioni. Uno o due sarebbero sufficienti. Non conosco nessun motivo che giustifichi l'esistenza dei, diciamo, sette inibitori di conversione dell'angiotensina (ACE) che vengono venduti per trattare l'alta pressione sanguigna e

l'arresto cardiaco. Parlando dei farmaci «me-too», un'autorità in materia come il dottor Robert Temple, direttore associato della politica medica della FDA, disse: «In genere ritengo che questi farmaci siano tutti uguali a meno che non venga qualcuno a dimostrarmi il contrario. Non credo che uno perda molto se si limita a utilizzare sempre i farmaci più economici». ¹⁹

Scarsità nell'abbondanza

Mentre i farmaci «me-too» inondano il mercato, si registrano carenze crescenti di farmaci importanti, compresi alcuni salva-vita. ²⁰ Se le aziende trovano non redditizi determinati farmaci, smettono di produrli. Alcune aziende decidono di interrompere la produzione di farmaci importanti per liberare capacità produttiva a favore di farmaci con potenzialità di mercato maggiori, spesso proprio i farmaci «me-too». La FDA richiede un preavviso di sei mesi se il produttore unico di un farmaco «medicamente necessario*» decide di interromperne la produzione, ma questo obbligo viene spesso infranto. Secondo Mark Goldberger, funzionario della FDA: «Noi dobbiamo dare alle aziende l'autorizzazione a produrre farmaci, ma le aziende possono lasciare il mercato quando vogliono». ²¹ Nel 2001, si registrò una grave mancanza di molti farmaci importanti, inclusi certi anestetici, antiveleno per morsi di serpenti, steroidi per bambini nati prematuri, antidoti per overdose di alcune droghe, un farmaco anticoagulante per l'emofilia, un farmaco iniettabile usato per la rianimazione cardiaca, un antibiotico per la gonorrea, un farmaco per indurre le contrazioni nel parto e vaccini contro l'influenza e la polmonite negli adulti.

Le carenze forse più gravi sono quelle dei vaccini per l'infanzia. Nel 2000, la scorta di vaccini combinati contro difterite, tetano e pertosse era così ridotta che i Centers for Disease Control (CDC) negli Stati Uniti diedero indicazione di somministrare ai bambini solo tre delle cinque dosi raccomandate. Le vaccinazioni di richiamo furono eliminate. L'agenzia suggerì inoltre di rinviare la seconda dose di vaccino per morbillo, orecchioni e rosolia e di quello per la varicella. Anche se si ovviò in qualche modo a queste carenze, al punto che già alla fine del 2002 i CDC raccomandarono la ripresa del programma abi-

tuale, la situazione resta precaria perché sono sempre meno le aziende farmaceutiche che si occupano di produrre questi vaccini. Adesso sono solo quattro, mentre vent'anni fa erano circa il quadruplo.

Nel 1994, i CDC imposero un tetto ai prezzi dei vaccini per l'infanzia che l'agenzia acquistava per somministrarli nei centri di sanità pubblica in tutto il paese, la fonte per la maggior parte dei bambini negli Stati Uniti. Alcune aziende smisero allora di vendere vaccini al governo, anche se continuarono a rifornire i medici privati e le assicurazioni private a prezzi molto più alti. Non c'è dubbio che i ricavi delle aziende farmaceutiche sui vaccini per l'infanzia sono di gran lunga inferiori a quelli garantiti dai rimedi contro il colesterolo alto e la disfunzione erettile, ma si può parlare di una perdita? I profitti delle aziende farmaceutiche sono così elevati che si potrebbe sperare nella loro disponibilità a produrre farmaci meno redditizi ma vitali come un servizio alla comunità e, perché no?, un ringraziamento al pubblico che le sovvenziona con tanta generosità. Ma non è così che l'industria funziona. Si riduce tutto al vile denaro. Come spiegò un portavoce dell'American Home Products (oggi Wyeth) quando la sua azienda smise di produrre isoproterenolo, un farmaco impiegato nella rianimazione cardiaca: «Si trattò di una decisione di natura strettamente commerciale». ²² Insomma, se venite morsi da un serpente a sonagli potreste non trovare un antiveneno, ma certamente troverete qualcosa per il vostro colesterolo.

Vi domanderete come mai la FDA non fa qualcosa per bloccare tutte le macchinazioni che, non solo rendono possibile il business dei «me-too», ma addirittura lo stimolano. Non c'è un modo per tenere a freno le big pharma? Vi chiederete anche perché i medici continuano a compilare prescrizioni per costosi farmaci «me-too», anche quando gli originali sono andati fuori brevetto e sono molto più economici. Queste sono domande chiave alle quali risponderò nei capitoli successivi. Per il momento basta dire che né la FDA né la categoria dei medici sembrano propensi a esercitare l'autorità che pure hanno. Insomma, a breve termine è meglio non farsi illusioni circa la possibilità che l'industria farmaceutica smetta d'inondare il mercato di farmaci «me-too» e di cercare di convincerci che sono uno diverso dall'altro. Preparatevi dunque ai nuovi Crestor, Lexapro e, naturalmente, Cialis.

Quanto sono efficaci i nuovi farmaci?

Come facciamo a sapere se i farmaci che ci vengono prescritti sono in qualche modo efficaci? Potreste rispondere che se non lo fossero i medici non li userebbero. I medici, potreste dire, sanno che cosa funziona per esperienza, e così i loro pazienti. Ma l'esperienza può essere molto fuorviante. L'ipotesi che un farmaco funziona se un paziente sta meglio non tiene conto delle variazioni naturali della malattia, dell'effetto placebo (la tendenza di medici e pazienti a immaginare che un farmaco stia facendo effetto), di tutte le altre volte in cui il farmaco può fallire, o della possibilità che un altro farmaco avrebbe potuto funzionare meglio. È per questo che la FDA richiede i trial clinici. Solamente testando i farmaci in condizioni rigorosamente controllate su un gran numero di persone possiamo sapere che cosa funziona e a che livello.

Va bene, potreste dire, ci fideremo. Inoltre, noi sappiamo che se i farmaci non fossero efficaci la FDA non li approverebbe. Dopotutto, le aziende farmaceutiche non possono lanciare nuovi farmaci sul mercato prima di avere effettuato i trial clinici per dimostrare che sono sicuri ed efficaci. Ma questo solleva un altro problema. Possiamo credere ai risultati di questi trial? Dopotutto, questo ultimo passaggio cruciale della ricerca e dello sviluppo è di solito finanziato dall'azienda che produce il farmaco, anche se la ricerca iniziale è stata condotta altrove. Esiste la possibilità per le aziende di truccare i trial clinici in modo da far apparire migliori di quanto non siano i loro farmaci? Purtroppo, la risposta è sì. I trial possono essere truccati in mille modi, e succede di continuo.

Una sveglia

Proviamo a partire da uno dei pochi trial di farmaci recenti *non* finanziati da un'azienda farmaceutica. Chiamato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), era un trial monumentale del trattamento dell'alta pressione sanguigna (ipertensione).¹ Anche se riceveva qualche sostegno dalla Pfizer, era principalmente finanziata e organizzata dal National Heart, Lung, and Blood Institute, una branca dell'NIH. Lo studio ALLHAT durò otto anni e coinvolse più di quarantaduemila persone in oltre seicento cliniche, il più grande trial clinico per il trattamento dell'alta pressione sanguigna mai fatto. Esso comparava quattro tipi di farmaci: (1) un bloccante del canale del calcio, venduto dalla Pfizer come Norvasc, il quinto farmaco più venduto al mondo nel 2002;² (2) un bloccante alfa-adrenergico, venduto dalla Pfizer come Cardura, e anche genericamente come doxazosina; (3) un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), venduto dalla AstraZeneca come Zestril e dalla Merck come Prinivil, e anche genericamente come lisinopril; e (4) un diuretico generico («water pill») di un tipo presente sul mercato da oltre cinquant'anni.

I risultati, riportati nel 2002 su *The Journal of the American Medical Association*, furono stupefacenti. Con sorpresa di tutti, o quasi, il vecchio diuretico dimostrò di andare bene quanto gli altri per abbassare la pressione sanguigna, e in realtà anche meglio per prevenire alcune delle devastanti complicazioni dell'ipertensione, principalmente malattie cardiache e infarti. I partecipanti trattati con il diuretico avevano molte meno probabilità di sviluppare un arresto cardiaco di quelli trattati con Norvasc. E meno probabilità di sviluppare attacchi cardiaci, infarti e un certo numero di altre complicazioni di quelli trattati con l'inibitore ACE. Per quanto riguarda il Cardura, quella parte del trial dovette essere interrotta prematuramente, perché molte delle persone cui era stato somministrato svilupparono attacchi cardiaci. Il direttore del National Heart, Lung, and Blood Institute fu inequivocabile nella sua conclusione: «L'ALLHAT dimostra che i diuretici sono la scelta migliore per trattare l'ipertensione, sia da un punto di vista medico che economico».³

Eppure nel corso degli anni i farmaci più nuovi hanno largamente

soppiantato i diuretici come trattamento dell'alta pressione sanguigna. I diuretici non venivano promossi perché i produttori generici di solito non spendono denaro nel marketing. Per contro, quando i nuovi farmaci giunsero sul mercato, furono promossi incessantemente. Nel 1996, per esempio, il Norvasc fu il farmaco pubblicizzato più massicciamente su *The New England Journal of Medicine*, mentre non comparve una sola pubblicità per i diuretici.⁴ Come potete immaginare, l'utilizzo dei diuretici precipitò. Mentre nel 1982 coprivano il 56 per cento delle prescrizioni per l'alta pressione sanguigna, dieci anni più tardi, quando inibitori ACE e bloccanti del canale del calcio vennero immessi sul mercato, la loro percentuale era scesa a solo il 27 per cento. In generale, più il farmaco è nuovo, meglio vende. Se date un'occhiata ai cinquanta farmaci più usati dai cittadini anziani nel 2001, il Norvasc si trova al secondo posto. Nei primi cinquanta si trovano anche tre inibitori ACE di marca. Ma i diuretici dello stesso tipo di quello che si era dimostrato superiore nell'ALLHAT in quella lista non appaiono.⁵

E date un'occhiata anche ai costi. Il prezzo dei diuretici nel 2002 (tra i farmaci meno cari presenti sul mercato) si aggirava intorno ai 37 dollari annui, a fronte dei 715 dollari del Norvasc e dei 230 dollari per un inibitore ACE generico.⁶ Così gli individui con alta pressione sanguigna che usano il Norvasc pagano diciannove volte di più per godere del privilegio di assumere un farmaco che non è migliore, anzi, probabilmente peggiore, di un diuretico. Il costo in termini di salute può essere ancora più alto. L'ipertensione è estremamente diffusa: oggi circa ventiquattro milioni di americani si sottopongono a trattamenti per curarla. Se i risultati dell'ALLHAT sono corretti, è possibile che un gran numero di persone abbia sofferto di gravi complicazioni che si sarebbero potute evitare se fossero state trattate con diuretici. Come sottolineò il dottor Curt Furberg, il principale artefice dell'ALLHAT: «Abbiamo scoperto adesso di avere sprecato un sacco di denaro. Inoltre, [la pratica attuale] ha probabilmente nuocuto ai pazienti».⁷

Perché non ci siamo resi conto anni fa che i nuovi farmaci non erano efficaci quanto i precedenti? Be', per cominciare, nessuno ha provato averificarlo. L'ultima cosa che le case farmaceutiche vogliono è una comparazione testa a testa con i farmaci più vecchi. Così i nuo-

vi farmaci vennero approvati principalmente perché, in accordo con i requisiti minimi imposti dalla FDA, si erano dimostrati migliori del placebo. Con poche eccezioni, nessuno volle conoscere i risultati della comparazione con i diuretici, e nemmeno con gli altri farmaci. I nuovi farmaci arrivarono sul mercato perché erano meglio di niente, e furono successivamente promossi come se si trattasse di grandi progressi nella medicina. Dopo l'ALLHAT, gli apologeti dell'industria hanno protestato sostenendo che la maggior parte degli individui sofferenti di ipertensione ha bisogno di più di un farmaco e che dunque i nuovi agenti sono in realtà importanti. Quest'ultima affermazione è vera, ma le case farmaceutiche non si sono comportate di conseguenza: hanno testato e promosso i loro farmaci per l'ipertensione non come supplementi, ma come trattamenti di prima linea.

Studi come l'ALLHAT sono rari. Normalmente l'NIH non conduce trial clinici di farmaci. Esso si concentra sulla ricerca di base dei meccanismi fondamentali della malattia e lascia alle aziende che li producono il compito di analizzare i farmaci. A volte, tuttavia, fa delle eccezioni. Lo studio ALLHAT venne iniziato nel 1994 perché la gente era sempre più scontenta del fatto che nessuno sapesse quale dei cento prodotti per la pressione alta appartenenti a sette classi di farmaci fosse il migliore per il trattamento di prima linea dell'ipertensione. Naturalmente, nessun singolo studio può mettere la parola fine su tale questione. In realtà, uno studio australiano successivo, meno esteso, che comparava il Prinivil di Merck a un diuretico, indicava che il Prinivil era leggermente migliore.⁸ Ma lo studio ALLHAT fu una sorta di sveglia. Suggerì la possibilità che i «miracoli» di cui sono tanto orgogliose le big pharma in realtà non sono affatto tali. Forse molti nuovi farmaci sono in realtà peggiori dei vecchi. Ma a meno che non si testino i nuovi contro i vecchi, in un confronto testa a testa, non c'è modo di saperlo.

L'impresa della ricerca

Come decidono davvero i medici quali farmaci usare per i loro pazienti? Alcuni, purtroppo, si fidano del marketing dell'azienda farmaceutica, argomento che tratterò nel prossimo capitolo. Tuttavia,

la maggioranza dei medici si affida, almeno in parte, a un certo numero di fonti d'informazione apparentemente imparziali. I medici leggono riviste specializzate per informarsi sulle nuove ricerche e sui modi di interpretarle, usano manuali per vedere quali conclusioni gli esperti traggono dal corpo complessivo delle prove scientifiche e partecipano a convegni e corsi di aggiornamento per ascoltare da questi esperti (chiamati «leader di pensiero») informazioni di prima mano. Queste due ultime fonti sono, in realtà, derivate dalla prima. Manuali e pensieri dei leader di pensiero non aggiungono nulla alle prove su cui si basano. E queste prove emergono dai rapporti sulle ricerche pubblicati sulle riviste mediche. Così è di fondamentale importanza che questi rapporti siano imparziali. Ma lo sono?

La risposta è negativa, e la situazione tende a peggiorare. Come ho detto, la maggior parte delle ricerche cliniche sui farmaci sono finanziate dalle aziende che li fabbricano. Di per sé, la sponsorizzazione dell'industria non indica per forza di cose che la ricerca sia truccata, ma le case farmaceutiche oggi esercitano un controllo considerevole sul modo in cui la ricerca viene condotta e riferita, cosa che in precedenza non accadeva. Fino agli anni ottanta, i ricercatori erano largamente indipendenti dalle aziende che finanziavano il loro lavoro. Le case farmaceutiche davano una sovvenzione a un centro di medicina universitaria, poi si mettevano da parte e aspettavano che i ricercatori della facoltà rendessero noti i risultati. *Speravano* che il loro prodotto risultasse efficace, ma non potevano averne la certezza. Di sicuro non cercavano di indicare ai ricercatori il modo in cui dovevano condurre i loro trial clinici. Oggi, invece, le aziende sono coinvolte in ogni dettaglio della ricerca, dalla progettazione dello studio all'analisi dei dati, fino alla decisione se pubblicare o meno i risultati. Questo coinvolgimento ha reso non solo possibili, ma estremamente probabili, i trucchi. I ricercatori non controllano più i trial; lo fanno gli sponsor.

Questo cambiamento è la conseguenza della straordinaria crescita di ricchezza e influenza dell'industria a partire dal 1980, l'anno spartiacque come abbiamo visto sopra. Più le case farmaceutiche diventavano ricche e potenti, sempre più dedite al profitto, meno erano disposte a sedersi in attesa che i ricercatori universitari rendessero noti i loro risultati. Da un lato, i trial corrodevano la durata del

brevetto dei farmaci, dall'altro, limitarsi ad aspettare lasciava troppe incertezze. Le scoperte della ricerca potevano risultare controproducenti. Così, invece di affidarsi ai centri universitari per testare i loro farmaci, le aziende farmaceutiche si rivolsero alla nuova industria della ricerca for-profit che crebbe al loro servizio, ovvero le organizzazioni di ricerca a contratto che ho descritto nel capitolo 2. Come ricorderete, queste aziende stipulano contratti con i medici privati per raccogliere dati sui loro pazienti in base alle istruzioni dell'azienda. I medici non hanno una formazione specifica come ricercatori, così si limitano a fare quello che viene detto loro, altrimenti rischiano di perdere i lucrosi accordi con gli appaltatori. Le organizzazioni di ricerca a contratto, a loro volta, rispondono solo alle big pharma. Ciò significa che le aziende farmaceutiche hanno il controllo quasi totale su questi trial.

I centri di medicina universitari non erano contenti di perdere i contratti delle aziende farmaceutiche, anche se questi rappresentavano una percentuale contenuta delle entrate per la ricerca. Mentre nel 1990, circa l'80 per cento dei trial finanziati dall'industria veniva effettuato all'interno delle istituzioni accademiche, nel giro di un decennio quella quota era precipitata sotto il 40 per cento. La perdita arrivò in un momento in cui numerose scuole di medicina e cliniche universitarie si trovavano in difficoltà finanziarie a causa della riduzione dei rimborsi a fronte delle cure sanitarie e dei tagli all'istruzione per quanto riguarda gli studi in medicina. Così cominciarono a competere con le organizzazioni di ricerca a contratto nell'unico modo possibile, ovvero, diventando più accomodanti nei confronti degli sponsor farmaceutici. Quando le aziende insistettero per controllare il modo in cui venivano condotti i trial clinici, incontrarono una resistenza minima.

Inoltre, l'intero contesto delle relazioni tra università e industria era cambiato. Con il Bayh-Dole Act del 1980, i confini che tradizionalmente separavano i due mondi si erano fatti più confusi. I centri di medicina universitari a quel punto si consideravano «partner» dell'industria farmaceutica in un'iniziativa comune e, per giunta, partner di minor peso. Prendiamo in considerazione alcuni accordi accademico-industriali alla Harvard University.⁹ Il Dana-Faber Cancer Institute, un ospedale di Harvard, ha firmato un accordo che dà a

Novartis i diritti sulle scoperte che portano a nuovi farmaci contro il cancro. L'azienda di cosmetici giapponese Shiseido nell'arco di dieci anni versò al Massachusetts General Hospital di Harvard 180 milioni di dollari per i primi diritti sulle scoperte dei dermatologi della facoltà. La Merck sta costruendo un edificio di dodici piani per la ricerca di fianco alla Harvard Medical School. Entrambe le parti si aspettano una stretta collaborazione su diversi fronti, anche se i termini della stessa non sono ancora stati annunciati. Partners Health-Care, una coppia di cliniche universitarie di Harvard, presentò una richiesta affinché le applicazioni della facoltà fossero messe a disposizione di un «Partners Faculty Exchange Program» con Millennium Pharmaceuticals. Esso prometteva che, come parte della collaborazione di Partners con Millennium, «la facoltà interessata verrà integrata nei team di progetto di Millennium». Harvard non è un caso unico. Un'indagine recente ha dimostrato che due terzi dei centri di medicina universitari detengono partecipazioni nelle società startup che sponsorizzano parte delle loro ricerche.¹⁰ Le aziende farmaceutiche, poi, si dimostrano molto generose con le scuole di medicina. Nel rapporto 2003-2004 del preside dell'Harvard Medical School, per esempio, la lista dei benefattori includeva circa una decina delle maggiori case farmaceutiche. Così, rientrava nel nuovo clima che si era creato condurre i trial clinici più o meno come indicavano le industrie farmaceutiche.

Il risultato è che oggi le aziende farmaceutiche progettano trial clinici che saranno condotti da ricercatori che sono semplice manodopera, indipendentemente dal luogo in cui effettivamente i trial vengono effettuati. Le aziende sponsor trattengono i dati, e nei trial che prevedono il coinvolgimento di più centri non permettono nemmeno agli stessi ricercatori di visionarli nel loro insieme. Inoltre, analizzano e interpretano i risultati, e decidono che cosa, e se, dev'essere pubblicato. Gli autori di un'indagine recente sulle politiche universitarie in materia concludevano: «Abbiamo rilevato che raramente le istituzioni accademiche si assicurano la piena partecipazione dei loro studiosi alla progettazione dei trial, il libero accesso ai dati dei trial e il diritto di pubblicare le loro scoperte». Tutto ciò svuota di ogni significato il ruolo tradizionale dei ricercatori come scienziati indipendenti e imparziali. Le istituzioni accademiche e le loro facoltà hanno

un maggiore o minore controllo in base a quanto sono disposte a cedere, ma, in linea generale, cedono molto più di quanto dovrebbero. Le organizzazioni di ricerca a contratto e le loro reti di medici privati sono quasi alla resa totale.

Se i ricercatori di facoltà hanno perso la loro indipendenza, hanno guadagnato in altri modi. Molti hanno strappato lucrosi accordi finanziari alle case farmaceutiche sponsor, che vent'anni fa sarebbero stati impensabili. I ricercatori fanno da consulenti alle aziende di cui stanno studiando i prodotti, diventano membri retribuiti di consigli consultivi e *speakers bureaus*, entrano, insieme alle loro istituzioni, negli accordi su brevetti e royalty, promuovono farmaci e strumenti nei simposi sponsorizzati dall'azienda e acconsentono a essere sommersi da regali costosi e viaggi in località lussuose. Molti hanno partecipazioni azionarie nelle aziende. Accordi di questo genere possono aggiungere somme importanti ai loro stipendi. Il direttore del dipartimento di psichiatria alla Brown University Medical School, per esempio, secondo quanto riportato dal *Boston Globe*, nel 1998 aveva guadagnato oltre 500 000 dollari in consulenze.¹² È difficile credere che legami personali stretti e remunerativi con le aziende farmaceutiche non inficino in alcun modo a favore dell'industria la ricerca e l'istruzione mediche. Le big pharma non si limitano a controllare nel dettaglio il modo in cui vengono condotti i trial clinici, ma in aggiunta cercano anche di conquistare il cuore e la mente dei ricercatori.

Uno dei segnali che più fa riflettere su quanto le big pharma abbiano compromesso la comunità della ricerca è la loro massiccia infiltrazione nello stesso NIH. Questa agenzia finanzia la fetta più grossa della ricerca medica di base in tutto il paese, utilizzando i soldi dei contribuenti. Dovrebbe assegnare le sovvenzioni esclusivamente sulla base di meriti scientifici e condurre la propria ricerca, compresa la selezione dei collaboratori dell'industria, esclusivamente nell'interesse pubblico, libera da considerazioni di carattere commerciale. Ma un'indagine di David Willman, pubblicata sul *Los Angeles Times* nel 2003, delineava tra le altre cose un quadro che sollevava più di un dubbio al riguardo.¹³ Willman aveva scoperto che i *senior scientists* dell'NIH (che sono tra i dipendenti governativi meglio pagati) arrotondavano abitualmente le loro entrate accettando

cospicue somme per consulenze e *stock options* dalle aziende farmaceutiche che avevano accordi con i loro istituti. Un tempo, contatti di questo tipo erano proibiti, ma nel 1995, l'allora direttore dell'NIH, Harold Varmus, con un tratto di penna cancellò le restrizioni. In seguito, l'istituto non pose limiti alla quantità di denaro che i suoi scienziati potevano guadagnare con il lavoro esterno o il tempo che potevano dedicarvi.

Secondo Willman, tra i *senior scientists* che avevano legami finanziari con l'industria c'erano il direttore del National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, il direttore dell'NIH Clinical Center (il più importante centro per la ricerca su soggetti umani), l'ex direttore della divisione di malattie diabetiche, endocrine e metaboliche al National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, e l'ex direttore del National Human Genome Research Institute. Alcuni scienziati dell'NIH guadagnarono centinaia di migliaia di dollari in consulenze. Il vicedirettore del Laboratory of Immunology, per esempio, il cui stipendio nel 2003 era di 179 000 dollari, secondo quanto riferito, nel corso di undici anni aveva raccolto oltre 1,4 milioni di dollari in consulenze e aveva ricevuto *stock options* per un valore di 865 000 dollari.

È impossibile sapere in quale misura questi accordi finanziari abbiano influenzato i giudizi dell'NIH riguardo a sovvenzioni, priorità di ricerca o nell'interpretazione dei risultati, ma certamente qualche preoccupazione la sollevano. Si sosteneva che le attività esterne dovessero essere approvate dai supervisori, e che gli scienziati, come prevedibile, dovessero evitare di farsi coinvolgere direttamente in decisioni che riguardavano i loro clienti esterni, ma Willman riportava esempi nei quali persino queste restrizioni minime sembravano essere state ignorate. Inoltre, l'NIH non richiedeva nemmeno alla maggior parte dei suoi *senior scientists* di presentare la documentazione relativa alle loro entrate extra. (La cosa venne sistemata facendo saltare la scala degli stipendi in modo tale che gli scienziati meglio pagati si mischiassero nello stesso scaglione con quelli con le retribuzioni più basse, ai quali non era richiesto di rivelare eventuali conflitti d'interesse.) Il risultato fu che, per il 2003, oltre il 94 per cento dei 2259 scienziati di alto livello dell'agenzia poterono evitare di rendere pubbliche le loro entrate derivate da consulenze esterne.

In un editoriale apparso sul *Los Angeles Times* che accompagnava le rivelazioni di Willman, il giornale andò al cuore del problema: «L'industria farmaceutica è ovunque a Washington, scrive praticamente il conto di Medicare per i farmaci prescritti, mette in campo più lobbisti di quanti sono i membri del Congresso, distribuisce regali e viaggi ai medici e cerca di impedire trial di farmaci in doppio cieco che oppongono un farmaco all'altro, invece che contro un placebo». E concludeva: «L'indagine di Willman, per quanto scioccante, è solo una parte di un quadro immorale. Il Congresso ha contribuito a creare questo sistema e può contribuire a smantellarlo. Cominciando a farsi sentire nelle alte sfere. Abrogando le parti più distruttive del Bayh-Dole Act. E soprattutto, ristabilendo l'integrità del National Institutes of Health». ¹⁴ Nel gennaio 2004, l'Appropriations Subcommittee on Labor, Health and Human Services, and Education del Senato cominciò a tenere udienze sulla questione, e l'ispettore generale del dipartimento della Sanità e il General Accounting Office avviarono le loro indagini. Com'era facile aspettarsi in circostanze simili, il direttore dell'NIH rispose organizzando un convegno di massimi esperti sulle possibili soluzioni al conflitto d'interessi.

Trucchi... a volontà

Non stupisce che i trucchi stiano sempre più prendendo piede nei trial di farmaci. ¹⁵ Un'indagine recente ha rivelato che la ricerca sponsorizzata dall'industria era quasi quattro volte più propensa a dare giudizio favorevole sul prodotto di un'azienda rispetto alla ricerca sponsorizzata dall'NIH (a dispetto delle rivelazioni di Willman). ¹⁶ Ciò è in sintonia con un ampio numero di prove che dimostrano che i ricercatori che hanno legami con l'industria molto più facilmente favoriscono i prodotti dell'azienda. Nel caso dei bloccanti del canale del calcio come il Norvasc, per esempio, un'indagine su settanta articoli riguardanti la loro sicurezza svelò che il 96 per cento degli autori che erano a favore dei farmaci avevano legami finanziari con le aziende che li producevano, mentre solo il 37 per cento degli autori che erano critici avevano legami simili. ¹⁷

Non entrerà nei dettagli dei tanti modi in cui la ricerca può esse-

re truccata.¹⁸ Ma alcuni vale davvero la pena di citarli. A volte, il trucco è solo una questione di interpretazione: i ricercatori esaltano un farmaco anche se i risultati non supportano tale entusiasmo. Da un'indagine recente risultava che gli autori di studi finanziati dall'industria erano cinque volte più propensi a raccomandare il farmaco dell'azienda rispetto ad autori di studi finanziati da organizzazioni non-profit, a dispetto dei risultati effettivi.¹⁹ Spesso invece il trucco è già nelle finalità dello studio, come nel caso dei trial clinici controllati con placebo. Quasi inesorabilmente i nuovi farmaci «me-too» appaiono efficaci, ma in realtà, come evidenziato dall'ALLHAT, se fossero stati comparati con farmaci già presenti sul mercato, si sarebbero potuti rivelare meno validi. I ricercatori, persino quelli che operano nei centri di medicina più prestigiosi, continuano a truccare le carte in questa maniera, sotto la pressione degli sponsor. L'informazione che scaturisce da trial del genere può servire ben poco ai medici che esercitano la professione, che in genere non sono interessati a sapere se un farmaco è meglio di niente: vogliono sapere se è meglio di quello che stavano già usando.

Un altro modo di truccare le carte è arruolare nei trial solamente soggetti giovani, anche se i farmaci da testare sono indirizzati principalmente a individui anziani. Dal momento che le persone più giovani patiscono meno effetti collaterali, in questi trial i farmaci appariranno più sicuri che nella pratica. È possibile inoltre comparare il nuovo farmaco non solo con un placebo, ma anche con un farmaco vecchio somministrato a un dosaggio troppo basso. Nel precedente capitolo, ho descritto come questo era stato fatto con le statine. Lo stesso trucco era riscontrabile anche in numerosi trial di farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAIDS, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs). (Si tratta di farmaci come il Naprosyn, assunti principalmente per le artriti.) I nuovi NSAIDS sembravano migliori perché i farmaci di comparazione venivano somministrati a dosi più basse. Ancora, il vecchio farmaco può essere somministrato in modo errato. Questo succedeva nei trial che comparavano il fluconazolo con un farmaco più vecchio, per trattare infezioni da fungo in pazienti malati di AIDS. L'anfotericin B veniva somministrato oralmente, il che limita drasticamente la sua efficacia. Non c'è da sorprendersi che i trial fossero sponsorizzati dai produttori del fluconazolo. O ancora,

la durata dei trial può essere talmente ridotta da rendere i risultati non significativi. Questo è il caso di numerose sperimentazioni di farmaci che hanno bisogno di essere assunti per un lungo periodo. I trial per la pressione sanguigna in genere durano alcuni mesi, e quelli per gli antidepressivi alcune settimane, eppure i pazienti possono dover assumere questi farmaci per anni. Alcuni trattamenti appaiono piuttosto buoni nel breve periodo, ma non sono efficaci e possono anche risultare nocivi dopo un uso prolungato.

Uno dei modi più comuni per truccare un trial è quello di presentare soltanto una parte dei risultati – quella che fa apparire valido il prodotto – e ignorare il resto. Questo è successo in un trial clinico del Celebrex, farmaco per l'artrite. Uno studio sponsorizzato dall'azienda farmaceutica che lo produce, la Pharmacia (poi acquisita da Pfizer), mostrava pretestuosamente che il Celebrex provocava minori effetti collaterali rispetto ai due farmaci per l'artrite più vecchi. Questi risultati vennero pubblicati, insieme a un editoriale favorevole, su *The Journal of the American Medical Association*. Solo dopo la pubblicazione i redattori appresero che i risultati erano basati unicamente sui primi sei mesi di un trial durato un anno intero. Quando venne analizzato tutto l'anno, i vantaggi del Celebrex scomparvero. L'editorialista si sentì giustamente offeso. Il *Washington Post* riportò le parole che avrebbe pronunciato: «Sono furibondo... Ho scritto l'editoriale. Ho fatto la figura dell'allocco. Ma... tutto quello che avevo a disposizione erano i dati presentati nell'articolo». E la giornalista scientifica dichiarò: «Quando seppi che avevano già quei dati [quelli del secondo semestre] quando ce lo sottoposero [il manoscritto], ne fui scoraggiata. Lavoravamo sulla base di un rapporto di fiducia che, forse, si è rotto».²⁰

Nascondere le cose che non piacciono

La forma di espediente più pesante è la soppressione totale dei risultati negativi. Questo si può fare facilmente se si tratta di trial condotti privatamente, tuttavia succede anche nei trial condotti presso centri accademici. Ci sono stati casi ampiamente pubblicizzati. È istruttivo dare uno sguardo a uno di questi.²¹ Nel 1996, un società di bio-

tecnologie chiamata Immune Response Corporation stipulava un contratto con il dottor James O. Kahn della University of California a San Francisco e il dottor Stephen W. Lagakos dell'Harvard School of Public Health per condurre un trial multicentro del suo farmaco Remune. Questo farmaco avrebbe dovuto rallentare la progressione dell'AIDS migliorando il sistema immunitario, e l'azienda stava cercando l'approvazione della FDA per commercializzarlo come «vaccino terapeutico». Kahn e Lagakos s'incaricarono del trial che venne condotto su 2500 pazienti colpiti da HIV in settantasette centri di medicina. Ma l'azienda trattenne i dati.

Dopo tre anni, divenne evidente che il Remune non era efficace. Ma l'azienda si oppose al fatto che Kahn e Lagakos presentassero i risultati come negativi (dichiarando così l'inefficacia del vaccino). Voleva che includessero nel loro documento l'analisi di un sottogruppo di pazienti che si diceva avessero evidenziato effetti positivi. Kahn e Lagakos rifiutarono, dicendo che l'analisi dell'azienda non era in sintonia con gli standard scientifici. La Immune Response minacciò allora di trattenere dal 5 al 10 per cento dei dati finali se i ricercatori non avessero accettato di includere l'analisi dell'azienda. Alla fine, dopo un lungo tira e molla, l'azienda accettò di divulgare i dati non ancora resi noti, ma solo a condizione che le venisse riconosciuto il diritto di approvare il documento. Kahn e Lagakos rifiutarono di nuovo. Sulla base dei dati che avevano già a disposizione (che erano sufficienti), pubblicarono un rapporto negativo su *The Journal of the American Medical Association*. La Immune Response fece causa per molti milioni di dollari a Kahn e alla sua università, accusandoli di avere danneggiato la sua attività. (L'azienda poi perse.)

È interessante dare uno sguardo dietro le quinte di questa disputa. Il contratto fra l'azienda e i ricercatori conteneva il germe del problema che poi esplose. Anche se non concedeva alcun potere di veto sulla pubblicazione alla Immune Response, coinvolgeva l'azienda in ogni dettaglio del lavoro. Dava vita a un comitato di cinque persone che includeva il direttore medico dell'azienda incaricato di redigere il documento, stabiliva che Kahn tenesse l'azienda aggiornata sui progressi del trial e prevedeva che l'azienda visionasse il documento finale prima che fosse presentato per la pubblicazione.

Quando divenne chiaro che il trial era negativo, l'azienda asserì il suo diritto a effettuarne l'analisi. Il presidente e amministratore delegato della Immune Response in seguito si lamentò: «Si metta nella mia posizione. Ho speso più di 30 milioni di dollari. Credo mi spettino certi diritti». ²² Sembrava pensasse davvero di avere il «diritto» a dei risultati favorevoli.

Kahn e Lagakos mostrarono coraggio e integrità nel mantenere le loro posizioni. È fondamentale che la ricerca clinica venga condotta con imparzialità, il che significa che gli sponsor devono essere tenuti a debita distanza. Molti ricercatori accettano semplicemente la volontà degli sponsor o crollano sotto la loro pressione. Ma le condizioni del contratto in un certo senso permettevano già all'azienda di mettere un piede dentro la ricerca. Coinvolgendola in tutti gli aspetti del trial, includendo persino il direttore medico come coautore, Kahn e Lagakos stavano virtualmente invitandola a fare un altro passo e ad accomodarsi. L'azienda viveva un chiaro conflitto d'interessi. Eppure, secondo gli standard odierni, il contratto offriva a Kahn e Lagakos un'indipendenza inconsueta. Molti dei contratti attuali danno alle aziende molto più controllo.

Allora che cosa sappiamo davvero?

Quando un'azienda farmaceutica presenta domanda alla FDA per l'approvazione di un nuovo farmaco, deve mettere a disposizione i risultati di tutti i trial che ha finanziato. Non è obbligata a pubblicarli. La FDA può approvare il farmaco sulla base di prove minime. Per esempio, di solito l'agenzia richiede semplicemente che il farmaco funzioni meglio di un placebo in due trial clinici, anche se negli altri trial non si dimostra tale. Ma le aziende pubblicano soltanto i risultati positivi, non quelli negativi. Spesso, in realtà, pubblicano i risultati anche più di una volta, in forme differenti, su giornali differenti. La FDA non ha controllo su queste pubblicazioni selezionate. Tale pratica porta i medici a credere che i farmaci siano molto meglio di quel che sono in realtà, e il pubblico finisce per condividere questa convinzione, sulla base dei rapporti dei media. Quella dei benefici che i farmaci possono apportare è una nozione generalmente

inflazionata (cui fa da contraltare una deflazione nella preoccupazione per gli effetti collaterali).

Prendiamo il caso degli antidepressivi. Tra i farmaci presenti nella top ten del 2002 c'erano due antidepressivi del tipo SSRI, lo Zoloft e il Paxil. È generalmente accettato che gli SSRI sono farmaci molto efficaci. Milioni di americani li prendono e molti psichiatri e medici di base sono pronti a giurare sulla loro validità. Un recente studio tuttavia solleva qualche dubbio sull'entusiasmo generale. Utilizzando il Freedom of Information Act (una legge che permette ai cittadini di ottenere documenti del governo), gli autori ottennero dalla FDA la revisione di ogni trial clinico controllato con placebo presentato per l'approvazione iniziale dei sei farmaci antidepressivi più diffusi autorizzati tra il 1987 e il 1999: Prozac, Paxil, Zoloft, Celexa, Serzone ed Effexor (tutti, eccetto gli ultimi due, sono SSRI).²³ Come di norma, la maggior parte dei quarantadue trial clinici durarono per sole sei settimane.

Le loro conclusioni fanno riflettere. In media, i placebo erano all'80 per cento efficaci quanto i farmaci. E la differenza tra farmaco e placebo era di soli due punti sui sessantadue della Hamilton Depression Scale (una scala di valutazione della depressione). Una differenza che, anche se statisticamente significativa, è improbabile abbia una qualche importanza clinica. I risultati erano più o meno identici per tutti e sei i farmaci. Queste cifre, naturalmente, sono medie, ed è possibile che certi tipi di pazienti manifestino risposte molto migliori (o peggiori). Ma il punto è che sulla base di tutti i dati, non solo di quelli pubblicati dalle case farmaceutiche, i nuovi antidepressivi non appaiono così miracolosi come siamo stati portati a credere. Più di recente, alcuni produttori di SSRI sono stati accusati di avere soppresso i dati che indicavano che i farmaci, non solo sono inefficaci ma qualche volta persino pericolosi per i bambini.²⁴

Istruttivo è anche un altro studio dell'NIH. Per decenni le donne si sono sottoposte a una terapia di sostituzione ormonale a base di estrogeni e progesterone, oltre che per trattare i sintomi della menopausa, nella convinzione che prevenisse i disturbi cardiaci. Questa convinzione era basata principalmente su studi sponsorizzati dall'industria. Oggi, tuttavia, un trial clinico su grande scala dell'NIH indica che, invece di prevenire le malattie cardiache, le terapie di com-

binazione ormonale le incrementano, mettendo in discussione l'affidabilità delle pubblicazioni prodotte dalla ricerca sponsorizzata dall'industria.

Non voglio apparire nichilista, né luddista. So molto bene che grazie alla ricerca e allo sviluppo innovativi, sia nell'università che nell'industria, abbiamo a disposizione numerosi farmaci di importanza straordinaria. Nessuno vorrebbe fare a meno, per dire, dell'insulina per i diabetici, degli agenti antimicrobici per combattere le infezioni, dei vaccini per prevenire una serie di gravi malattie, degli agenti anticoagulanti per combattere gli attacchi cardiaci, della chemioterapia per il cancro, di una panoplia di efficaci antidolorifici e anestetici e di tanti altri ancora. Il Glivec rappresenta un progresso di sicuro rilievo, come l'Epogen e il Taxol. Anche il Prilosec è importante, come lo sono le statine e gli inibitori ACE e molti altri farmaci. Tutti questi agenti hanno allungato e migliorato di molto le nostre vite. Non avrei trascorso la mia vita professionale a *The New England Journal of Medicine* se non credessi profondamente nel valore della ricerca medica e dei trattamenti innovativi.

Non intendo dunque suggerire che i farmaci prescritti sono in linea generale inutili o pericolosi o una sorta di truffa. Quello che voglio dire è che molti di questi lo *possono* essere, in particolare i nuovi farmaci «me-to-» che sono stati testati da aziende e da ricercatori con interessi finanziari sui risultati. I nuovi farmaci sono migliori dei vecchi? Sono peggiori? La risposta preoccupante è che spesso semplicemente non lo sappiamo. Troppo spesso, tutto quello che otteniamo sono trucchi e imbrogli.

Vendita aggressiva... omaggi, bustarelle e tangenti

Nel 2001, le case farmaceutiche distribuirono ai medici «campioni gratuiti» per un valore di 11 miliardi di dollari. In gran parte erano nuovissimi e costosissimi farmaci «me-too». Le aziende sapevano che quando i campioni gratuiti sarebbero finiti, voi e i vostri medici ne avreste sofferto la mancanza. I farmaci, oviamente, non erano davvero gratuiti. I costi venivano semplicemente aggiunti al prezzo dei farmaci stessi (queste aziende non sono istituti di beneficenza).

Nello stesso anno, le case farmaceutiche spedirono negli studi medici qualcosa come ottantottomila rappresentanti per consegnare i loro campioni gratuiti, più un mare di regalini personali, e magnificare le virtù dei prodotti dell'azienda.¹ L'industria dichiara di spendere altri 5,5 miliardi di dollari per questa attività, una cifra che a me pare anche troppo bassa, dal momento che è improbabile che il costo di ogni rappresentante, considerando stipendio, benefit, costi di viaggio e omaggi distribuiti, sia di soli 62 500 dollari, risultato che si ottiene dividendo i 5,5 miliardi di dollari per gli ottantottomila rappresentanti.* Ma quale che sia la cifra, l'avete pagata. E continuerete a pagarla.

Dovete sborsare poi un'ulteriore quantità di denaro per una varietà quasi infinita di promozioni dirette a voi, non al vostro medico. Quello che ci si aspetta in questo caso è che chiediate al vostro medico di prescrivere i farmaci per voi. Per esempio, la Glaxo-SmithKline e la sua co-marketer Bayer firmarono un accordo con la National Football League per promuovere il loro farmaco «me-too»

Levitra, che doveva concorrere con il Viagra per l'enorme mercato della «disfunzione erettile». A quanto è dato sapere l'accordo costò alle aziende 20 milioni di dollari. Oltre alla sponsorizzazione esclusiva della lega, strinsero accordi particolari con alcune squadre. Per esempio, l'accordo con i New England Patriots prevedeva la presenza del logo della fiamma del Levitra sui cartelloni intorno al Gillette Stadium. Mike Ditka, ex allenatore dei Chicago Bears, avrebbe recitato in uno spot di trenta secondi su uno schermo gigante.' Di fatto, guardando il Super Bowl del 2004 venne naturale domandarsi se il football *provoca* la disfunzione erettile.

Per non essere scavalcata, la Pfizer, produttrice del Viagra, accantonò gradualmente il suo precedente testimoniaI Bob Dole (troppo vecchio e stanco) a favore della star del baseball Rafael Palmeiro. La Pfizer sponsorizza con il Viagra anche un'auto del circuito NASCAR. E una pubblicità della Eli Lilly del Cialis, il più recente farmaco per l'impotenza, spiccava sullo scafo di un'imbarcazione nelle regate dell'America's Cup. Come disse un portavoce della Pfizer: «Lo sport è veramente una grande via per raggiungere uomini che soffrono problemi di erezione. Gli uomini si appassionano ai loro sport ed è bello educare le persone quando si sentono a proprio agio».⁴ Pagate anche per questo, indipendentemente dal fatto che usiate o meno tali farmaci.

Alcune pubblicità sono molto meno visibili. In realtà, si tratta di pubblicità occulte. Morley Safer, della trasmissione *60 Minutes* della CBS, realizzò centinaia di video che sembravano notiziari televisivi ma in realtà erano spot promozionali per le aziende farmaceutiche. Questi furono distribuiti alle reti televisive pubbliche locali affinché li mandassero in onda in mezzo alla programmazione regolare. Safer venne assunto da una società di marketing chiamata WJMK, per conto dei suoi clienti dell'industria farmaceutica. Sembra che le case farmaceutiche revisionassero e approvassero i video e che Safer ricevesse compensi a sei cifre per una giornata in studio. Quando egli si convinse che i «news breaks» (come li chiamava la WJMK) non erano più in sintonia con gli standard di CBS News, la società decise di assumere il vecchio anchorman di CBS News Walter Cronkite e Aaron Brown della CNN per sostituirlo.⁵ In seguito Cronkite si ritirò dall'accordo e venne portato in tribunale dalla WJMK. Il suo avvocato

to sostenne che era stato ingannato e convinto che la pubblicità fosse giornalismo.

Una nuova tipologia di pubblicità occulta è quella delle celebrità che parlano in maniera all'apparenza spontanea di problemi di salute nei telegiornali o negli spettacoli televisivi nel corso di una normale intervista.⁶ Lauren Bacall, per esempio, durante una conversazione con Matt Lauer al Today show, parlò di un amico che era diventato cieco per una degenerazione maculare. La celebre attrice invitava il pubblico a farsi controllare e citava il farmaco Visudyne della Novartis. Quello che non rivelò è che era pagata dalla Novartis. Anche per questo sborsate del denaro: una parte di un'intervista a una celebrità.

Come abbiamo appreso nel capitolo 5, nel 2001 la AstraZeneca spese mezzo miliardo di dollari per convincere i consumatori a passare dal Prilosec al Nexium. L'azienda sta ancora promuovendo massicciamente la sua pillola porpora «me-too», in questo momento con una pubblicità chemostra folle improbabili di persone disperate sparpagliate sopra dirupi spogli che circondano pozzi di qualcosa che somiglia a lava bollente. (Ulcere della terra?) La liberazione arriva sotto forma di una gigantesca capsula porpora. Anche questo ve lo mettono in conto.

Un'altra scatola nera

Questi sono solo alcuni esempi del marketing farmaceutico che permea la nostra esistenza. Nessuno ne conosce davvero le dimensioni, perché la riservatezza delle case farmaceutiche riguardo alle spese di marketing è ancora più severa rispetto a quella sui costi per la ricerca e lo sviluppo. E si tratta probabilmente di una buona strategia. Queste spese sono così elevate da essere semplicemente indifendibili. In realtà, l'industria cerca di oscurarle o di definirle in modo vago considerando solo una percentuale di esse sostenendo che si tratta in realtà del totale. Il metodo principale per oscurarle è quello di fingere che il marketing sia di fatto una forma di educazione sanitaria. L'avvocato di Walter Cronkite, per esempio, dichiarò al *New York Times* che gli era stato assicurato che si sarebbe trattato di video edu-

cativi anziché promozionali. Per bersi una frottola simile occorre una buona dose di innocenza o la volontà di simularla. Per quanto riguarda le stazioni locali che trasmisero i video, un portavoce della KSMQ a Austin, in Texas, spiegò: «Spesso ce li offrivano gratis, così non ci mettevamo a scavare per ottenere informazioni ulteriori».⁷

Secondo la Securities and Exchange Commission (SEC) e i rapporti agli azionisti per il 2001, le maggiori case farmaceutiche spendevano in media circa il 35 per cento dei loro ricavi in «marketing e amministrazione» (chiamata in modo leggermente diverso da una società all'altra). Questa percentuale era probabilmente più o meno la stessa per i membri della Pharmaceutical Research and Manufacturers of America in genere, e non era cambiata molto nel corso del decennio precedente.⁸ Si tratta della singola voce più consistente nel bilancio delle big pharma, superiore ai costi di produzione e ancora più a quelli della R&S. Nel 2002, questa percentuale scese leggermente fino al 31 per cento delle entrate per le prime dieci società USA. Si tratta di una cifra davvero elevata per «marketing e amministrazione». A molti paesi piacerebbe avere un prodotto interno lordo altrettanto consistente.

Quanto di questa cifra è «marketing» e quanto «amministrazione»? È difficile stabilirlo, perché quasi tutte le case farmaceutiche mischiano marketing e amministrazione nei loro rapporti alla SEC (senza alcuna apparente ragione se non quella di occultare). Comunque, una delle maggiori società, la Novartis, separa marketing e amministrazione in un modo che aiuta a rispondere alla domanda. Nel 2001, la Novartis assegnò il 36 per cento delle entrate totali a «marketing e amministrazione» e il 5 per cento ad «amministrazione e spese generali», il che suggerisce che il 5 per cento sia probabilmente una stima ragionevole della componente «amministrazione» della voce di bilancio «marketing e amministrazione».⁹ Un altro modo di affrontare la questione è guardare la distribuzione del personale nell'industria, come riportato dalla PhRMA. Nel 2000, il 35 per cento dei dipendenti delle case farmaceutiche era impiegato nel «marketing» e il 12 per cento nell'«amministrazione».¹⁰ Non conosciamo esattamente il rapporto tra numero di impiegati e spesa. Una conclusione ragionevole sarebbe che di quel 36 per cento del bilancio 2001 dell'industria per «marketing e amministrazione», non più

del 5 per cento andò all'amministrazione, e il resto, intorno al 30 per cento, al marketing. Secondo la PhRMA, quell'anno i ricavi totali dei suoi membri (escluse alcune vendite d'oltremare) ammontarono a 179 miliardi di dollari, il che vorrebbe dire circa 9 miliardi di dollari per l'amministrazione e 54 miliardi di dollari per il marketing.

Pubblicità diretta al consumatore

Per cominciare, diamo uno sguardo al marketing che l'industria è disposta a riconoscere: pubblicità diretta al consumatore, visite ai medici, campioni omaggio e pubblicità sulle riviste specializzate. Dal momento che l'ultima rappresenta meno dell'1 per cento del totale, non mi ci soffermerò ulteriormente, se non per osservare che, come l'attività di visita agli studi, essa è finalizzata a influenzare le abitudini che seguono i medici nelle prescrizioni. Dal momento che la maggior parte dei giornali medici dipende per la propria sopravvivenza dalla pubblicità dei farmaci, è probabile che questa influenzi anche ciò che pubblicano.

La pubblicità diretta al consumatore, anche se relativamente contenuta in termini di spese, sembra essere la parte più in rapida crescita del bilancio del marketing (per quanto ne sappiamo). Fino al 1997, le aziende farmaceutiche non facevano molta pubblicità in televisione, perché la Food and Drug Administration, che ha la giurisdizione su tutta la pubblicità per i farmaci prescritti, richiedeva di includere nelle pubblicità tutte le informazioni riguardanti gli effetti collaterali. Questo rendeva difficile, se non addirittura controproducente, la realizzazione di spot di trenta secondi. Un farmaco poteva incutere paura con un elenco ininterrotto di effetti collaterali. Ma nel 1997, la FDA annunciò la sua intenzione di cambiare le regole per la pubblicità radiotelevisiva. Invece di includere un resoconto completo dei rischi, le società dovevano limitarsi semplicemente a citare quelli principali e rimandare gli spettatori a una fonte informativa aggiuntiva (per esempio, un numero verde). Dopo l'introduzione di questo cambiamento, le case farmaceutiche cominciarono a sommergere le reti televisive con le loro pubblicità sui farmaci più recenti. Tra il 1997 e il 2001, le spese in pubblicità DTC quasi tripli-

carono e la percentuale di quelle dedicate alla televisione passò dal 25 al 64 per cento. In termini numerici, le pubblicità a mezzo stampa sono ancora di più, ma anche di gran lunga meno care.¹¹

La maggior parte delle pubblicità DTC (Direct-to-consumer) sono destinate ai farmaci «me-too» molto cari che necessitano di una spinta perché non c'è nessuna buona ragione per pensare che siano migliori di quelli già presenti sul mercato. C'è una prova clamorosa che dimostra che la pubblicità funziona.¹² La gente va dal proprio medico e chiede i farmaci nuovi, e il più delle volte li ottiene. Inoltre, le pubblicità non incrementano solo le vendite del particolare farmaco pubblicizzato, bensì anche quelle per la classe di farmaci nel suo complesso. In altre parole, una pubblicità per il Paxil incrementa le vendite dello Zoloft e del Celexa, oltre che del Paxil stesso.

Per legge, quando lanciano le loro campagne, le case farmaceutiche devono inviare le pubblicità alla FDA e l'agenzia è incaricata di verificare che queste presentino un «giusto equilibrio» tra rischi e benefici. Se una pubblicità è ingannevole, l'FDA dovrebbe notificarlo all'azienda in una comunicazione scritta ufficiale, e l'azienda dovrebbe correggere la pubblicità o interromperla. Ovviamente, considerata la natura delle pubblicità in circolazione, l'agenzia non svolge il suo compito come dovrebbe. Ma i numeri non la sostengono. Nel 2001 ebbe a propria disposizione, per selezionare trentaquattromila pubblicità dirette, trenta revisori. "L'agenzia non può nemmeno verificare se riceve tutte le pubblicità che teoricamente dovrebbe.

In più, sotto l'amministrazione Bush la FDA ha deliberatamente adottato una politica di ostruzionismo. Ciò è avvenuto diminuendo gradualmente il numero delle lettere inviate per pubblicità ingannevole, e queste, quando inviate, talvolta giungono con tale ritardo che la campagna fuorviante ha già fatto il suo corso. Oggi, prima dell'invio di una lettera, occorre il parere dell'ufficio legale della FDA.¹⁴ Inoltre, persino quando le comunicazioni vengono inviate a tempo debito, non sembrano venire prese troppo seriamente. La singola campagna pubblicitaria può essere bloccata, giusto per essere rimpiazzata da un'altra parimenti fuorviante. Alcune aziende hanno ricevuto numerose lettere per campagne successive di uno stesso farmaco. La Pfizer, per esempio, ha ricevuto quattro lettere in quattro anni a causa delle sue campagne ingannevoli per il Lipitor.¹⁵

Io sono certa che la pubblicità DTC più che informare inganni i consumatori ed eserciti una pressione sui medici perché prescrivano farmaci nuovi, costosi e spesso relativamente efficaci, anche quando un'opzione più conservatrice (inclusa quella di non assumere alcun medicinale) potrebbe essere migliore e più sicura. I medici non vogliono allontanare i loro pazienti, e troppi trovano più semplice e più veloce scrivere una prescrizione piuttosto che spiegare perché non sia necessaria. È per questa ragione che la pubblicità diretta è proibita in qualunque altro paese civile (eccezion fatta per la Nuova Zelanda).

L'industria afferma che le pubblicità sono benefiche, perché stimolano la gente a recarsi dal medico in presenza di sintomi che in precedenza non aveva riconosciuto o pensava non potessero essere trattati.¹⁶ Tuttavia non esistono studi controllati correttamente sugli effetti salutaris della pubblicità. Quasi tutti oggi sono esposti al martellamento di pubblicità di farmaci alla televisione, per questo motivo è impossibile comparare il loro comportamento con quello di persone che non sono esposte a essa. Inoltre, la maggior parte delle pubblicità non presenta farmaci per condizioni rare o che non erano trattabili in precedenza, ma piuttosto promuove farmaci per condizioni note per le quali esistono a disposizione già numerosi trattamenti. Infine, che l'assunzione di un numero sempre maggiore di farmaci per malattie sempre meno specificamente definite sia o meno benefica è una questione del tutto aperta. Qualcuno potrebbe sostenere la valida tesi che gli americani con disturbi lievi soffrono più per un eccesso di medicinali, con il loro contorno di effetti collaterali e interazioni tra farmaci, che per una mancanza degli stessi.

Il grande obiettivo: i medici

Nella saturazione di pubblicità DTC, l'obiettivo principale del marketing dell'industria non è il pubblico, ma sono i medici. Dopotutto, sono loro che scrivono le ricette. Se le aziende farmaceutiche riescono ad arrivare direttamente ai medici, è addirittura meglio che raggiungerli tramite i loro pazienti. Nel suo libro *The Big Fix*, Katharine Greider descrive nel dettaglio come il marketing dei farmaci permea la professione medica. "Ho già ricordato che nel 2001 l'indu-

stria impiegò ottantottomila rappresentanti per visitare i medici nei loro studi e negli ospedali al fine di promuovere i suoi prodotti. Questo significa un rappresentante ogni cinque o sei medici praticanti, a seconda che sientino o meno specializzandi e medici interni.¹⁸ Questi rappresentanti di case farmaceutiche o, come sono conosciuti, informatori medico-scientifici sono una presenza costante nel mondo medico. Generalmente giovani, attraenti ed estremamente seduttivi, vagano per i corridoi di quasi tutti gli ospedali di una certa dimensione nel paese alla ricerca di un'occasione per parlare con il personale medico aprendosi la strada con regali come libri, palline da golf e biglietti per eventi sportivi. In molte cliniche universitarie, i rappresentanti offrono regolarmente pranzi a borsisti e medici interni approfittandone per parlare dei loro farmaci. Questa formula «lusinga, cibo e amicizia», com'è stata chiamata, crea un senso di reciprocità nei giovani medici con la prospettiva di una lunga vita di prescrizioni. Naturalmente i medici si sentono in debito con quelle persone amabili che continuano a ricoprirli di regali. Alcune cliniche universitarie hanno cominciato a mettere un freno a queste pratiche, ma sono ancora poche.

Ai rappresentanti delle case farmaceutiche è permesso prendere parte alle conferenze mediche, possono essere invitati nelle sale operatorie o nei laboratori, e a volte sono presenti persino quando i medici visitano i pazienti in clinica o a domicilio. Ai pazienti viene spesso lasciato credere che i rappresentanti siano medici, convinzione rafforzata dal fatto che i rappresentanti talvolta danno un consiglio riguardo al trattamento. Prendiamo la vicenda di Azucena Sanchez-Scott, riportata sul *Boston Globe*.¹⁹ Al termine di una seduta di chemioterapia per il tumore al seno, si recò dal suo medico in sala visite e lo trovò in compagnia di un'altra persona. Il medico le disse che l'estraneo stava «osservando il mio lavoro».

Solo più tardi, la donna apprese che si trattava di un rappresentante di una consociata della J&J. Fece causa all'azienda, che si adoperò per un accordo extragiudiziario. Ma la sua esperienza è tutt'altro che insolita. Le case farmaceutiche pagano i medici diverse centinaia di dollari al giorno per consentire ai loro rappresentanti di assistere alle visite ai pazienti, secondo una pratica battezzata «preceptorship» (incarico di precettore). Una rappresentante della Schering-

Plough spiegò che «è un altro modo di costruire un rapporto con il medico e, come si spera, di concludere affari». È molto onesto da parte sua. Ma i pazienti non dovrebbero essere usati a questo scopo.

Gli incontri con i medici nei loro studi sono estremamente preziosi per le case farmaceutiche, e lo diventano anche per i medici dando vita a una relazione simbiotica. I rappresentanti delle case farmaceutiche occupano una parte sempre più rilevante nella vita di alcuni medici. Un medico viene generalmente visitato da diversi informatori nell'arco di una stessa settimana (se ricordate il rapporto di un rappresentante ogni cinque o sei medici praticanti, la cosa non può certo stupirvi), e i medici con specializzazioni che prevedono un ricorso frequente alle prescrizioni possono ricevere la visita di una decina di rappresentanti in uno stesso giorno. I rappresentanti diventano amici non solo dei medici ma anche di tutto il loro personale e spesso annunciano il loro arrivo distribuendo omaggi a tutti. A volte offrono il pranzo. I medici, da parte loro, fanno riferimento ai rappresentanti delle case farmaceutiche per avere informazioni sui farmaci più recenti, così come per gli inevitabili sacchi pieni di campioni omaggio.

I regali dati ai medici sono spesso lussuosi. Questi ultimi possono praticamente contare sul fatto di essere invitati a cena in ristoranti raffinati quando lo desiderano; a volte li trovano esperti selezionati dall'azienda che tengono delle lezioni. Ma ci sono anche altri tipi di regali costosi. Un editoriale apparso su *USA Today* proponeva un quadro colorito ma fin troppo accurato: «Alberi di Natale. Biglietti omaggio per una partita dei Washington Redskins, con tanto di ricevimento a base di champagne. Una vacanza per la famiglia alle Hawaii. E mazzette di banconote. Regali simili farebbero scattare l'allarme rosso di "corruzione" nella testa di qualunque funzionario pubblico o appaltatore del governo. Ma non, a quanto sembra, in quella di molti medici. Loro continuano a rastrellare regali da lasciare a bocca aperta dalle aziende farmaceutiche in lotta per dare ai propri prodotti un margine in un mercato sempre più competitivo».²⁰

Nel 2000, l'American Medical Association (AMA) pubblicò delle linee guida per limitare tali comportamenti, e l'industria farmaceutica nel 2002 si adattò (ne parleremo tra poco). Nel 2003 l'ispetto-

rato generale del ministero della Sanità USA ammonì che un ricorso eccessivo ai regali per i medici sarebbe finito tra le maglie delle leggi antitangenti. Queste linee guida e l'ammonimento dell'ispettorato generale possono avere forse scoraggiato i comportamenti più estremi, ma le linee guida sono facoltative e persino l'ammonimento lascia aperte delle vie d'uscita.²¹

I campioni omaggio sono i regali più importanti. Rappresentano un modo efficace di fidelizzare medici e familiari dei pazienti a un nuovo farmaco costoso, appena approvato, quando uno più vecchio e meno caro potrebbe essere migliore o altrettanto valido. Per la stessa ragione, le aziende spesso offrono a ospedali e HMO (Health Maintenance Organizations) sconti consistenti sui loro nuovi farmaci. A me è stato riferito, per esempio, che due cliniche universitarie di Harvard includono nel loro formulario il Nexium perché la AstraZeneca le ha rifornite con una scorta consistente. È una forma di «bait and switch», prima si attira (*bait*) il cliente su un prodotto, poi lo si induce a cambiare (*switch*) e a comprarne uno più costoso. Solo che in questo caso, non è il prodotto a cambiare, bensì il prezzo. Quando i pazienti vengono dimessi dall'ospedale con una prescrizione di Nexium, pagano il prezzo di mercato.

Dato che i medici sono sempre più pressati dalle esigenze di una rigida pianificazione nell'erogazione dei servizi sanitari, i rappresentanti delle case farmaceutiche cominciano ad avere sempre maggiori difficoltà a incontrarsi di persona con loro. Sempre più spesso, vengono tenuti in attesa, o le loro visite sono ridotte a uno o due minuti, «giusto il tempo di lasciare qualche omaggio». La intensa competizione per conquistare il tempo e l'attenzione dei medici ha fatto nascere nuove attività specializzate nell'aiutare i rappresentanti delle case farmaceutiche a ottenere in tempi rapidi un contatto efficace. Queste società comprano informazioni dalle grandi catene di farmacie sulle abitudini di prescrizione dei medici e le vendono alle case farmaceutiche. Utilizzando questi profili dei medici, i rappresentanti sanno esattamente che cosa prescrive un medico prima di ogni incontro, così possono preparare ad hoc le visite e tesaurizzare ogni minuto. Se sanno, per esempio, che un medico sta utilizzando il farmaco concorrente, possono impiegare il tempo a loro disposizione per sminuire quel dato farmaco fingendo di non sapere che si tratta

di quello usato dal medico. E possono capire se l'incontro ha funzionato controllando come si comporta in seguito il medico. Questo monitoraggio permette alle case farmaceutiche di concentrare la loro attenzione sui medici più promettenti.²²

Una lezione

Molte pratiche promozionali possono essere definite solo come tangenti e mazzette. Sebbene sia illegale pagare i medici perché prescrivano farmaci, sono stati davvero pochi i casi perseguiti per legge. Uno di questi è il caso della TAP Pharmaceuticals e del suo farmaco anticancro, il Lupron. Vale la pena raccontare questa storia piuttosto nel dettaglio, non tanto per la sua unicità, quanto perché è solo un esempio estremo di un fenomeno più generale.²³

Il Lupron è un ormone per il trattamento del cancro alla prostata. La maggior parte dei pazienti affetti da questo genere di cancro hanno più di sessantacinque anni e di conseguenza godono del diritto di usufruire di Medicare. Dato che il farmaco viene somministrato negli studi dei medici mediante iniezione, in genere a scadenza più o meno mensile, l'80 per cento delle spese viene rimborsato da Medicare, con l'eccezione dei pazienti ambulatoriali. I medici acquistano il farmaco direttamente dall'azienda, poi presentano il conto a Medicare per un rimborso basato sul prezzo medio all'ingrosso indicato dall'azienda. Negli anni novanta, il Lupron cominciò a fare i conti con la concorrenza di un farmaco dello stesso tipo meno caro, lo Zoladex. Per tenere i medici ancorati al Lupron, TAP Pharmaceuticals avrebbe gonfiato il suo prezzo medio all'ingrosso innalzandolo a circa 500 dollari alla dose, vendendolo poi ai medici per soli 350. Il rimborso di Medicare era riferito ai 500 dollari e i medici potevano intascarsi la differenza, conosciuta come «spread». Naturalmente questo costituiva un vero incentivo per i medici a restare fedeli al Lupron. Secondo i querelanti del governo, l'azienda stava utilizzando sostanzialmente i soldi dei contribuenti per corrompere i medici e convincerli ad acquistare il farmaco più caro anziché quello più economico.

E la TAP non si fermò qui. Nel 1996, l'azienda cercò anche di con-

vincere un grande HMO del Massachusetts, la Tufts Health Plan, a tenere il Lupron offrendo al suo direttore medico dei programmi di farmacologia una sovvenzione di 25 000 dollari «per la formazione», da utilizzare per ciò che voleva. L'azienda non avrebbe potuto scegliere peggio il suo obiettivo: il direttore medico dei programmi di farmacologia, Joseph Gerstein, per quel che ne so, è una delle persone meno inclini ad accettare tangenti. Quando Gerstein rifiutò, l'azienda aumentò l'offerta a 65 000 dollari. Ma questa volta Gerstein, che con il sostegno di Tufts aveva avvisato le autorità federali, registrò la conversazione e contribuì così a smascherare le attività illecite della società.

Alla fine, dopo un estenuante rinvio, durante il quale Gerstein e un altro accusatore all'interno dell'azienda dovettero rispondere in base al False Claim Act, la TAP Pharmaceuticals accettò di riconoscere le proprie responsabilità di frode al sistema sanitario e chiuse il procedimento penale e civile con un'ammenda record di 875 milioni di dollari. Inoltre, undici dipendenti della TAP e un medico del Massachusetts furono incriminati per la parte avuta nella frode. Tra le accuse mosse c'era quella che i rappresentanti della TAP corrompevano i medici con viaggi in località turistiche, cancellazione di debiti, apparecchiature video e denaro sotto forma di «contributi alla formazione», così come con campioni omaggio (per i quali potevano presentare il conto a Medicare). Si trattò di una transazione enorme in un caso molto pubblicizzato, ma le pratiche della TAP Pharmaceuticals e dei medici coinvolti non erano così diverse da ciò che accade ogni giorno. In realtà, ironia vuole che la AstraZeneca, produttrice del farmaco rivale Zoladex, più tardi dovette pagare 355 milioni di dollari per chiudere un caso simile.

L'anno successivo allo scoppio del caso TAP, PhRMA pubblicò linee guida non vincolanti simili a quelle dell'AMA. Queste suggerivano di limitare il valore degli omaggi a meno di cento dollari e richiedevano che gli stessi fossero rilevanti per la cura del paziente, come, per esempio, i manuali di medicina. Ma le linee guida non specificano con quale frequenza questi regali dovrebbero essere distribuiti ai medici. Una volta alla settimana? Una volta al giorno? Né si preoccupano di dirci innanzitutto perché le case farmaceutiche dovrebbero dare regali ai medici, quando poi il costo verrà semplicemente

aggiunto al prezzo dei farmaci. Le linee guida permettono anche regali più stravaganti e viaggi pagati, se si riesce a proporli come aggiornamento professionale o ricerca.

Un rialzo del 30 per cento

Dato che le case farmaceutiche tentano di giustificare i loro prezzi sottolineando i costi elevati della R&S, che cosa ci possono dire sulle loro spese di marketing sempre crescenti? Sarebbero pronte a sostenere che anche queste giustificano i prezzi alti? Probabilmente no. Al contrario, fanno quello che possono per oscurare il fatto che nel 2001 i consumatori hanno pagato qualcosa come un rialzo dei prezzi del 30 per cento per la promozione delle vendite (grossomodo la quota destinata al marketing del loro 35 per cento di budget per «marketing e amministrazione» per quello stesso anno). La sostanza è questa, ed è persino più difficile da giustificare della segretezza dell'industria riguardo ai costi della R&S. Dal momento che non c'è nessuna ragione di riservatezza per tenere segreti i costi di marketing (come potrebbe essere comprensibile invece per alcuni costi della R&S), l'unica possibile motivazione razionale è quella di evitare una reazione violenta da parte dell'opinione pubblica. Ma l'industria deve al pubblico l'informazione più completa su come usa esattamente le enormi entrate che raccoglie. È necessario che apra anche questa scatola nera.

Le enormi cifre destinate al marketing sollevano anche la seguente domanda: se i farmaci prescritti sono così efficaci, perché devono essere spinti a tal punto? Non dovrebbe essere il mondo ad andare a bussare alla porta di un'azienda che produce, per dire, una cura contro il tumore? La risposta è che i farmaci davvero validi non hanno bisogno di molta promozione. Un nuovo farmaco oggettivamente importante, come il Glivec, si vende da solo. Gli oncologi che trattano i pazienti con quel tipo di leucemia che risponde al Glivec conoscono il farmaco grazie ai convegni professionali e agli articoli delle riviste. E lo usano. Qui non c'è bisogno della parlantina di nessun venditore. (Novartis, tuttavia, usa la storia del Glivec per promuovere se stessa, lasciando in questo modo intendere che tutti i suoi farma-

ci sono altrettanto validi.) I nuovi farmaci importanti richiedono scarssimo investimento in marketing. I farmaci «me-to~» per contro, necessitano di un battage incessante, perché le aziende hanno bisogno di convincere i medici e il pubblico che esiste una qualche ragione per prescriberne uno piuttosto che un altro. Così non stupisce che i farmaci promossi in maniera più massiccia siano i «me-too», come il Nexium, il Lipitor e il Paxil.

Abbiamo calcolato che i miliardi di dollari che l'industria farmaceutica ammette di avere speso per il marketing nel 2001 ammontano a 19,1, ma abbiamo ancora bisogno di sapere che fine hanno fatto i misteriosi 35 miliardi di dollari che l'industria non riconosce, l'elefante in salotto. Una parte di questi è probabilmente finita in regali e in una moltitudine di attività promozionali non riconosciute dall'industria. Ma a ciò si accompagna una grande messinscena. L'industria è riuscita in qualche modo a persuadere tanto il governo quanto la categoria dei medici del suo contributo all'attività di formazione, al massimo livello. La formazione, sostiene, anche se esce dal bilancio del marketing, è per forza di cose imparziale. Come faccia l'industria farmaceutica a passarla liscia con questa messinscena è l'argomento del prossimo capitolo.

Marketing mascherato da formazione

Malgrado sia sconsigliabile affidarsi a un'azienda per la valutazione imparziale di un prodotto venduto dalla stessa, l'industria farmaceutica sostiene di informare la categoria dei medici e il pubblico sui medicinali e le condizioni che trattano, e molti medici e istituzioni mediche (tutti beneficiari della generosità dell'industria) fingono di crederci. Lo stesso fa il governo. Ma la «formazione» esce dai bilanci per il marketing delle case farmaceutiche. Questo dovrebbe togliere ogni dubbio su ciò che sta avvenendo. Come per tutte le altre imprese, c'è un conflitto d'interesse intrinseco tra la vendita di un prodotto e la sua valutazione. La Pfizer, per esempio, è difficile possa dare una informazione imparziale su come il suo Zoloft tratta la depressione rispetto al Paxil della GlaxoSmith-Kline o, ancora più difficile, sulla validità di uno dei due. Né può essere ritenuta affidabile se pretende di insegnarci che cos'è la depressione.

Nel capitolo precedente abbiamo visto che nel 2001 l'industria farmaceutica riconobbe di avere speso 19 miliardi di dollari nel marketing (senza preoccuparsi di chiarire la destinazione di circa 35 miliardi di dollari). Come tutte le aziende, le case farmaceutiche affermano che la loro pubblicità è anche istruttiva. Sostengono, per esempio, che guardando gli spot televisivi alcune persone vengono a sapere di soffrire di malattie delle quali non conoscevano nemmeno l'esistenza. («Ommioddio, questo spot del Clarinex mi ha fatto capire che ho la febbre!») Ma le case farmaceutiche se non altro am-

mettono che le pubblicità DTC sono innanzitutto promozionali. Comunque, non è di questo che intendo parlare nel presente capitolo.

Vorrei discutere invece della somma di denaro probabilmente molto più consistente spesa per quelle che le società farmaceutiche sostengono essere attività puramente educative. La maggior parte di queste sono dirette ai medici. Sebbene nessuno dall'esterno lo possa affermare con sicurezza, probabilmente esse fanno la parte del leone nei 35 miliardi di dollari di cui si è persa traccia del bilancio per il marketing. È fondamentale per le big pharma continuare a fingere che si tratti di spese per la formazione e non per la promozione, perché così facendo possono evitare le restrizioni legali sulle attività di commercializzazione. Ed è anche un buon modo di fare pubbliche relazioni.

Cominciamo col dare un'occhiata proprio a queste restrizioni. In primo luogo, è illegale per le case farmaceutiche commercializzare farmaci per usi non autorizzati. Quando la Food and Drug Administration approva un nuovo farmaco, lo fa per un uso ben determinato. Il motivo è presto detto: se un farmaco si dimostra utile nel trattamento di un certo tipo d'infezione, non è detto che funzioni per un altro. Per impedire alle case farmaceutiche di diffondere i loro proclami senza prove a sostegno, viene loro vietato di commercializzare farmaci per utilizzi *off-label*, cioè non approvati dalla FDA. I medici, tuttavia, non sono vincolati da questa legge. A loro è consentito di prescrivere farmaci per tutti gli utilizzi che vogliono. Così, se le case farmaceutiche possono in qualche modo convincere i medici a prescrivere farmaci per utilizzi *off-label*, le vendite salgono. Il problema è come aggirare la legge che proibisce la commercializzazione per quegli usi.

È a questo punto che entra in gioco la «formazione». Se le case farmaceutiche fingono di limitarsi semplicemente a informare i medici sugli usi potenziali alternativi, possono aggirare la legge. Ed è esattamente quello che fanno. Sponsorizzano una informazione fittizia e spesso la sostengono con riferimenti a studi di ricerca inconsistenti che finanziano esse stesse.

In secondo luogo, è illegale offrire bustarelle (tangenti) ai medici perché prescrivano farmaci. Nel capitolo precedente abbiamo visto come la TAP Pharmaceuticals sia finita nei pasticci per questo. Sul-

l'onda del caso TAP, c'è stato un controllo sempre maggiore sui generosi regali che le big pharma facevano a medici e strutture sanitarie. L'American Medical Association e la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America pubblicarono delle linee guida facoltative suggerendo limitazioni sui regali veri e propri, e l'ispettorato generale del ministero della Sanità ammonì che nemmeno attenendosi a queste linee guida si sarebbe stati necessariamente al riparo dalla violazione delle leggi anticorruzione.

Ma ciò che linee guida e ammonimenti hanno in comune è l'esenzione per le attività informative o di ricerca. Se le case farmaceutiche riescono a sostenere in modo plausibile che lo scopo delle loro lusinghe è informativo o di ricerca, allora possono procedere con tutti i regali che vogliono per promuovere le vendite. Inoltre, viene delegato in larga misura a loro il compito di decidere che cosa è formazione o ricerca e che cosa è marketing. Come disse l'ispettorato generale nel 2003 in una sua nota di ammonimento: «Il produttore dovrebbe stabilire se il finanziamento è destinato alla formazione vera e propria o alla ricerca».¹ Più aumenta il controllo sui regali veri e propri, più l'industria cerca un sostituto nel sostegno alla formazione e alla ricerca.

Formazione medica permanente

Fortunatamente per l'industria, la domanda di formazione da parte dei medici resta molto forte. Questo succede perché in molti stati, per conservare le loro licenze, i medici sono tenuti a ricevere nel corso della loro vita professionale una formazione medica permanente (CME, Continuing Medical Education). I requisiti sono fondamentali e la formazione dev'essere garantita da istituzioni accreditate. La maggior parte dei medici guadagna i crediti necessari partecipando a convegni e conferenze, almeno un centinaio all'anno. Ciò significa che gli incontri di CME sono parte integrante della vita dei medici. Ogni giorno, in tutto il paese, se ne tengono centinaia, forse migliaia. I medici si riversano negli auditorium degli ospedali, così come nei centri congressi e nelle località di vacanza, per essere informati sui progressi più recenti in campo medico. Un'organizzazione profes-

sionale chiamata Accreditation Council of Continuing Medical Education (ACCME) ha la responsabilità di accreditare le organizzazioni che forniscono i programmi di formazione. Tra queste ci sono scuole di medicina, ospedali e svariate società professionali.

Ma chi paga per questi programmi? Se pensate che siano gli stessi medici a pagare per la loro formazione postlaurea, come fanno altri professionisti, vi sbagliate. Nel 2001, le case farmaceutiche pagano oltre il 60 per cento dei costi della formazione medica permanente, e questa percentuale da allora è cresciuta.² In precedenza sostenevano direttamente le organizzazioni professionali accreditate, oggi invece di solito stipulano un contratto con le società di formazione e comunicazione medica (MECC, Medical Education and Communication Companies) private per programmare incontri, preparare materiale d'insegnamento e procurare oratori. Stranamente, l'ACCME ha accreditato circa un centinaio di queste nuove società in grado di offrire esse stesse programmi di formazione medica permanente, anche se si tratta di società for-profit assunte dalle case farmaceutiche. Così ci troviamo delle società che lavorano per le big pharma che dovrebbero fornire un'istruzione imparziale sui farmaci dei loro clienti. Sono in molti a far finta di non vedere questo evidente conflitto d'interessi. Ma il modo in cui le MECC si promuovono presso le case farmaceutiche chiarisce già come stanno davvero le cose. Una di queste presentava i propri servizi osservando: «La formazione medica è uno strumento potente che può portare il vostro messaggio a un pubblico chiave, e spingere questo pubblico a intraprendere azioni favorevoli al vostro prodotto».³ In altre parole, assumeteci, e convinceremo i medici a prescrivere i vostri farmaci. Alcune MECC sono addirittura di proprietà di grandi agenzie pubblicitarie, rendendo la connessione tra la formazione medica permanente e il marketing dei farmaci ancora più palese.

Ora, per quale ragione le MECC, che sono pagate dalle case farmaceutiche, dovrebbero essere accreditate dall'ACCME? Be', la risposta potrebbe avere in qualche modo a che fare con la costituzione della Task Force on Industry-Professional Collaboration in Continuing Medical Education che venne creata per aiutare l'ACCME a formulare politiche sul conflitto d'interessi. Circa la metà dei membri della task force sono rappresentanti di istituzioni formative e di

organizzazioni professionali, ma l'altra metà proviene dall'industria farmaceutica o dalle stesse MECC. Così non dovrebbe stupire che l'ACCME ha accreditato non soltanto le MECC, ma persino una delle più grandi case farmaceutiche, la Eli Lilly. La task force evidentemente non prese mai nemmeno in considerazione di richiedere che le case farmaceutiche non avessero alcun ruolo nella preparazione o presentazione dei programmi formativi.

Bisogna davvero sapersi arrampicare sugli specchi per fare credere che la formazione medica permanente non sia influenzata dalle aziende farmaceutiche sponsor. Per esempio, il sostegno da parte dell'industria farmaceutica è quasi sempre definito come «una libera sovvenzione alla formazione», il che implica che le case farmaceutiche non influenzano il contenuto dei programmi. E agli oratori, che spesso sono consulenti pagati dalle aziende, in genere viene richiesto di dichiarare i loro legami finanziari, come se questo rendesse accettabile il fatto di averli. Ma le case farmaceutiche o i loro agenti, le MECC, spesso indicano l'argomento e l'oratore e mettono a punto i grafici e altri materiali di insegnamento. Il fatto che le scuole di medicina e gli ospedali abbiano l'ultima parola non muta la sostanza delle cose: se vogliono continuare a ricevere i finanziamenti, devono prendere accordi con gli sponsor. La formazione medica permanente dà alle case farmaceutiche un'opportunità senza precedenti di influenzare le abitudini di prescrizione dei medici e il metodo pare funzionare. È stato dimostrato che dopo questi incontri i medici prescrivono più farmaci prodotti dagli sponsor. Se così non fosse, l'industria non spenderebbe quelle enormi somme di denaro su programmi simili. D'altronde il detto «Chi paga il pifferaio sceglie la musica» risulta valido, qualunque sforzo faccia per fare apparire le cose in modo diverso.

Corrompere i medici o allevare i consulenti?

Le case farmaceutiche sono estremamente generose con i medici nelle loro attività «formative». Si dice spesso che la formazione procede nelle due direzioni: le aziende forniscono informazioni ai medici e i medici restituiscono informazioni alle aziende. Ma il denaro va in una

direzione sola: dall'industria ai medici. Questi ultimi sono invitati a cena in ristoranti costosi o a meeting in località lussuose in qualità di «consulenti» o «consiglieri», in cui ascoltano gli oratori e rispondono facendo qualche apprezzamento sui farmaci dell'azienda o dicendo ciò che pensano rispetto a una nuova campagna pubblicitaria. Ciò permette alle case farmaceutiche di pagare i medici solo per la loro presenza. Come dichiarò un medico al *Boston Globe*: «Una volta le aziende lo chiamavano invito a cena. Oggi la chiamano consulenza»."

I partecipanti possono anche ricevere l'addestramento necessario per entrare negli *speakers bureaus* e diventare così complici dell'azienda.⁵ Il lavoro nel caso dei meeting non è troppo oneroso. Le conferenze in genere occupano giusto un paio d'ore la mattina, poi resta un sacco di tempo per giocare a golf o sciare nel pomeriggio, e per cene eleganti e intrattenimenti vari la sera. Chiamando tutto ciò formazione o consulenza o ricerca di mercato o una qualche combinazione delle tre, ma *non marketing*, le società non hanno bisogno di preoccuparsi delle leggi anticorruzione. Ma i medici non sono per questo meno grati alle aziende così prodighe di attenzioni e tanto sono immuni alla buona parlantina degli imbonitori. È stato stimato che nel 2000 l'industria ospitò oltre trecentomila eventi pseudoformativi, un quarto circa dei quali offrì crediti per la formazione medica permanente.⁶

Le case farmaceutiche prestano particolare attenzione al corteggiamento dei cosiddetti leader di pensiero. Si tratta di esperti di primo piano, in genere delle facoltà di medicina e delle cliniche universitarie, che scrivono saggi, collaborano alla stesura di libri di testo e tengono discorsi ai convegni di medicina, tutte attività che hanno un'influenza rilevante sull'utilizzo dei farmaci nei rispettivi campi. I leader di pensiero esercitano un'influenza molto ampia. Le società ricorrono di favori speciali questi medici, offrendo loro onorari in veste di consulenti e oratori, e spesso li pagano per partecipare a congressi in località esclusive, apparentemente per avvalersi dei loro consigli. In molte specialità mediche dove si fa un ricorso intenso ai farmaci, è virtualmente impossibile trovare un esperto che non riceva pagamenti dall'una o dall'altra azienda farmaceutica. Come ho già avuto modo di dire nel capitolo 7, le case farmaceutiche influenzano i medici con lusinghe, cibo e amicizia. Nel caso dei leader di pensiero, la lusinga è la chiave. L'esperienza che possiedono, vie-

ne loro detto, ha un valore incommensurabile nell'aiutare le aziende a sviluppare nuovi farmaci. Ma in realtà, i leader di pensiero sono di solito clinici, che studiano i farmaci dopo che sono stati sviluppati. Quello che è davvero prezioso per le case farmaceutiche è la loro capacità di influenzare un gran numero di altri medici.

Nel capitolo 6 ho ricordato che il direttore del dipartimento di psichiatria alla Brown University guadagnò in un anno oltre 500 000 dollari offrendo consulenze alle aziende farmaceutiche che producevano antidepressivi. Quando il *New England Journal of Medicine*, sotto la mia direzione, pubblicò uno studio suo e dei suoi colleghi su un agente antidepressivo, non ci fu spazio sufficiente per pubblicare l'elenco dei possibili conflitti d'interesse degli autori. La lista completa venne pubblicata sul sito web. In una nota a piè di pagina scrissi: «La nostra politica richiede agli autori degli "Articoli Originali" di rivelare tutti i legami finanziari con le aziende che fabbricano i prodotti sotto studio o i prodotti concorrenti. In questo caso, il grande numero di autori e le loro variegata ed estese relazioni finanziarie con aziende di primaria importanza hanno reso impossibile la pubblicazione in questa sede di una lista dettagliata. I lettori dovrebbero sapere, tuttavia, che tutti, eccetto uno (B.A.), i dodici autori hanno avuto legami di tipo finanziario con la Bristol-MyersSquibb – che è anche sponsor dello studio – e, nella maggior parte dei casi, con molte altre aziende che producono agenti farmaceutici psicoattivi. Questi legami includono consulenze, introiti da sovvenzioni a ricerche e onorari, e partecipazione a consigli consultivi». Scrissi anche un editoriale di accompagnamento, intitolato «La medicina universitaria è in vendita?», nel quale esprimevo la mia preoccupazione riguardo alla commistione di interessi commerciali e accademici. Come risposta alla mia domanda retorica, un lettore inviò una lettera al direttore in cui ironizzava: «La medicina universitaria è in vendita? No. L'attuale proprietario ne è davvero contento».⁸

I convegni professionali

I convegni delle associazioni professionali, come l'American College of Cardiology o l'American Society of Hematology, sono oggi in par-

te sovvenzionati dalle case farmaceutiche. È qui che ha luogo in larga misura la formazione dei medici. Ai convegni annuali, a cui possono partecipare migliaia di medici, le aziende farmaceutiche presentano i loro simposi satellite, offrendo pranzi e cene. Alcuni anni fa, partecipai a uno di questi simposi. Si svolse nel corso di un pranzo da quattro portate in un albergo nei pressi del convegno principale, ed erano presenti all'incirca duecento medici. L'argomento era l'osteoporosi, il processo di indebolimento delle ossa. All'inizio ero all'oscuro di quale fosse, tra i tanti, il farmaco per trattare l'osteoporosi prodotto dallo sponsor, ma mi ci volle poco per intuirlo. Diapositiva dopo diapositiva, era il prodotto in cima alla lista dei farmaci da valutare, anche se si tratta probabilmente del meno efficace. E per la maggior parte degli ipotetici pazienti presi in considerazione, c'era una qualche ragione per non somministrare loro uno dei farmaci più efficaci. Di un paziente, per esempio, si diceva che oltre all'osteoporosi aveva un'ulcera. Quella sarebbe stata una ragione per non utilizzare il trattamento più efficace, ma si sarebbe trattato di una situazione insolita. In breve, tutto il simposio si rivelò incline a promuovere un trattamento di terza scelta. Il relatore principale era un illustre endocrinologo di un'importante scuola di medicina. Più tardi mi confidò che l'azienda aveva dato una sovvenzione di 10000 dollari al suo dipartimento e gli aveva pagato le spese e un onorario. L'azienda gli aveva anche preparato le diapositive.

Molti grandi convegni professionali assomigliano a dei bazar, dominati da vistose esposizioni dell'azienda farmaceutica e da amichevoli rappresentanti che non vedono l'ora di offrire regali ai medici mentre questi illustrano le qualità dei loro farmaci. I medici girovagano per gli ampi corridoi dell'esposizione trascinandosi dietro borse di tela con i loghi delle aziende stracolme di doni, sgranocchiando cibo e godendosi ogni genere di servizi gratuiti, come un esame del colesterolo o un po' di pratica sul campo da golf. Invece di essere improntata a un austero professionismo, l'atmosfera di questi convegni ricorda le fiere pullulanti di imbonitori.

In un brillante articolo sull'argomento, una giornalista del *Boston Globe* descrisse il suo incontro con una psichiatra all'annuale convegno dell'American Psychiatric Association (APA):

Ivonne Munez Velazquez, una psichiatra messicana, rovistava nella sua borsa di regali come un bambino a Halloween. Come ricompensa per la sua partecipazione all'annuale convegno dell'APA, aveva ricevuto un piccolo orologio a forma di uovo dai produttori dell'antidepressivo Prozac, un thermos elegante da quelli del Paxil, anche questo un antidepressivo, e un porta biglietti da visita in argento lavorato gentilmente offerto dal Depakote, un anticonvulsivo [spesso prescritto *off-label* per una varietà di disordini psichiatrici]. Aveva un delizioso porta cd portatile omaggio del Risperdol [*sic*], un antipsicotico, un porta passaporto che arrivava dal Celexa, un antipsicotico [in realtà, un antidepressivo], un eccezionale fermacarte verde, gentile omaggio del Remeron, un antidepressivo, e un tagliacarte, in rappresentanza di un farmaco di cui non ricordava il nome. Per quel fine settimana, tuttavia, la fedeltà di Ivonne Munez Velazquez andava alla Pfizer, che le aveva pagato il volo da Città del Messico (insieme a trenta suoi colleghi e al nipote diciottenne) e li aveva alloggiati tutti in alberghi che si trovavano nelle vicinanze del convegno. Quella sera, sempre grazie alla Pfizer, avrebbe partecipato a un banchetto scintillante alla Philadelphia Academy of Fine Arts.⁹

(Le nuove linee guida della PhRMA dovrebbero proibire tutto ciò, ma sono facoltative, e anche se seguite, probabilmente potrebbero essere eluse definendo Ivonne una consulente.)

Le quote per aderire all'APA stanno calando. E sarebbe un bene. Secondo il *Boston Globe*, le case farmaceutiche spendevano tra i 200 000 e i 400 000 dollari (più 60 000 dollari di pagamento diretto all'associazione) per ognuno degli oltre cinquanta «simposi sponsorizzati dall'industria». Senza il denaro dell'azienda farmaceutica, dicevano i funzionari, il convegno annuale avrebbe perso, insieme ai suoi comfort, i benefici formativi. «Quanto sareste disposti a pagare per questo, se non accettassimo il denaro dell'azienda farmaceutica?» chiedeva Anand Pandya, un funzionario dell'APA. «Sareste disposti a pagare 3000 dollari?» (Le quote ammontano oggi a 540 dollari.) Questa è un'ottima domanda. Quanto *valgono* questi convegni? E quanti «comfort» sono necessari? Forse i membri dovrebbero pagare esattamente quello che i convegni valgono per loro. I convegni a quel punto potrebbero assumere un tono più serio e dimen-

sioni più modeste. Consentendo alle case farmaceutiche di pagare il conto per convegni carnevaleschi, i medici in realtà stanno trasferendo i costi sulle persone che acquistano farmaci prescritti.

Fingere che le case farmaceutiche facciano formazione

Perché i medici fingono di credere che le case farmaceutiche siano interessate alla formazione? (È possibile che alcuni di loro lo credano veramente.) La risposta è: perché conviene. Le quote associative sarebbero molto più alte se le società professionali non fossero sostenute dall'industria. I medici dovrebbero anche pagare per la loro formazione medica permanente. Inoltre, perderebbero i viaggi, i divertimenti e gli altri emolumenti che molti di loro considerano ormai dei diritti acquisiti della professione. Molti medici si mostrano indignati di fronte all'insinuazione che potrebbero essere condizionati dalla generosità dell'industria. Ma per quale altra ragione le case farmaceutiche investirebbero tanto denaro su di loro? Come disse Stephen Goldfinger, presidente del Committee on Commercial Support dell'APA: «Le case farmaceutiche sono un gruppo ammorale, non un'associazione benefica. Dunque è altamente improbabile che offrano grosse somme di denaro senza chiedere nulla in cambio. Quando ti metti a ballare con il diavolo, non puoi essere sempre tu a condurre le danze».¹⁰

Le big pharma, da parte loro, insistono che si tratta di una missione educativa che può essere separata dai loro interessi commerciali. Il Code on Interactions with Healthcare Professionals messo a punto dalla PhRMA nel 2002 comincia con l'affermazione che i «rapporti con i professionisti della salute... dovrebbero essere diretti a informare i professionisti della salute sui prodotti, fornire informazioni scientifiche e formative e sostenere la ricerca medica e scientifica». In altre parole, le big pharma insistono di essere nel business della formazione. Quindi prosegue raccomandando alle società di non elargire pagamenti o doni ai medici a meno che abbiano uno scopo educativo o di ricerca. (Non viene comunque mai spiegato in che modo i regali potrebbero tornare utili alla ricerca.) A scampo di possibili equivoci, il codice presenta una serie di scenari ipotetici. Ecco qui un paio:

Domanda: La Società A invita trecento medici/consulenti a un programma di speaker-training della durata di due giorni e una notte in un golf club locale. Tutti gli intervenuti ricevono un compenso per la loro partecipazione e un rimborso spese... Le sedute di training occupano entrambe le giornate, e la società offre alcune ore dedicate al golf e alle pause pranzo. Questo programma è conforme al codice?

Risposta: Questa soluzione appare rispondente ai criteri del codice... [Le mogli, aggiunge, dovrebbero pagare la propria quota.]

Domanda: La Società A impegna un gruppetto di quindici medici esperti di fama internazionale in un'area terapeutica rilevante per i prodotti della Società A perché diano consigli su questioni generali di medicina e commerciali, e traccino le linee guida per lo sviluppo del prodotto e i programmi di ricerca per i farmaci interessati. Questi medici ricevono compensi elevati, corrispondenti tuttavia a quelli normalmente pagati ai leader di pensiero in questa area terapeutica. In genere s'incontrano una o due volte l'anno in località di villeggiatura per discutere dei dati di prodotto più recenti, dei programmi di ricerca e dei piani della società per il/i prodotto/i. Tutto ciò è conforme al codice? Se lo è, è appropriato pagare anche per la partecipazione della moglie del professionista della salute?

Risposta: Questa soluzione appare rispondente ai criteri del codice... Non sarebbe appropriato pagare le spese della moglie del consulente.

Grazie a questi esempi potete comprendere come chiamare il marketing «formazione» e i medici «consulenti» permetta alle case farmaceutiche di eludere le leggi anticorruzione. Possono preparare tutti i progetti inutili che desiderano.

Anche il governo sembra disposto ad accettare che le case farmaceutiche si travestano da educatori. Nelle sue linee guida del 2003 l'ispettorato generale del ministero della Sanità metteva in guardia dall'offrire incentivi per spingere i professionisti della salute a prescrivere, raccomandare o acquistare farmaci o strumenti particolari. Ma aggiungeva: «In assenza di circostanze particolari, le sovvenzioni o il sostegno alle attività educative finanziate o organizzate dalle associazioni mediche professionali sollevano rischi minimi di frode o abuso, purché la sovvenzione o il sostegno non siano limitati o condizionati al contenuto o alle facoltà».¹² «La principale preoccupa-

zione dell'ispettorato generale del ministero della Sanità riguardo a questi finanziamenti» secondo il suo senior counsel «è che non vengono usati per mascherare retribuzioni improprie a medici o altri che possono trovarsi nella posizione di generare business.»¹³

Per erigere un muro divisorio tra gli incentivi illegali e la formazione, l'ispettorato generale consigliava le aziende farmaceutiche di «separare le loro funzioni di assegnazione delle sovvenzioni da quelle di vendita e marketing». La premessa sospetta che le case farmaceutiche possano essere impegnate contemporaneamente nella duplice funzione di formazione e promozione non veniva presa in considerazione. Ma non è davvero possibile per le aziende promuovere i loro farmaci, che significa sottolineare soltanto i loro effetti positivi, e allo stesso tempo fornire informazioni imparziali, alcune delle quali potrebbero essere negative. Ancora meno plausibile è l'idea che «separando» queste attività, diciamo, staccandole fisicamente l'una dall'altra invece di lasciarle nel medesimo ufficio o creando due divisioni, sia possibile cancellare in qualche modo la realtà che esse sono parte della stessa azienda e hanno il comune obiettivo di vendere farmaci.

Educare i consumatori

Le case farmaceutiche affermano di essere impegnate anche a «educare» i consumatori. Nel 2002 General Electric, con il sostegno delle big pharma, lanciò The Patient Channel, che trasmette programmi di medicina intervallati da spot sui farmaci diretti ai pazienti negli ospedali e nelle sale di attesa di tutto il paese. Nel giro di un anno, almeno ottocento ospedali trasmettevano il canale ventiquattr'ore su ventiquattro, sette giorni alla settimana. Finanziato completamente dai suoi inserzionisti, The Patient Channel all'ospedale non costava niente. I pazienti potevano scegliere tra vari segmenti della durata di mezz'ora, come «L'affaticamento da tumore» o «Respirare liberamente: allergie e asma». Agli ospedali l'iniziativa piacque, perché fu loro detto che i programmi rispondevano al requisito di accreditamento di informare i pazienti riguardo alle loro malattie. Ma la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, l'organismo di accreditamento, espresse un parere contrario. In una lettera inviata nel 2003 al-

la General Electric, il presidente della commissione sottolineò che gli ospedali dovrebbero fornire una istruzione specifica alle necessità di un determinato paziente, non un programma televisivo.

La lettera aggiungeva l'osservazione che «lo spettatore non è avvertito con sufficiente chiarezza del passaggio dalla programmazione educativa a quella promozionale». Al pari dell'ispettorato del dipartimento della Sanità, anche la commissione di accreditamento sembrava approvare il concetto secondo cui le case farmaceutiche possono promuovere ed educare, solo che devono essere più chiare quando fanno l'una o l'altra cosa: hanno bisogno di un muro divisorio. Ma in realtà, non può esserci alcun muro, perché le case farmaceutiche non sono effettivamente nel business della formazione. (In caso contrario, *venderebbero* i loro programmi educativi, invece di regalarli o pagare la gente perché li accetti.) Il problema del separare la programmazione educativa da quella di marketing sta nel fatto che in realtà è *tutto* marketing. Il direttore marketing di The Patient Channel, Kelly Peterson, andava molto più vicina al punto della questione ancorché sollecitava la pubblicità delle aziende farmaceutiche affermando che avrebbe consentito alle stesse aziende «di associare direttamente i loro prodotti a una particolare condizione in un ambiente ospedaliero». Ci potete scommettere. Avrebbe consegnato consumatori vulnerabili e in stato detentivo direttamente sulla porta delle case farmaceutiche o, più precisamente, avrebbe portato da loro le case farmaceutiche."

Un'altra forma di marketing mascherata come educazione è quella della sponsorizzazione dei gruppi di sostegno dei pazienti. Molti di questi gruppi sono semplicemente delle coperture per le case farmaceutiche. La gente che soffre di una determinata malattia crede di avere trovato una rete di sostegno impegnata a espandere la consapevolezza della malattia, ma in realtà è solo un modo per le case farmaceutiche di promuovere i loro farmaci. Alcune persone non si rendono nemmeno conto che dietro i loro gruppi di sostegno c'è un'azienda farmaceutica; altre sono convinte che le aziende vogliano soltanto dare il loro contributo nell'educazione della gente.

Prendiamo il caso dei gruppi di sostegno ai malati di epatite C. Sembrano un movimento di base impegnato ad attirare l'attenzione sui pericoli di un'infezione al fegato chiamata epatite C, che colpisce qualcosa come 4 milioni di americani. Ma di fatto, secondo il

Washington Post, il movimento venne avviato dalla Schering-Plough, che produce il Rebetron, il primo trattamento contro l'epatite C. Il Rebetron costa 18 000 dollari all'anno. I gruppi di sostegno dovrebbero far aumentare le vendite diffondendo la conoscenza della malattia ed esercitando pressioni sulle assicurazioni perché coprano i trattamenti necessari. Questa potrebbe anche essere una buona cosa, ma l'azienda a quanto pare si adoperò per tenere nascosta la sua sponsorizzazione. Come fa rilevare Thomas Murray, presidente dell'Hastings Center (un istituto di ricerca bioetico): «Il fatto che un'azienda crei delle entità e poi cerchi di farle passare come organizzazioni popolari spontanee e autentiche suscita perplessità a livello etico. Quello che mi preoccupa è la falsità».¹⁵

Una delle iniziative di marketing più equivocate è la campagna di Wyeth per «informare» gli studenti dei collegi sulla depressione. Quella che viene effettivamente lanciata sul mercato è la malattia stessa. Se si riesce a convincere gli studenti di soffrire di una depressione trattabile, vendere il farmaco Effexor dell'azienda è facile. A questo scopo, la Wyeth sponsorizza un forum di novanta minuti nei campus dei collegi chiamato *La depressione al college: mondo reale, vita reale, problemi reali*. Vi prendono parte medici, psicologi e Cara Kahn del reality show di MTV *Real World Chicago*, che prende l'Effexor. Nel 2002, quando la campagna venne lanciata, la Wyeth disse a Alex Beam del *Boston Globe* che quattro college avevano dato la loro disponibilità a ospitare il forum. Harvard declinò l'offerta. Il suo rettore, uno psichiatra che era stato in precedenza a capo del National Institute of Mental Health, disse a Beam: «Nel caso delle celebrità che prenderanno la parola, che di fatto vengono pagate dall'azienda, c'è il rischio di un'operazione di marketing quanto meno inappropriata». Per usare un eufemismo. Lo stesso Beam fu più diretto: «Milioni di studenti nei collegi stanno male, per le ragioni più diverse: sono lontani da casa, il college rappresenta un ambiente sconosciuto e talvolta minaccioso, la persona che amano li trascura. Ci siamo passati tutti. Hanno davvero bisogno di un Effexor da 120 dollari al mese che dia loro una mano in questi anni? Probabilmente no. Ma chi potrebbe essere più suggestionabile, o vulnerabile, di un ragazzo o di una ragazza nella fase di transizione all'età adulta?». ¹⁶ Be', forse un paziente sdraiato sul suo letto d'ospedale a guardare The Patient Channel.

Marketing mascherato da ricerca

Immaginate di essere una grande società farmaceutica. Producete un farmaco che viene approvato per un uso molto limitato, diciamo, per trattare una condizione che colpisce solo 250 000 persone. Come potreste trasformarlo in un blockbuster? Ci sono essenzialmente due modi. Il primo è di testarlo per altre condizioni in trial clinici. Se i trial dimostrassero che è sicuro ed efficace, potreste presentare domanda alla Food and Drug Administration per ottenere l'autorizzazione a commercializzarlo per usi aggiuntivi. Questo è ciò che fece, per esempio, la Bristol-Myers Squibb con il Taxol. Originariamente il farmaco era stato approvato per trattare il tumore delle ovaie, ma l'azienda avviò immediatamente dei trial addizionali per vedere se funzionava anche per il cancro al seno e quello ai polmoni, come in effetti si dimostrò. Questo contribuì a espandere enormemente il mercato.

In alternativa, potreste semplicemente commercializzare il farmaco per usi non approvati (*off-label*), anche se la cosa è illegale. Questo potreste farlo conducendo una «ricerca» che risponde a standard inferiori a quelli richiesti per l'approvazione della FDA, «educando» poi i medici su qualsivoglia risultato favorevole. In questo modo, potreste scansare la legge. Potreste dire di non averlo commercializzato per usi non approvati; sostenendo di essere semplicemente impegnati nella diffusione dei risultati della ricerca ai medici,

i quali possono legalmente prescrivere un farmaco per *qualsunque* uso. Ma si tratterebbe di una formazione fasulla su una ricerca fasulla. Sarebbe semplicemente marketing.

Il caso Neurontin

La Parke-Davis apparentemente scelse il secondo tipo di approccio con il suo farmaco per l'epilessia, il Neurontin. L'azienda era una divisione della Warner-Lambert, che nel 2000 venne inglobata dal gigante farmaceutico Pfizer. Nel 1996, David P. Franklin, un rappresentante della Parke-Davis (chiamato «relazione medica» per via della sua ulteriore preparazione tecnica), fece causa all'azienda accusandola di avere frodato Medicaid e altri programmi sanitari del governo. (Come delatore potrebbe avere diritto a una percentuale sulle ammende comminate.) Franklin possedeva migliaia di pagine di documenti interni. L'accusa che muoveva all'azienda era di avere messo a punto un grande piano illegale per promuovere il Neurontin per utilizzi *off-label*, principalmente pagando esperti accademici affinché apponessero i loro nomi su documenti di ricerca inconsistenti che avevano lo scopo di dimostrare che il farmaco funzionava per le altre condizioni non specificamente approvate.¹

Alla fine, i procuratori federali presentarono una memoria a sostegno di Franklin e awiarono indagini penali e civili per conto proprio. Azioni parallele furono intentate da quarantasette stati e dal Distretto di Columbia. I documenti processuali furono inizialmente secretati su richiesta dell'azienda, ma molti furono poi resi pubblici nel 2002 per rispondere alle domande dei media. Questi evidenziavano la presenza di un piano di dimensioni sconcertanti. Quanto raccontiamo è tratto dai resoconti fatti dai giornali sul reclamo di Franklin e dai dossier dell'azienda rilasciati dal tribunale.

Il Neurontin era stato approvato dalla FDA nel 1994 per un uso molto limitato: trattare l'epilessia in aggiunta ad altri farmaci solo quando questi non riuscivano a controllare le crisi. (Più tardi venne approvato anche per trattare l'herpes zoster.) In questi termini le possibilità di guadagno erano limitate e l'azienda voleva espandere il mercato del farmaco. Tuttavia mancavano i tempi tecnici per condurre

dei trial clinici appropriati che permettessero di ottenere l'autorizzazione della FDA per altri usi, perché il brevetto sarebbe dovuto scadere nel 1998 (in seguito venne esteso fino al 2000). Così l'azienda, a quanto pare, mise a punto un piano per fare in modo che i medici prescrivessero il Neurontin per usi non approvati, principalmente condizioni comuni ma vaghe, come ansia di varie forme, e anche come singolo trattamento dell'epilessia. Se la campagna avesse avuto successo, si sarebbero aperti grandi mercati.

La Parke-Davis sembra si riferisse al proprio piano come a una «strategia di pubblicazioni». Avrebbe finanziato una ricerca minima, preparato articoli di giornale basati su di essa e pagato ricercatori accademici per firmarli. Gli stessi studi erano così limitati o mal progettati che se ne potevano trarre poche conclusioni di una certa validità. Alcuni articoli non contenevano nessun dato nuovo, ma solo commenti favorevoli al Neurontin. Società di comunicazione e formazione medica vennero assoldate per preparare gli articoli e trovare gli autori. Una di queste società, per esempio, avrebbe dovuto ricevere 12 000 dollari per ciascuno dei dodici articoli di giornale preparati.* A sua volta avrebbe pagato agli «autori» accademici 1000 dollari per firmarli. A quanto pare non fu sempre facile. In un rapporto sulla situazione alla Parke-Davis, la società di formazione si lamentava: «Autore interessato; problemi nei contatti telefonici». Poi in maiuscolo: «[LA NOSTRA SOCIETÀ] HA LA BOZZA PRONTA, ABBIAMO SOLO BISOGNO DI UN AUTORE».³

La seconda parte della strategia delle pubblicazioni era di diffondere gli articoli e le informazioni in essi contenute tra i medici praticanti, in modo da convincerli a iniziare a prescrivere il Neurontin per usi *off-label*. Non serve a niente creare articoli favorevoli se poi nessuno ne sente parlare. Le «relazioni mediche» della Parke-Davis, che pretendevano di avere più della semplice missione educativa dei comuni rappresentanti, visitavano gli ambulatori dei medici per fare domande sulla ricerca. Un manager dell'azienda si diceva fosse stato registrato da Franklin arringare le relazioni in quello che sembrava un raduno di tifosi prima della partita: «Quando usciamo di qui, gli facciamo il culo. Vogliamo vendere il Neurontin a qualunque costo, giusto?».⁴

La Parke-Davis sponsorizzava anche convegni di formazione e con-

ferenze in tutto il paese. A questi incontri, gli «autori» dei documenti e altri esperti descrivevano il successo del farmaco per usi *off-label*. Dozzine di medici furono presumibilmente pagati decine di migliaia di dollari ciascuno per parlare ad altri medici dell'utilizzo del Neurontin per più di una dozzina di usi non autorizzati. Ma non erano solo gli oratori a essere pagati, spesso anche i medici tra il pubblico ricevevano somme di denaro. Erano chiamati «consulenti», il che aveva l'effetto di eludere le leggi anticorruzione. I convegni di consulenza talvolta erano poco più che vacanze premio per quelli che si distinguevano nella prescrizione di Neurontin. L'azienda rintracciava le prescrizioni dei medici per vedere se quelle di Neurontin erano aumentate dopo i convegni o dopo che erano stati ingaggiati per parlare del farmaco. Secondo il *New York Times*, dopo le cene di lavoro, l'azienda rilevava un aumento del 70 per cento circa delle prescrizioni.⁵

Uno degli elementi di questa strategia uno-due ricerca-formazione è che gli oratori e il pubblico sono essenzialmente intercambiabili. Nella sostanza, devono essere tutti persuasi a prescrivere un farmaco per usi *off-label*; non importa molto chi sta tenendo il discorso e chi sta ascoltando. Come abbiamo appreso nell'ultimo capitolo, il problema è semplicemente quello di fare arrivare il messaggio ai leader di pensiero e ai potenziali alti prescrittori, mentre si aggirano le leggi anticorruzione e quelle contro la commercializzazione *off-label*.

In conseguenza a questi sforzi, il Neurontin diventò un blockbuster, con vendite pari a 2,7 miliardi di dollari nel 2003. Quell'anno circa l'80 per cento delle prescrizioni furono per usi non approvati: condizioni come disordine bipolare, disordine da stress post-traumatico, insonnia, sindrome delle gambe irrequiete, caldane, emicranie e mal di testa da tensione.⁶ In realtà, il Neurontin è diventato una sorta di ricostituente per malesseri cronici di quasi ogni genere, anche se non sembra esistere nessuna buona evidenza pubblicata che funzioni per la gran parte di queste condizioni. Nel maggio 2004, otto anni dopo l'esplosione del caso, la Pfizer venne giudicata colpevole di marketing illegale e accettò di pagare 430 milioni di dollari per far cadere le accuse penali e civili contro di lei. Mentre il delatore, Franklin, riceverà 27 milioni di dollari. Sembra tanti soldi, ma sono briciole se confrontati con i 2,7 miliardi di vendite di Neurontin.'

Trial clinici di Fase IV: veri e falsi

Il caso appena trattato può essere stato insolito nella portata e nel fatto che chi aveva scoperto le carte lo aveva portato in tribunale, ma io ho il forte sospetto che sia un modo abbastanza diffuso per fare business. Il denominatore comune è l'uso della debole ricerca clinica di Fase IV per gli scopi di marketing. Come ricorderete dal capitolo 2, dalla Fase I alla III i trial sono condotti per ottenere l'autorizzazione iniziale della FDA e devono soddisfare gli standard scientifici dell'agenzia. I trial di Fase IV, per contro, sono studi di farmaci già sul mercato, e molti di questi non devono soddisfare nessuno standard. Nel 2002 è stato stimato che gli studi di Fase IV, chiamati anche studi «postmarketing», corrispondevano ad almeno il 25 per cento di tutti i trial clinici e il loro numero cresce a un ritmo molto più elevato di quelli da Fase I a Fase III.⁸

Ci sono due ragioni che legittimano gli studi di Fase IV. La prima è verificare se un farmaco è efficace per un uso supplementare e, nel caso, ottenere l'approvazione della FDA alla sua commercializzazione, come nel caso del Taxol. Il percorso è analogo a quello seguito per ottenere l'approvazione in prima battuta, nel senso che la ricerca deve soddisfare gli stessi standard scientifici dei trial originali della Fase III. Ottenendo l'approvazione della FDA per nuovi usi, le aziende non solo espandono la dimensione di un mercato per il farmaco ma ottengono anche tre anni aggiuntivi di diritti esclusivi di commercializzazione.

La seconda ragione che legittima gli studi di Fase IV è la ricerca di effetti collaterali o altre proprietà del farmaco che nei primi trial clinici erano passati inosservati. Persino i trial più estesi e ben progettati della Fase III possono non rivelare effetti collaterali se questi sono molto rari o nessuno si preoccupa di cercarli. Possono anche non rilevare altri effetti che si manifestano solo in pazienti differenti da quelli studiati in precedenza. Quando il farmaco arriva sul mercato e viene usato largamente tra la popolazione, queste proprietà possono essere scoperte negli ampi studi di Fase IV.

Questo ultimo genere di studi è più importante oggi di quanto non lo fosse in passato, perché dieci anni fa in genere i farmaci venivano prima approvati in Europa. Ciò significa che gravi effetti collaterali potevano con buona probabilità manifestarsi lì, prima che un

farmaco venisse utilizzato negli Stati Uniti. Inoltre, un numero crescente di questi ottiene una revisione accelerata da parte della FDA, il che significa che arrivano sul mercato sulla base di un'evidenza minore. Di conseguenza, un farmaco può arrivare a essere usato largamente sulla base di una ricerca minima e nessuna sperimentazione in altri paesi.

Come condizione per un'approvazione accelerata, e talvolta persino con un'approvazione regolare, la FDA richiede alle aziende di condurre studi di Fase IV confermativi giusto per garantire che il nuovo farmaco sia sicuro. Di fatto, circa due terzi di tutte le nuove entità molecolari approvate nel 2000 avrebbero dovuto essere sottoposte a studi di Fase IV.⁹ Questi vengono chiamati *commitment studies*, studi di impegno, perché le aziende assumono un impegno verso di essi. Ma in realtà, non vogliono farli. Non hanno niente da guadagnarci, e tutto da perdere, se emerge un grave effetto collaterale. Così puntano i piedi. Nel 2003, solo metà di tutti i farmaci che avevano ottenuto un'approvazione accelerata erano stati indagati pienamente in studi di impegno. Thomas Fleming, biostatistico alla University of Washington e consigliere alla FDA, osservava: «Gli sponsor, soprattutto quelli dell'industria, sentono con urgenza la necessità di sviluppare un agente in modo tempestivo, ma quando l'agente è approvato, la motivazione quasi si rovescia: fino a quando non sarà dimostrato che qualcosa non funziona, il prodotto potrà rimanere sul mercato».¹⁰ Da un punto di vista teorico, se l'azienda si sottrae al proprio impegno, la FDA ha l'autorità di ritirare un farmaco dal mercato, ma non è mai successo.¹¹

Comunque, la maggioranza degli studi di Fase IV non rientra in nessuna di queste categorie. Il loro scopo non è quello di ottenere l'approvazione della FDA per un nuovo utilizzo, né di ottemperare a un impegno. Si tratta principalmente di semplici stratagemmi per incrementare le vendite, come nel caso del Neurontin.¹² I trial di Fase IV più comuni sono i cosiddetti studi di sorveglianza. In questo caso gli sponsor pagano i medici per selezionare qualche paziente che sta assumendo farmaci e rivolgergli qualche semplice domanda su come sta andando. Non c'è nessuna randomizzazione e nessun gruppo di comparazione, e in questo modo di solito è impossibile trarre una conclusione affidabile. La Center Watch, un'azienda che svolge le fun-

zioni di camera di compensazione per le informazioni sull'industria dei trial clinici, di recente ha pubblicato un articolo intitolato «Il mercato della Fase IV procede a gonfie vele». Nell'articolo veniva chiarito lo scopo degli studi di sorveglianza: «L'obiettivo primo di questo tipo di ricerca postmarketing è quello di fare familiarizzare medici e pazienti con i nuovi farmaci». E l'articolo proseguiva sottolineando che tale ricerca in realtà non influenza la scelta dei farmaci da parte dei medici e le raccomandazioni del prontuario.¹³ Quanti siano gli studi di Fase IV finanziati con la ricerca e lo sviluppo della casa farmaceutica e quanti invece con il marketing, è impossibile saperlo. Probabilmente contribuiscono entrambi.

Alcuni anni fa, un medico mi spedì un invito che aveva ricevuto a partecipare a uno studio sponsorizzato dalla Salix Pharmaceuticals. Nell'invito gli veniva chiesto di cominciare a somministrare a cinque pazienti con colite ulcerosa attiva il Colazal, farmaco prodotto dall'azienda. Dopo otto settimane, avrebbe dovuto compilare un modulo e restituirlo alla Salix, che gli avrebbe a quel punto pagato un «onorario» di 500 dollari. L'azienda avrebbe anche fornito dei campioni gratuiti per i pazienti, oltre a buoni per coprire parte dei costi del farmaco. Il questionario clinico da compilare era breve e semplice. In realtà, era così breve e semplice da non avere nessun valore scientifico reale. La prima domanda, per esempio, era: «Nel complesso, com'è stata la tua esperienza con il Colazal?». Per rispondere erano disponibili tre caselle: «estremamente piacevole», «piacevole», o «non piacevole». È difficile credere che fosse qualcosa di diverso da una scusa per pagare i medici affinché prescrivessero il Colazal. Ma come osservava la CenterWatch: «Gli sponsor talvolta sono costretti a semplificare i protocolli degli studi per andare incontro alle loro necessità di commercializzazione e di conseguenza a limitare la validità scientifica degli studi». Tutto pur di far prescrivere il vostro farmaco ai medici.

Uno «sweet spot»

Ricorderete che nel capitolo 2 ho citato la crescita di una grande industria che effettua i trial clinici per le case farmaceutiche. Questa è

formata principalmente da organizzazioni di ricerca a contratto, le CRO. Tali società conducono trial clinici per le case farmaceutiche, utilizzando reti di medici privati nei loro ambulatori. Si concentrano in particolare sugli studi di Fase IV. «Gli studi di Fase IV sono il segmento in crescita più rapida della spesa medica» scriveva la CenterWatch. «Questo *sweet spot*, questo punto ottimale nel mercato viene attivamente ricercato dalle CRO e offre un'opportunità unica per analisti clinici di esperienza che agiscono all'interno delle comunità.»¹⁴ È uno *sweet spot* anche per i medici, che in genere dedicano più tempo a lavorare per le CRO che a occuparsi dei pazienti. Adesso ci sono decine di migliaia di medici che svolgono questo lavoro: molti sono essenzialmente pagati per prescrivere un farmaco di una determinata azienda.

Fino a che la maggioranza degli studi di Fase IV non sarà sottoposta al controllo della FDA, potrà essere del tutto non regolamentata. Pochi di questi vengono pubblicati e, come tutti i trial sponsorizzati dall'industria, hanno poche probabilità di esserlo, a meno che non evidenzino qualcosa di positivo al farmaco sponsorizzato. Se vengono pubblicati, spesso è su riviste marginali, perché la qualità della ricerca è davvero bassa. La CenterWatch descriveva in questo modo gli studi di Fase IV: «Mentre le aziende in genere preferiscono [dalla Fase I alla III] che gli studi vengano condotti da analisti esperti, i programmi di Fase IV offrono agli sponsor l'occasione di iniziare e sviluppare rapporti strategici, soprattutto con i prescrittori più attivi».¹⁵ In altre parole, non si tratta di vera ricerca, dunque non preoccupatevi troppo della sua validità scientifica.

Alcune delle maggiori agenzie pubblicitarie del mondo sono entrate nella ricerca farmaceutica e nel business della formazione nell'interesse dei loro clienti nell'industria farmaceutica. Tra queste vi sono i tre giganti di Madison Avenue: Omnicom, WPP e Interpublic. Per fornire ai loro clienti servizi più integrati, hanno acquistato o investito in CRO e in società che si occupano di formazione e comunicazione medica (MECC, Medical Education and Communication Companies). Omnicom, per esempio, possiede una quota di SCIREX, una CRO. Questa relazione permette a coloro che si occupano del marketing di dirigere la ricerca verso quei farmaci che ritengono avere le migliori prospettive di vendita. Un dirigente dell'agenzia pubbli-

citaria commentò che si stava avvicinando «sempre di più alla provetta». Omnicom ha una partecipazione anche in Proworx, una MECC accusata di avere scritto gli articoli del caso Neurontin.¹⁶

L'agenzia APP possiede Intramed, un'altra MECC impegnata nella stesura di articoli. Il *New York Times* ottenne la trascrizione di una teleconferenza nella quale un vicepresidente di Intramed sembra essersi rivolto ai medici con queste parole: «Ci piacerebbe aiutarvi a buttare giù questo manoscritto e poi sottoporvelo per la vostra... la vostra revisione e approvazione». Secondo il resoconto, al telefono c'era anche un rappresentante di Novartis, cliente WPP. Quest'ultimo aggiunse che l'azienda voleva un articolo «veloce, che andasse subito al sodo». Uno dei medici rispose: «Credo che abbiano piuttosto chiaro come volete che sia il prossimo testo». ¹⁷ Il fatto che queste grandi agenzie pubblicitarie fossero proprietarie o impiegassero società di formazione e ricerca è la dimostrazione lampante di quali fossero le gerarchie in questo business. «Ricerca clinica» e «formazione» sono solo strumenti di chi opera sul mercato.

Uno degli esempi più involuti di ricerca che almeno in parte asseconda gli scopi del marketing è la storia del farmaco Xigris della Eli Lilly.¹⁸ Nel 2001, lo Xigris venne approvato per il trattamento di gravi sepsi, infezioni ematiche che sono una causa comune di decesso nelle unità di cure intensive. La sua approvazione non era scontata. Nel trial clinico chiave presentato alla FDA, moriva il 25 per cento dei pazienti che assumevano lo Xigris, comparato al 31 per cento di quelli sottoposti a un trattamento standard. Non si tratta di una grande differenza, anche se dal punto di vista statistico è significativa. La commissione consultiva della FDA si divise in parti uguali sulla possibilità di dare il via libera all'approvazione, con alcuni che sostenevano la necessità di un trial ulteriore. La Lilly fissò il prezzo dello Xigris a 6800 dollari per trattamento e si aspettava che diventasse un blockbuster e irrobustisse le vendite dell'azienda che quell'anno avrebbero subito un contraccolpo dalla scadenza del brevetto del Prozac. Ma a causa dell'alto costo, molti ospedali decisero che non valeva la pena di adottare quel farmaco. Sarebbe stato più produttivo investire quel denaro in altri impieghi. Nella primavera del 2002, era chiaro che le vendite dello Xigris non stavano rispondendo alle attese.

Così la Lilly si rivolse a una nuova agenzia pubblicitaria, la Belsito & Co., per gestire la contabilità dello Xigris. L'agenzia lanciò una campagna che battezzò «Etica, urgenza e potenzialità». L'idea non era quella di condurre ulteriori ricerche sull'efficacia del farmaco, ma piuttosto di fare ricerche per verificare se era davvero il costo a determinare un uso tanto limitato del farmaco sui pazienti nelle unità di cure intensive. L'approccio poteva essere utilizzato per convincere la gente che era immorale *non* usare lo Xigris, perché equivaleva a razionare il trattamento salva-vita. A questo scopo, Lilly diede una sovvenzione di 1,8 milioni di dollari per uno studio dettagliato sul razionamento nelle unità di cure intensive. Il dottor Mitchell Levy, responsabile dell'unità di cure intensive al Rhode Island Hospital, che definì i dati di sostegno allo Xigris «dannatamente buoni», venne designato per guidare una commissione di venti persone chiamata Values, Ethics & Rationing in Critical Care Task Force. Tra gli altri membri vi sono eminenti studiosi di etica, direttori d'ospedale e specialisti delle unità di cure intensive di ogni angolo del paese.

La Lilly riuscì anche a ottenere un nuovo codice diagnostico federale per le sepsi gravi, in modo che fosse possibile tenere traccia dell'incidenza. In questo modo avrebbero avuto un'idea più precisa delle dimensioni del mercato potenziale e di come promuovere meglio lo Xigris. E, cosa più importante, riuscì ad accordarsi con i Centers for Medicare & Medicaid Services affinché rimborsassero metà del costo dello Xigris, fino a 3400 dollari a trattamento. Un accordo simile non si era mai sentito. Il modo standard in cui Medicare provvede a rimborsare gli ospedali è legato alle diagnosi: tanto per un attacco cardiaco, tanto per un colpo apoplettico, tanto per una polmonite e via di questo passo. Non paga per un farmaco specifico o un altro trattamento. Ciò che la Lilly riuscì a ottenere per lo Xigris è unico. Se la cosa vi meraviglia, sappiate che la Lilly dichiarò al *Wall Street Journal* di non avere alcuna intenzione di abbassare il prezzo del farmaco. E il margine di profitto? L'azienda non lo dice.

La storia dello Xigris dimostra come coprendo di denaro gli accademici sia possibile spostare l'attenzione dal punto in cui dovrebbe essere – in questo caso sul prezzo esorbitante di un farmaco di efficacia incerta – all'etica del razionamento. Un trial clinico di solito non è sufficiente per provare in via definitiva il beneficio. La FDA

chiese alla Lilly di condurre studi d'impegno di Fase IV per chiarire ulteriori rischi e benefici. Sarebbe certamente auspicabile una volontà da parte dell'azienda di effettuare questi studi com'era stato fatto per dimostrare il razionamento nelle unità di cure intensive, ma ho qualche dubbio.

Le conseguenze della mascherata

Questo capitolo e il precedente hanno affrontato la questione del marketing mascherato da formazione e ricerca, spesso accoppiate. Per cominciare, le ricerche false producono risposte altrettanto false alle questioni cliniche. In secondo luogo, la formazione falsa fa sì che i medici ne sentano parlare ovunque, così da potere scrivere milioni di prescrizioni basate su false informazioni. Bustarelle e tangenti servono talvolta a ungergli gli ingranaggi.

Be', potreste chiedervi, che cosa c'è che non va in tutto questo? Il processo è dichiaratamente ingannevole, ma se la conseguenza è che più persone ricevono farmaci prescritti, non si tratta di un beneficio finale? In fondo, tutto considerato i farmaci sono probabilmente utili, altrimenti la FDA non li avrebbe approvati e i medici non li prescriverebbero. Dovremmo prestare più attenzione al risultato e meno al processo?

Trovo difficile immaginare che un sistema tanto corrotto possa essere una buona cosa, o che possa valere le immense somme di denaro che spendiamo in esso. Ma oltre a ciò, dobbiamo domandarci se si tratta davvero di un beneficio finale per il pubblico assumere così tanti farmaci. Dal mio punto di vista, stiamo diventando una società eccessivamente medicalizzata. I medici sono stati istruiti fin troppo bene dall'industria farmaceutica e quello che hanno imparato è prendere il ricettario. A ciò aggiungete il fatto che la maggior parte dei medici si sentono pressati dalle richieste di pianificazione nell'erogazione dei servizi sanitari, e sono molto rapidi nel raggiungere quel ricettario. Anche i pazienti sono stati ben istruiti dalla pubblicità dell'industria farmaceutica. Hanno imparato che se non escano dallo studio del medico con una ricetta, il medico non sta facendo un buon lavoro. Il risultato è che troppe persone finiscono per

assumere farmaci quando potrebbero esserci modi migliori per affrontare i loro problemi.

Questa conclusione venne sottolineata da un ampio trial finanziato dal National Institutes of Health sui modi di prevenire il diabete in età adulta in individui ad alto rischio di contrarre la malattia.¹⁹ Un gruppo nel trial ricevette placebo, e il 29 per cento dei pazienti in quel gruppo sviluppò il diabete nell'arco di un periodo di tre anni. Il secondo gruppo ricevette un farmaco chiamato metformina (la forma generica del blockbuster della Bristol-Myers Squibb, Glucophage), e in qualche modo si comportò meglio: solo il 22 per cento sviluppò il diabete. Ma il terzo gruppo fece molto meglio degli altri due. I componenti furono costretti a seguire una dieta moderata e un programma di esercizio fisico, e solo il 14 per cento sviluppò il diabete. In altre parole, dieta ed esercizio fisico si rivelarono più efficaci del farmaco. Ma il ricorso a dieta ed esercizio fisico al posto di un farmaco, nella vita reale, è infrequente. Inondati come siamo tutti dalle promozioni di farmaci, sia i medici sia i pazienti, è molto più probabile che si rivolgano al Glucophage. Inoltre, gli assicuratori di solito non pagano programmi di dieta ed esercizio fisico.

Molto più grave è il fatto che molti di noi assumano più farmaci contemporaneamente, spesso cinque, magari dieci, o anche di più. Simile pratica è definita «polifarmacia» e comporta dei rischi reali. Il problema è che solo pochi farmaci hanno un unico effetto. Oltre a quello desiderato, ce ne sono altri. Alcuni hanno effetti collaterali che i medici conoscono, ma possono essercene anche altri di cui non siamo consapevoli. Quando vengono assunti contemporaneamente più farmaci, quegli altri effetti potrebbero aggiungersi. Potrebbe verificarsi anche un'interazione tra farmaci diversi, nella quale un farmaco blocca l'azione di un altro o ne ritarda il metabolismo così da aumentare la sua azione e i suoi effetti collaterali. Quando la funzione di un organo, per esempio il fegato o i reni, viene anche solo lievemente danneggiata, la probabilità di complicazioni derivanti da uno o più medicinali aumenta. E più farmaci si assumono, più crescono le probabilità che uno di essi interferisca con le funzioni normali di qualche organo.

Di recente, il *Boston Globe* ha pubblicato il racconto di una vicenda sulla polifarmacia.²⁰ Il caso trattato era quello di una donna di

cinquant'anni che stava assumendo diciotto farmaci prescritti a un costo di circa 16000 dollari l'anno. Quasi tutti erano costosi farmaci di marca. La loro funzione era di trattare una varietà di disturbi, inclusi diabete, depressione, ansia, allergie, emicranie e dolori (per i quali stava prendendo l'onnipresente Neurontin). Quattro dei farmaci curavano problemi psichiatrici: il Clonazepam l'ansia, il Lexapro la depressione, il Trileptal la depressione (non approvato per questo uso) e l'Elavil la depressione e l'insonnia. A quanto riferito, faceva fatica a muoversi e la sua compagna di stanza diceva che a volte aveva giramenti di testa o cadeva o non riusciva a stare in piedi. E non c'è da stupirsi! La maggior parte dei farmaci psichiatrici causa una certa sonnolenza, e così il Neurontin. Non faccio fatica a immaginare l'effetto prodotto da tutti quelli presi insieme. Sarebbe stato impossibile stabilire quali dei suoi disturbi fossero causati dalla malattia e quali dai farmaci. Ciò di cui aveva probabilmente bisogno si riassume nella seguente formula: meno farmaci e più attenzione medica. Specialisti con tanta esperienza alle spalle conoscono bene il fenomeno dell'eccesso di medicalizzazione e sovente cominciano a valutare un paziente che non sta migliorando assumendo più farmaci, eliminandone una parte o tutti. Spesso il paziente migliora.

Questo non contraddice il ruolo vitale nell'assistenza sanitaria dei buoni farmaci. Non c'è dubbio che tante persone vivono più a lungo e hanno una vita migliore grazie a essi. Come ho detto nel capitolo 6, abbiamo bisogno di questi farmaci. Ma dovrebbero essere prescritti con attenzione e soltanto in caso di necessità, e il giudizio dei medici sulle proprie prescrizioni dovrebbe essere basato sulla ricerca e sulla formazione vere, non sul marketing mascherato.

Giochi di brevetto: il monopolio si allunga

Nulla è altrettanto redditizio per le case farmaceutiche come allungare i diritti di monopolio sui loro blockbuster. A dispetto delle tante parole sulla libera impresa, la linfa vitale dell'industria farmaceutica è rappresentata dai monopoli assegnati dal governo, in forma di brevetti concessi dallo US Patent and Trademark Office (USPTO) e di diritti esclusivi di commercializzazione assegnati dalla Food and Drug Administration. Le due forme di esclusività, come spiegato nel capitolo 1, operano in qualche modo indipendentemente l'una dall'altra. Entrambe, in un arco temporale specificato, rendono illegale per la concorrenza la vendita dello stesso farmaco.' Estendere quel periodo privilegiato con ogni tipo di stratagemma è l'attività più innovativa delle big pharma e, per i farmaci blockbuster, certamente la più lucrosa.

Quando un'azienda perde i suoi diritti di esclusiva su un farmaco, la FDA permette a versioni generiche dello stesso di raggiungere il mercato. Da quel momento le vendite del farmaco di marca precipitano, in parte perché l'azienda quasi mai risponde alla concorrenza abbassando i prezzi. Quando sul mercato è presente solo un farmaco generico, è possibile che il suo prezzo non sia molto più basso di quello del farmaco di marca, perché i produttori di generici s'impegnano in un'operazione chiamata «prezzatura ombra», in base alla quale i prezzi vengono tenuti appena al di sotto di quelli di marca. Ma quando più generici entrano nel mercato, i prezzi scendono almeno del 20 per cento rispetto a quello del farmaco di marca.² Dal

momento che ai farmacisti è consentito sostituirlo con un generico, salvo diversa indicazione nella ricetta da parte del medico, la concorrenza in genere comporta la fine della corsa per il farmaco di marca. Per i produttori di blockbuster (lo ricordiamo, i farmaci che registrano vendite annuali superiori al miliardo di dollari) ciò significa una perdita di centinaia di milioni di dollari all'anno.

Risulta evidente quindi che tenere i generici fuori del mercato, anche solo per sei mesi, ha un elevato valore pecuniario, e i legali delle case farmaceutiche sono straordinariamente creativi nell'individuare i modi per farlo. «Ci sono da dieci a venti tattiche che [le case farmaceutiche] usano per proteggere i loro prodotti» osservava Roger L. Williams, direttore di scienze farmaceutiche della FDA. L'analista di Borsa Hemant K. Shah spiegava: «La strategia antigenerici delle aziende farmaceutiche registra probabilmente il tasso di rendimento più alto di qualunque attività d'impresa in cui sono attualmente impegnate».³ (Da notare che non menzionava la ricerca e sviluppo o l'innovazione.) In breve, le legioni di avvocati che le aziende impiegano a questo scopo si ripagano ampiamente.

Come conquistare un monopolio

Per cominciare, diamo un'occhiata ai brevetti. Non ho intenzione, né avrei la possibilità, di trasformarvi in esperti delle leggi sui brevetti, ma un rapido ripasso vi aiuterà a capire meglio come ne abusano le società farmaceutiche. I brevetti furono previsti dall'Articolo 1, sezione 8, della Costituzione USA, che recita: «Il Congresso avrà facoltà [...] di promuovere il progresso della scienza e delle arti utili, garantendo per periodi limitati agli autori e agli inventori il diritto esclusivo sui loro scritti e sulle loro scoperte». Potete vedere che l'idea originale era quella di stimolare scoperte e invenzioni utili, così come quella di premiare gli inventori. Ma nel corso del tempo i brevetti sono stati sempre più considerati come un premio, anche quando in realtà ostacolano «il progresso della scienza e delle arti utili». I brevetti delle case farmaceutiche, in particolare, sono proprietà di valore immenso, ma anche se incoraggiano le aziende a portare farmaci sul mercato, hanno relativamente poco a che vedere con

lo stimolo all'innovazione che in genere, come abbiamo visto nel capitolo 4, si sviluppa fuori dell'industria. Le aziende casomai possono ottenere successivamente brevetti su nuovi usi dei farmaci innovativi che acquistano.

Esistono vari tipi di brevetti, ma quello che si applica ai farmaci vendibili dietro presentazione di ricetta ha una durata di vent'anni a partire dalla data di presentazione della domanda all'USPTO. Il brevetto può essere applicato a uno dei quattro possibili elementi di un farmaco: la sostanza stessa del farmaco; la modalità di assunzione; la formulazione; o il processo di produzione. I brevetti sulla sostanza del farmaco coprono semplicemente la composizione chimica dell'ingrediente attivo. I brevetti sulla modalità di assunzione coprono l'uso di un farmaco per trattare una condizione particolare, come un arresto cardiaco o la depressione. I brevetti sulla formulazione coprono la forma fisica di un farmaco, per esempio liquida o in capsula, e il metodo di somministrazione, per via orale, iniezione o altro. Infine i brevetti sul processo coprono i metodi di fabbricazione. Per essere brevettabile, l'«invenzione» deve essere «utile, originale e non ovvia». «Utile» originariamente significava ciò che sembra, ovvero, che aveva qualche beneficio pratico. «Originale» indicava che si diversificava in modo significativo dalle invenzioni precedenti. E con «non ovvia» si intendeva che non era semplicemente il passo successivo che qualunque persona bene informata nel campo avrebbe fatto, ma un salto concettuale."

Nel capitolo 1, ho indicato il 1980 come anno spartiacque per l'industria farmaceutica, quello a partire dal quale il business esplose. Tra i cambiamenti che si verificarono vi fu certamente un generale allentamento nel requisito che imponeva che le invenzioni brevettabili fossero utili, originali e non ovvie.⁵ Nel 1980 la Corte suprema USA abbassò gli standard di utilità affermando che le invenzioni non dovevano necessariamente avere implicazioni pratiche ma potevano essere anche solo utili per ulteriori ricerche (ciò sancì la brevettabilità dei geni). Nel 1982, venne creato un nuovo tribunale (chiamato Corte d'appello per il circuito federale) con il compito di esaminare i ricorsi in appello contro le decisioni contrarie alla concessione di brevetti. Questo si è mostrato in genere molto indulgente, soprattutto riguardo agli standard di non-ovvietà. Molti brevetti

vengono oggi assegnati per usi dei farmaci assolutamente nuovi: la Lilly, per esempio, ottenne un brevetto per usare il Prozac contro la depressione, poi un altro per usarlo contro l'obesità. Difficile definirlo un salto concettuale. Inoltre l'USPTO ha di fatto un incentivo ad accordare brevetti più che a negarli, perché ai suoi esaminatori sono riconosciuti dei bonus che in parte dipendono dal numero di brevetti analizzati. Poiché è più veloce concedere un brevetto piuttosto che negarlo, rischiando così di vedere la decisione appellata, la tendenza degli esaminatori è quella di concedere i brevetti. La conseguenza è che al giorno d'oggi si può brevettare quasi tutto, compresi nuovi usi, forme di dosaggio e combinazioni di vecchi farmaci, persino rivestimento e colore delle pillole.

L'esclusività conferita dalla FDA è diversa dai brevetti.⁶ Questa viene concessa nel momento in cui un farmaco riceve l'autorizzazione alla commercializzazione, il che in genere succede molto dopo l'ottenimento del brevetto primario. Essenzialmente, l'agenzia dice all'azienda: «Va bene, nei trial clinici avete dimostrato che il vostro farmaco è sicuro ed efficace, così potete commercializzarlo per un dato periodo di tempo, durante il quale noi non approveremo lo stesso farmaco fabbricato da altri». (Tecnicamente, a essere protetti sono i dati del test clinico, ma in termini pratici questo equivale all'esclusività per lo stesso farmaco.) In quel periodo di tempo, non ci può essere alcuna concorrenza da parte dei generici, anche se non è in vigore nessun brevetto. Gli standard della FDA che è necessario soddisfare per ottenere l'esclusività sono più rigidi di quelli richiesti dall'USPTO per i brevetti, dal momento che gli standard della FDA dipendono da sperimentazioni cliniche di esito favorevole. E il periodo di esclusività è più breve, in genere di cinque anni per le nuove entità molecolari, sette per i farmaci orfani (quelli con un'aspettativa di mercato inferiore alle 200 000 unità), e tre anni per cambiamenti su farmaci già presenti sul mercato.

Tuttavia, persino quando questo periodo è finito, all'agenzia non è consentito approvare un farmaco generico mentre è ancora in vigore un brevetto rilevante (il trucco, come vedremo tra poco, è decidere se è rilevante). Per questa ragione, le aziende dovrebbero elencare i brevetti rilevanti per la FDA in una pubblicazione nota come Orange Book (disponibile sul sito Internet della FDA). Questi non so-

no tutti brevetti sul farmaco, che potrebbero essere piuttosto numerosi. Sono soltanto i brevetti sulla sostanza stessa del farmaco approvata dalla FDA, sulla sua formulazione e il suo uso autorizzato. Di conseguenza, la concorrenza dei farmaci generici può essere tenuta a distanza sia con un brevetto rilevante, sia con un permesso di esclusività della FDA, o con entrambi.

Nel capitolo 5 ho dimostrato come i produttori di tre blockbuster – Prilosec, Claritin e Prozac – lanciarono farmaci virtualmente identici nel momento in cui si aspettava l'uscita sul mercato di generici. L'idea era quella di spostare i consumatori verso i nuovi farmaci. La AstraZeneca brevettò il Nexium, una forma di Prilosec, e ottenne così dalla FDA tre anni di esclusiva per questo. La Schering-Plough brevettò il Clarinex, che è ciò in cui si trasforma il Claritin una volta entrato nell'organismo, e per questo ottenne un'esclusiva di cinque anni. La Eli Lilly lanciò il Sarafem, che è semplicemente Prozac usato per la sindrome premestruale, e per questo ebbe tre anni di esclusiva. (La Eli Lilly brevettò anche il Prozac settimanale.) Quello che tuttavia non ho discusso è come queste stesse aziende stessero simultaneamente sfruttando l'Hatch-Waxman Act e l'estensione pediatrica per respingere la concorrenza dei generici. Passiamo ora a dare un'occhiata a questa strategia.

Prilosec

Il Prilosec, il farmaco per il bruciore di stomaco, una volta era il numero uno del mondo, con vendite annue pari a circa 6 miliardi di dollari. Brevettato da una società svedese che in seguito divenne parte del gigante farmaceutico inglese AstraZeneca, il Prilosec venne approvato dalla FDA nel 1989. Il brevetto principale avrebbe dovuto scadere nell'ottobre 2001, dopo un'estensione di sei mesi per un'analisi pediatrica. Ma l'azienda continuò a presentare altri brevetti, arrivando a elencarne undici nell'Orange Book ed estendendo così la protezione brevettuale fino al 2019 (anche se non vi era nessuna aspettativa realistica che questi brevetti successivi avrebbero retto la sfida). In più, per ciascuno di essi, l'azienda chiese sei mesi aggiuntivi per avere testato il farmaco sui bambini, anche se il bruciore di stomaco non è proprio uno dei primi problemi pediatrici.

Quando l'esclusiva del Prilosec si avvicinò alla scadenza, la AstraZeneca prese in mano la situazione. Fece causa a destra e a manca alle aziende produttrici di generici, accusandole di avere violato questi molteplici brevetti secondari. Per esempio, era riuscita a ottenere un brevetto sull'idea di combinare il Prilosec con gli antibiotici, sostenendo poi che un farmaco generico avrebbe violato il brevetto perché i medici potevano prescriverlo insieme agli antibiotici. Brevettò anche una sostanza che si produceva nell'organismo dopo l'ingestione del Prilosec (un metabolito) e sostenne che la gente avrebbe violato quel brevetto se avesse inghiottito un generico. (Da notare che il colpevole sarebbe stato lo sventurato consumatore, ma l'azienda produttrice di generici avrebbe avuto la colpa di contribuire alla violazione.) Tre aziende produttrici di generici vennero fermate perché un tribunale trovò che avevano violato il brevetto sul rivestimento della pastiglia del Prilosec. Di conseguenza, nessun farmaco generico poté entrare sul mercato nemmeno dopo la naturale scadenza dei diritti di commercializzazione esclusiva del Prilosec. L'amministratore delegato della AstraZeneca, Tom McKillop, era evidentemente compiaciuto, e non avrebbe potuto essere diversamente. Al *Financial Times* rilasciò la seguente dichiarazione: «La nostra strategia difensiva ci ha già regalato un'esclusiva più lunga nel corso degli ultimi mesi. E adesso è probabile che ci dia ancora altri mesi e forse persino qualcosa di più».⁸

Questo genere di assurdità non sono esclusiva della AstraZeneca, al contrario, sono abbastanza tipiche. Non c'è nulla di troppo ridicolo da portare in tribunale se contribuirà a estendere l'esclusiva. Purtroppo, è difficile apprezzarne il lato comico, dal momento che simili macchinazioni aggiungono miliardi di dollari al conto farmaceutico degli USA. Una versione generica del Prilosec arrivò sul mercato solo alla fine del 2002, e a quel punto, dato che godeva di un'esclusiva di sei mesi, il suo prezzo era alto quasi quanto quello del farmaco di marca. Chiaramente, la AstraZeneca non aveva giocato tutte le sue carte sul Nexium.

L'azienda aveva altri assi nella manica. Quando il filone stava per esaurirsi, presentò domanda alla FDA per convertire il Prilosec da farmaco prescritto a prodotto da banco (OTC, Over-The-Counter). Si trattò di una manovra davvero astuta. In base all'Hatch-Waxman

Act, se si cambia lo status di un farmaco da prescritto a OTC, correlando l'operazione con qualche minimo test, il cui scopo precipuo è di dimostrare che i consumatori sono in grado di comprendere le istruzioni per l'uso del farmaco, si possono ottenere tre anni aggiuntivi di esclusiva. Sulla base di tale legge arrivò sul mercato (in concorso con la Procter & Gamble) una versione OTC del Prilosec leggermente modificata. Altre formulazioni restavano disponibili mediante prescrizione. (La FDA non permette di vendere formulazioni identiche sia come prescrizioni sia al banco.) La conseguenza fu che la Astra-Zeneca conservò il proprio monopolio sul mercato delle prescrizioni con il Nexium, e con il Prilosec fece altrettanto su quello dei prodotti da banco.

Claritin

Vediamo ora come invece giocò la partita la Schering-Plough con il suo blockbuster Claritin, un antistaminico che si diceva causasse minor sonnolenza di farmaci da banco più economici come il Benadryl.⁹ Prima di perdere l'esclusiva, il Claritin costava tra gli 80 e i 100 dollari per una fornitura mensile, mentre il costo comparato del Benadryl si collocava intorno al 10 per cento di quella cifra. Al suo apogeo, aveva fatto registrare vendite annue per circa 2,7 miliardi di dollari. Il Claritin venne brevettato dalla Schering-Plough nel 1981, ma ottenne l'approvazione dalla FDA soltanto nel 1993, dopo una lunga controversia scientifica volta a stabilire se a causa del basso dosaggio necessario a prevenire la sonnolenza il farmaco fosse migliore di un placebo. Il brevetto di diciassette anni avrebbe dovuto scadere nel 1998, ma l'Hatch-Waxman Act aggiungeva due anni per compensare i tempi lunghi di approvazione, poi l'accordo internazionale per estendere la durata dei brevetti dei farmaci aggiunse altri ventidue mesi, e infine i test pediatrici ne garantirono altri sei. Queste tre estensioni in totale ampliarono la durata dell'esclusiva di quattro anni e quattro mesi, per un valore di vendite pari a svariati miliardi di dollari. A partire dal 1998, la Schering-Plough fece causa a otto aziende produttrici di generici colpevoli di avere infranto uno o più dei quattro brevetti del Claritin che aveva inserito nell'Orange Book.

A quanto riferito, i costi legali dell'azienda per ciascuna causa ammontarono a 5 milioni di dollari, una miseria in rapporto alla posta in gioco.

La Schering-Plough brevettò il metabolito attivo del Claritin e lanciò il Clarinex poco prima della scadenza dei diritti esclusivi di commercializzazione del Claritin alla fine del 2002. Ma questo lasciò aperto il problema di che cosa fare con il Claritin. Come la AstraZeneca, la Schering-Plough non era disposta a lasciar morire il suo blockbuster in una competizione contro i generici che avrebbe sicuramente perso. Inoltre, i farmaci generici potevano anche erodere le vendite del Clarinex (in primo luogo, i nomi sono troppo simili) su cui la Schering-Plough stava riversando le proprie speranze. Così nel 2002 fece qualcosa di simile a ciò che fece la AstraZeneca. Presentò domanda alla FDA per trasformare il Claritin da farmaco prescritto a prodotto OTC. Ma a differenza della AstraZeneca, spostò tutte le formulazioni del suo blockbuster verso lo status di OTC, non lasciando nulla di vendibile come farmaco prescritto. Dal momento che prescrizioni identiche non possono essere vendute sia come farmaci prescritti che come farmaci OTC, ciò impedì a qualunque azienda produttrice di generici di entrare nel mercato dei farmaci prescritti. Tuttavia, la Schering-Plough non ottenne i tre anni di esclusiva per i prodotti OTC, dovendo così far fronte alla concorrenza. E l'azienda ha avuto molto meno successo con il Clarinex di quanto ne abbia avuto la AstraZeneca con il Nexium.

Prozac

Mentre l'esclusiva del Prozac si avvicinava al suo termine, anche la Eli Lilly fece causa ai produttori generici che speravano di entrare nel mercato.¹⁰ Uno di essi, la Barr Pharmaceuticals, accusò la Eli Lilly di avere elencato nell'Orange Book essenzialmente brevetti duplicati. Nel 2000, la Corte d'appello del circuito federale gli diede ragione. Trovò che la Eli Lilly aveva «brevettato due volte» il Prozac e cambiato la data di scadenza dell'esclusiva dal febbraio 2001 al dicembre 2003. La Corte suprema USA respinse il ricorso in appello, ma la Eli Lilly utilizzò i test pediatrici per estendere il termine fino

all'agosto 2001. Forme generiche di Prozac si trovano oggi sul mercato, a prezzi molto più bassi. Anche l'uso è calato, mentre la gente risponde alla pubblicità di inibitori selettivi di marca (e più costosi) della recaptazione della serotonina come il Paxil e lo Zoloft. Tuttavia, nel giugno 1999, la Eli Lilly brevettò il Prozac settimanale, una nuova formulazione (la precedente versione viene assunta giornalmente). Questo venne approvato dalla FDA sei mesi prima della scadenza del brevetto del Prozac e ottenne diritti di marketing esclusivi fino al febbraio 2004.

Ma la mossa più ingegnosa per estendere la vita del Prozac fu la creazione del Sarafem: un farmaco identico in dose identica, ma color rosa e lavanda invece che verde, e assunto per una nuova indicazione. Nel 1990 il dottor Richard Wurtman, direttore del Clinical Research Center del MIT, e sua moglie, la dottoressa Judith Wurtman, idearono un metodo per usare il brevetto su inibitori selettivi della recaptazione della serotonina per il trattamento della sindrome premestruale. Secondo un servizio mandato in onda dalla CNN, i due tentarono di vendere la licenza per l'uso alla Eli Lilly, ma in quel momento l'azienda non era interessata." Così lo concessero in licenza alla Interneuron Pharmaceuticals, una piccola società di biotecnologie di cui Richard Wurtman era uno dei fondatori, che oggi si chiama Indevus Pharmaceuticals. Nel 1997, la Eli Lilly, trovandosi a fare i conti con la perdita imminente dell'esclusività del Prozac, cambiò idea. Decise allora di acquisire la licenza d'uso del Prozac per la sindrome premestruale da Interneuron; a quel che si dice per 2 milioni di dollari più una percentuale sulle vendite.

La Eli Lilly ribattezzò Sarafem il Prozac e ottenne l'approvazione della FDA per commercializzarlo per il trattamento del «disordine disforico premestruale», un esempio della nuova manovra da parte delle case farmaceutiche per promuovere le malattie per i farmaci, anziché il contrario. I Wurtman e il MIT ebbero una fetta delle royalty di Indevus. L'esclusiva per il Sarafem avrebbe dovuto durare fino al luglio 2003, ma la Eli Lilly ricevette un'estensione di sei mesi perché testò il farmaco sui bambini; una cosa che mi riesce difficile immaginare scientificamente illuminante, dal momento che queste «bambine» dovevano essere quasi adulte per sperimentare il disordine disforico premestruale. Il Sarafem venne venduto a un prez-

zo un po' più alto di quello del farmaco omologo commercializzato come Prozac. Oggi che il Prozac generico è disponibile sul mercato, il Sarafem costa circa tre volte di più: 5,70 dollari a pillola nel drugstore sotto casa mia nel 2004, contro i 2 dollari del generico. La Eli Lilly evidentemente conta sul proprio ufficio marketing per convincere i medici a prescrivere il farmaco di marca al posto della versione generica.

Paxil

Chi ha tratto i maggiori benefici in assoluto dall'Hatch-Waxman Act è la GlaxoSmithKline con il suo blockbuster Paxil,¹² un farmaco «me-too». Come il Prozac della Eli Lilly, è un inibitore selettivo della recaptazione della serotonina per trattare la depressione, oggi approvato anche per una varietà di altre condizioni come il «disordine di ansia sociale». Originariamente venne approvato dalla FDA nel 1992. Nel 1998, la Apotex segnalò la propria intenzione di produrne una versione generica. La GlaxoSmithKline le fece causa per violazione del suo unico brevetto elencato nell'Orange Book, e questa mossa fece scattare la prima sospensione di trenta mesi sulla Apotex. La GlaxoSmithKline cominciò allora a registrare nove nuovi brevetti nell'Orange Book. Trascorsi diciassette dei primi trenta mesi di sospensione, intentò quattro cause consecutive all'Apotex per avere violato altrettanti brevetti da poco inseriti nell'elenco. Queste cause civili generarono altre quattro proroghe di trenta mesi, che furono scaglionate, così che nel complesso la GlaxoSmithKline estese la sua esclusiva di oltre cinque anni, dal 1998 alla metà del 2003. Ciò rappresentò un guadagno di miliardi di dollari in termine di vendite per l'azienda. Resta da verificare se i brevetti aggiuntivi abbiano soddisfatto i criteri per essere elencati nell'Orange Book.

Reazioni

In un rapporto allarmante pubblicato nel luglio 2002, la Commissione federale per il commercio (FTC, Federal Trade Commission)

documentava le diffuse attività anticoncorrenziali all'interno dell'industria farmaceutica.¹³ E implicitamente rimproverava la FDA di non essere riuscita a fare rispettare le restrizioni legali che regolavano l'iscrizione dei brevetti nell'Orange Book. La FDA si è difesa affermando di non avere le risorse o l'esperienza (un'incredibile dichiarazione di modestia) per controllare gli elenchi nell'Orange Book, e di essere perciò obbligata a fidarsi della parola delle case farmaceutiche. La FTC era giustamente scettica riguardo a questo sistema, come lo sarebbe stato chiunque avesse avuto anche solo una vaga idea di come funziona questa industria. In breve, la FTC trovò la prova che l'Hatch-Waxman Act viene regolarmente sfruttato per prevenire la concorrenza dei farmaci generici, avviando azioni antitrust contro numerose società farmaceutiche che producono farmaci di marca e generici che hanno agito in collusione per tenere fuori dal mercato i farmaci generici. Essa censurò altresì l'uso di «petizioni dei cittadini» false allo scopo di rallentare l'approvazione di farmaci generici. Infine, propose modifiche dell'Hatch-Waxman Act destinate a porre un freno agli abusi, tra cui quella di imporre alle aziende farmaceutiche il limite di una proroga di trenta mesi per farmaco e proibire accordi tra aziende produttrici di farmaci di marca e generici per ritardare l'ingresso sul mercato di questi ultimi.

Il rapporto della FTC provocò una breve protesta pubblica e, nel 2002, i senatori Charles Schumer (democratico di New York) e John McCain (repubblicano dell'Arizona) presentarono un progetto di legge che incorporava le raccomandazioni della FTC per la riforma dell'Hatch-Waxman Act. Questa passò al Senato ma morì alla Camera e non è mai risuscitata. In seguito a pressioni, l'amministrazione Bush promulgò una sua regolamentazione che concedeva alle case farmaceutiche una sola sospensione di trenta mesi nell'eventualità di una causa legale nei confronti di società produttrici di generici. Tuttavia questa regolamentazione non chiarisce se la limitazione comporti una sospensione per farmaco, per azienda di generici o per brevetto, e sembra introdurre una grave lacuna non fissando alcuna limitazione di tempo alla possibilità di adire alle vie legali. Plausibilmente, un'azienda farmaceutica potrebbe aspettare fino all'approvazione di un generico e al suo arrivo sulle banchine di carico prima di dare inizio alla causa. I nuovi regolamenti espandono altresì la ti-

pologia dei brevetti che è possibile registrare nell'Orange Book e, a differenza della legge approvata al Senato, non permettono alle società produttrici di generici di opporsi a un inserimento in lista.¹⁴ Di fatto, numerosi osservatori considerano la mossa dell'amministrazione un modo per prevenire una riforma più significativa da parte del Congresso. Ma questo è un argomento per il prossimo capitolo, nel quale ci interrogheremo sui rapporti forse troppo amichevoli che intercorrono tra il governo USA e le case farmaceutiche.

L'influenza si compra... e l'industria sa come

La mano pesante delle big pharma si fa sentire a tutti i livelli del governo. Un esempio lampante di questa influenza è rappresentato dal benefit per i farmaci prescritti aggiunto a Medicare alla fine del 2003.' Ricorderete che in origine Medicare non rimborsava i farmaci prescritti ai pazienti perché quando il programma venne creato, nel 1965, un benefit del genere non era necessario. La gente allora non assumeva tanti farmaci, e quelli di cui aveva bisogno erano molto meno costosi. Ma oggi, i cittadini anziani spesso assumono cinque o sei farmaci al giorno, spendendo di tasca propria migliaia di dollari all'anno. Dal momento che gli anziani costituiscono un serbatoio di voti importante, entrambi i partiti politici espressero parere favorevole alla concessione di un benefit per i farmaci prima delle elezioni del 2004.

Sentite cosa fece il Congresso: approvò un progetto di legge che proibisce esplicitamente a Medicare di utilizzare il suo enorme potere d'acquisto per trattare e ottenere prezzi più bassi. Medicare non avrà voce in capitolo su quanto vengono pagate le case farmaceutiche e dovrà coprire tanto i costosi farmaci «me-too» quanto quelli con un rapporto costi-benefici migliore. Non è nemmeno permesso fissare la spesa al prezzo medio di vendita all'ingrosso, così come accade oggi allorché Medicare provvede ai rimborsi per i farmaci somministrati negli ospedali o negli ambulatori dei medici. Per eliminare ogni rischio che Medicare possa influenzare il prezzo dei farmaci, il benefit sarà amministrato non dallo stesso

Medicare, bensì da più aziende private con un potere contrattuale di gran lunga inferiore. Medicare sovvenzionerà queste aziende, ma non avrà alcun ruolo.

Una manna per le big pharma! Tutti gli altri grandi acquirenti, dal sistema Veterans Affairs a Aetna e General Motors, negoziano prezzi favorevoli. Medicare, sulla carta il maggiore acquirente in assoluto, no. Questa proibizione significa non solo che il mercato si espanderà, ma anche che non ci sarà un contenimento dei prezzi. Subito dopo l'approvazione della legge, i valori azionari delle grandi case farmaceutiche, dopo un lungo periodo di declino, fecero registrare un'impennata. Gli investitori avevano ricevuto buone notizie.

E gli anziani e il resto della popolazione? Molto meno buone. La legge originariamente prevedeva una spesa di 400 miliardi di dollari nell'arco di dieci anni, ovvero 40 miliardi di dollari all'anno, dei quali circa un quarto esplicitamente destinati a quelle che è difficile definire diversamente se non come mazzette: miliardi per impedire ai datori di lavoro di abbassare i benefit per i pensionati, miliardi agli assicuratori privati perché accettassero la copertura degli anziani, miliardi per incrementare le parcelle ai medici e i pagamenti agli ospedali di campagna affinché tenessero nei consigli l'American Medical Association e l'American Hospital Association e così via. Così i miliardi di dollari per pagare i farmaci erano scesi a 30 l'anno. Per quanto si sarebbe andati avanti? Non molto. In realtà, al tasso di aumento attuale, nel giro di un paio di anni, la spesa crescente per i farmaci li avrebbe cancellati. Inoltre, il benefit è così complicato e il piano della sua gestione tramite molteplici aziende private così scoraggiante che le spese generali consumeranno rapidamente buona parte di ciò che è rimasto.

Nel giro di poche settimane dall'approvazione della legge, la Casa Bianca innalzò il costo stimato a 530 miliardi di dollari. In seguito si venne a sapere che i Centers for Medicare & Medicaid Services avevano fissato il costo a 550 miliardi di dollari cinque mesi prima dell'approvazione della legge, lasciando ampio margine di tempo al Congresso per ripensarci. Tuttavia le cronache riferiscono che l'amministrazione nascose questa stima più realistica al Congresso fino all'approvazione decisiva della legge.²

Il fatto è che questo benefit rappresenterà un sollievo davvero minimo per gli anziani. Persino all'inizio, molti di essi pagheranno mensilmente in premi e franchigie più di quanto riceveranno. Mentre i costi saliranno (e non vi è dubbio che sarà così), il Congresso oppresso dai debiti cercherà di pagare il benefit riducendo all'osso il resto del programma Medicare. Gli anziani vedranno con tutta probabilità i loro premi mensili Part B (detratti dai loro assegni della previdenza sociale) aumentare, indipendentemente dalla presentazione o meno della domanda per il benefit sui farmaci. Franchigie e ticket aumenteranno. Ed è anche possibile che per pagare il benefit sui farmaci si renderà necessario tagliare altri servizi di Medicare. Ma ricordate, il Congresso accettò di rimandare l'implementazione del benefit fino al 2006, quando l'amministrazione Bush non dovrebbe più essere chiamata a rispondere delle conseguenze. Lasciamo allora che raccolgano quello che hanno seminato.

Tutto questo non vuol dire che non abbiamo bisogno di un benefit per i farmaci prescritti nell'ambito di Medicare. Al contrario. Ma questo dovrebbe essere amministrato attraverso lo stesso programma Medicare, che dovrebbe essere in condizione di negoziare i prezzi come qualunque altro grande acquirente. A tutti i cittadini anziani dovrebbe essere garantita la copertura completa per farmaci con un corretto rapporto costi-benefici. Medicare dovrebbe disporre di un formulario di questi farmaci, proprio come le grandi compagnie assicurative. In questo modo, un rimborso di Medicare per un farmaco prescritto costerebbe probabilmente meno di quanto viene pagato oggi ma garantirebbe una copertura migliore e più efficiente. Quasi tutto il denaro verrebbe allora destinato all'acquisto di farmaci invece che finire in manna per le industrie farmaceutiche e assicurative e per le aziende di gestione dei benefit farmaceutici (PBM, Pharmacy Benefit Management company, ne parleremo più approfonditamente nel capitolo successivo).

Ma se è così semplice, perché il Congresso non ci ha pensato? La risposta è che l'industria farmaceutica è talmente potente che i suoi interessi hanno la precedenza sui vostri. Questa ha di fatto assunto il governo perché eseguisse i suoi ordini. Secondo quanto dichiarato dal senatore Richard J. Durbin (democratico dell'Illinois): «La PhRMA, questa lobby, stringe nella sua morsa il Congresso».³ Si trat-

ta di un'accusa grave, ma i fatti la avvalorano. Le big pharma, semplicemente, non avrebbero permesso un rimborso sui farmaci da parte di Medicare che prevedesse trattative sui prezzi. Il Congresso ha preferito trasferire inutilmente miliardi di dollari extra dai contribuenti alle case farmaceutiche e alle aziende private che gestiscono il rimborso piuttosto che scontrarsi con le big pharma.

L'industria è in buoni rapporti sia con i repubblicani sia con i democratici, e con entrambi alla Casa Bianca e al Congresso. Ma la maggior parte delle sue attenzioni sono dedicate ai repubblicani, e viceversa. Il *New York Times* riportò che nel 1999, Jim Nicholson, l'allora presidente del Comitato nazionale repubblicano, scrisse a Charles A. Heimbold, allora amministratore delegato della Bristol-Myers Squibb: «Dobbiamo tenere aperte le linee di comunicazione se vogliamo continuare a far approvare una legislazione di cui beneficerà la vostra *industria*». ⁴ Questo vi fa capire in che mani si trovano i cittadini. Heimbold adesso fa l'ambasciatore in Svezia, e perché no? Stando a quel che si dice nella campagna elettorale del 2000 avrebbe versato oltre 200 000 dollari ai repubblicani e chiesto ad altri dirigenti della Bristol-Myers Squibb e alle loro consorti di versare mille dollari a testa per George W. Bush. Il totale raccolto dall'azienda per i repubblicani fu di 2 milioni di dollari. Le «linee di comunicazione», evidentemente, erano spalancate.

Che cosa occorre

Le big pharma fanno sentire la loro influenza attraverso numerose modalità ormai ben conosciute e altre di nuova generazione. Il lobbismo è vivo e vegeto, ma le big pharma lo impiegano in una dimensione nuova. Inoltre, le big pharma versano contributi in denaro per qualunque campagna politica abbia una qualche possibile incidenza sulle loro fortune. E di recente, per promuovere i propri interessi nel mondo dei media, l'industria ha investito risorse crescenti nella formazione e nel sostegno alle associazioni apparentemente «popolari». Guardiamo più da vicino questi metodi.

Lobbisti speciali

L'industria farmaceutica dispone oggi a Washington della lobby più grande, e non è un caso. Nel 2002 impiegava 675 lobbisti (più di uno per ciascun membro del Congresso), la maggior parte presi dalle 138 società di lobbying di Washington, per un costo complessivo di 91 milioni di dollari.⁵ Il lavoro di questi lobbisti consiste nell'aggrarsi per i corridoi del potere a Washington allo scopo di promuovere gli interessi delle case farmaceutiche. L'associazione di categoria dell'industria, la PhRMA, mantiene inoltre i suoi uffici a Washington, dove nel 2002 aveva 120 dipendenti a tempo pieno, costi per attività di pressioni politiche per 14 milioni di dollari e 112 lobbisti. Secondo l'associazione di difesa dei consumatori Public Citizen, dal 1997 al 2002, l'industria spese circa 478 milioni di dollari finalizzati all'esercizio di pressioni politiche.

I lobbisti delle aziende farmaceutiche vantano ottime conoscenze. Nel 2002, includevano 26 ex membri del Congresso e altri 342 che avevano fatto parte del personale del Congresso o erano diversamente collegati a funzionari governativi. Venti avevano ricoperto ruoli di primo piano, come Bill Thomas (repubblicano della California), che era stato presidente dell'House Ways and Means Committee, e Orrin Hatch (repubblicano dello Utah), che era stato presidente del Senate Judiciary Committee. Il lobbista Nick Littlefield era stato capo consigliere per il senatore Edward Kennedy (democratico del Massachusetts), nell'Health, Education, Labor and Pensions Committee. Alcuni lobbisti erano in realtà imparentati con membri del Congresso, come Scott Hatch, figlio del senatore Orrin Hatch, e l'ex senatore Birch Bayh, padre del senatore democratico dell'Indiana Evan Bayh nonché del Bayh-Dole Act. Alle fila dei lobbisti delle case farmaceutiche si aggregarono anche due ex presidenti del Comitato nazionale repubblicano (uno oggi governatore del Mississippi). Il quadro è questo. Anche senza contributi politici (dei quali tratterò più avanti), questa porta girevole che separa governo e lobbisti garantisce che l'industria trovi a Washington orecchie attente e ben disposte.

Nessuno sembra preoccupato degli ovi conflitti d'interesse. Prendiamo il senatore Hatch. Dal 1991 fino a tutto il 2000, fu quello che

ricevette i maggiori contributi elettorali dall'industria farmaceutica e ne ha devotamente sostenuto le cause in Senato. Suo figlio, Scott, lavorò per diversi anni per una società di lobbying chiamata Parry, Romani, che tra i suoi clienti vantava anche delle case farmaceutiche. Nel 2002, Scott aprì una società sua, la Walker Martin & Hatch, che ebbe subito successo, persino al suo primo anno. Secondo il *Los Angeles Times*, gran parte dei suoi affari arrivavano da società che contano sul supporto di Orrin Hatch.⁶ Tra i suoi clienti ci sono la PhRMA e la GlaxoSmithKline. Ma sentite che cos'hanno da dire sull'argomento gli stessi Hatch. Secondo il *Times*, il figlio disse: «Non credo di essere stato trattato diversamente negli uffici [del Congresso e del governo]. Non ho mai avuto la sensazione che stessero dicendo: "Oh, questo è il figlio del senatore Hatch". Credo che vedano tre gentiluomini che lavorano duramente e che rispettino questo fatto». Davvero? Il padre, per contro, pare vivere nel mondo reale. Al *Times* dichiarò: «Scott è mio figlio, ovviamente mi aspetto che abbia clienti interessati a ciò che faccio».

Contributi generosi

L'industria elargisce denaro con generosità in occasione delle campagne politiche. Per il ciclo elettorale 1999-2000, le case farmaceutiche diedero 20 milioni di dollari in contributi diretti alla campagna e oltre 65 milioni di dollari in contanti. Sebbene le big pharma fossero solite distribuire in modo sostanzialmente equo il denaro tra i due partiti, l'80 per cento circa dei loro contributi oggi va ai repubblicani. Ciò che rimane è comunque ancora sufficiente per i democratici che ricoprono ruoli chiave. Durante gli anni novanta l'associazione di cittadini Common Cause cercò di capire chi fossero i maggiori beneficiari delle case farmaceutiche. E scoprì, senza sorpresa, che al Senato guidava il gruppo il senatore Hatch, seguito dal senatore Bill Frist (repubblicano del Tennessee), che divenne leader della maggioranza del Senato. Alla Camera, il numero uno era il deputato Bill Thomas, seguito dalla deputata Nancy Johnson (repubblicana del Connecticut).⁷

Ma anche i potenti democratici che vengono dagli stati che ospitano alcune delle più grandi case farmaceutiche, come i senatori Rob-

ert Torricelli del New Jersey e Joseph Lieberman del Connecticut, ricevevano cospicui favori dall'industria. Per fare un esempio, nel 1999 Torricelli presentò un disegno di legge per semplificare l'estensione dei brevetti del Claritin, il blockbuster della Schering-Plough, e di qualche altro farmaco. Secondo la Common Cause, la legge venne approvata un giorno dopo il versamento di un contributo di 50 000 dollari al Comitato per la campagna senatoriale dei democratici, presieduto da Torricelli, da parte della Schering-Plough. Il senatore Hatch tenne delle udienze sul progetto di legge. In seguito fu candidato alla nomination per la campagna presidenziale repubblicana e si diceva volasse da una parte all'altra del paese a bordo di un jet Gulfstream della Schering-Plough. L'azienda aveva anche ingaggiato la società di lobbying nella quale lavorava Scott Hatch. Come risultò in seguito, il decreto era troppo imbarazzante persino per il Congresso USA e non se ne fece nulla.

L'industria farmaceutica sostiene inoltre una varietà di gruppi di facciata che maschera da organizzazioni di base. Uno di questi è la Citizens for Better Medicare, che dovrebbe essere una associazione di gruppi di cittadini anziani. Il nome vorrebbe evocare l'immagine di persone mature che si mettono insieme per cercare di migliorare il programma Medicare, ma la realtà è completamente differente.* Fondato nel 1999, il gruppo spese una cifra stimata intorno ai 65 milioni di dollari nella campagna elettorale 1999-2000 per combattere contro qualunque forma di regolamentazione del prezzo dei farmaci. Il suo direttore esecutivo, Tim Ryan, era stato direttore della pubblicità della PhRMA. I membri della «coalizione» avevano legami anche con le big pharma. La United Seniors Association (USA, poteva esserci acronimo migliore?), per esempio, nelle elezioni del 2002 spese circa 18 milioni di dollari in «uscite pubblicitarie», tutte a sostegno delle posizioni della PhRMA. A quanto si dice, le sue pubblicità erano state preparate tutte proprio da Tim Ryan.⁹ Mentre la gente si mostra ogni giorno più scettica sulla stessa industria, le case farmaceutiche tendono sempre più a nascondersi dietro i gruppi di facciata. I gruppi politici sono le controparti dei gruppi di difesa dei pazienti di cui ho trattato nel capitolo 8. Questi sono efficaci proprio perché non sono ciò che sembrano.

L'influenza dell'industria farmaceutica sul governo si fa sentire

chiaramente nell'amministrazione Bush. Il segretario alla Difesa, Donald Rumsfeld, era amministratore delegato, direttore generale e presidente di G.D. Searle, una delle maggiori aziende farmaceutiche che si fuse con Pharmacia, la quale a sua volta venne acquistata dalla Pfizer. Mitchell E. Daniels Jr, ex direttore del bilancio alla Casa Bianca, era vicepresidente senior della Eli Lilly. Bush padre, prima di assumere la più alta carica della nazione, sedeva nel consiglio di amministrazione della Eli Lilly. Le connessioni sono così strette che i convegni annuali della PhRMA sembrano gli incontri al vertice di Washington. A quello del 2003, per esempio, erano presenti il primo presidente Bush, il ministro della Sanità Tommy Thompson, l'ex commissario della Food and Drug Administration Mark McClellan e il presidente del Comitato repubblicano per la campagna senatoriale, il senatore George Allen della Virginia.¹⁰

Imbarazzo internazionale

Le amministrazioni di Clinton e Bush portarono acqua al mulino dell'industria farmaceutica quando i paesi del Terzo Mondo si lamentarono per i prezzi fuori della loro portata imposti dalle big pharma ai farmaci per l'HIV/AIDS. Quando nel 1995 venne creata la World Trade Organization, ai suoi membri fu chiesto di rispettare i brevetti ventennali sui farmaci. All'epoca, molti paesi non consideravano nemmeno brevettabili i farmaci. Si prevedevano delle eccezioni per le emergenze di salute pubblica. (In quel caso, i governi potevano promuovere «licenze d'ufficio» per fare produrre i farmaci necessari da altri.) Ai paesi poveri venne concesso tempo fino al 2005 per adeguarsi. Fu in questo contesto che alla fine degli anni novanta il Sudafrica, che aveva un bisogno disperato di controllare l'HIV/AIDS epidemico, minacciò di produrre o importare farmaci generici per combatterlo. L'industria farmaceutica si oppose categoricamente a una mossa simile e l'amministrazione Clinton, riflettendo senza dubbio il condizionamento dell'industria a Washington, minacciò sanzioni commerciali. In seguito, l'amministrazione si trovò in tale imbarazzo per l'indignazione dell'opinione pubblica che fece marcia indietro. Alcune case farmaceutiche, anch'esse imbarazzate, annun-

ciarono che avrebbero abbassato i prezzi in alcune zone dell'Africa, ma la realtà sembra ben lontana dalle promesse. Persino i farmaci scontati hanno prezzi superiori a quelli dei farmaci generici prodotti in India, e sono difficili da ottenere.

In seguito, l'amministrazione Bush rimase sola, tra i 143 paesi della World Trade Organization, a opporsi all'allentamento della protezione del brevetto nel Terzo Mondo. Gli Stati Uniti avrebbero accettato soltanto di consentire ai paesi poveri di produrre i loro farmaci generici per un numero limitato di malattie, non di importarli. Dal momento che i paesi più poveri che hanno maggiormente bisogno di farmaci sono anche quelli meno in grado di impiantare fabbriche, si trattava di una concessione vuota. Tuttavia paesi più sviluppati come India e Brasile, probabili produttori di generici, preferirono non rischiare ritorsioni economiche sfidando gli Stati Uniti. L'amministrazione Bush disse poi che avrebbe potuto consentire ad alcuni paesi di importare farmaci generici in circostanze speciali, ma la proposta era gravata da ostacoli burocratici. Il punto è che gli Stati Uniti sono generalmente visti come schierati a fianco degli interessi delle case farmaceutiche contro i bisogni di milioni di vittime dell'HIV/AIDS nel Terzo Mondo.¹¹ Come a rafforzare questa impressione, l'amministrazione, subito all'inizio del 2004, ha rifiutato di autorizzare l'impiego anche di uno solo dei 15 miliardi di dollari in fondi federali stanziati per il trattamento dell'HIV/AIDS nel Terzo Mondo, per l'acquisto di farmaci generici.

Alla fine del 2003, la Commissione per la concorrenza del Sudafrica sentenziò che la GlaxoSmithKline (il maggior produttore di farmaci anti-AIDS) e un'altra società avevano violato la legge sulla concorrenza del paese praticando prezzi eccessivamente alti e rifiutando di dare in licenza i loro brevetti ai produttori generici in cambio di ragionevoli royalty. Successivamente a quel pronunciamento, la Glaxo accettò di consentire alle aziende generiche in Sudafrica di produrre tre dei suoi farmaci anti-AIDS e di venderli in tutti i quarantasette stati africani subsahariani. Il trattamento dell'AIDS per un anno oggi in Africa viene venduto a soli 300 dollari, mentre negli Stati Uniti il suo costo supera i 10 000 dollari. Eppure nessuno crede che lì le aziende operino in perdita, il che vi dà un'idea di quanto stiano guadagnando negli USA.¹²

La FDA nelle mani dell'industria farmaceutica

Il Congresso mise anche la FDA nel libro paga dell'industria farmaceutica. Nel 1992 approvò il Prescription Drug User Fee Act, che autorizzava le compagnie farmaceutiche a pagare alla FDA delle *user fees*. A queste bisognava ricorrere soltanto per accelerare l'approvazione dei farmaci. Originariamente ammontavano a circa 310 000 dollari a domanda per ogni nuovo farmaco e presto arrivarono a coprire circa la metà del bilancio del centro di valutazione del farmaco dell'agenzia. Questo rende la FDA dipendente da un'industria che dovrebbe regolamentare. Per le aziende farmaceutiche, queste *user fees* rappresentano una somma irrisoria, più che compensata dalle entrate supplementari garantite dall'ingresso anticipato sul mercato.

Questa legge dev'essere rinnovata ogni cinque anni. Nella versione del 2002, che venne aggiunta a un decreto sul bioterrorismo che il Congresso accolse senza fiatare, le *fees* furono portate a circa 576000 dollari a domanda. Oggi le entrate complessive alla voce *user fees* ammontano a circa 260 milioni di dollari l'anno. Anche se una piccola parte può essere utilizzata per qualche monitoraggio di sicurezza limitato, la percentuale maggiore è ancora destinata ad accelerare le pratiche per l'approvazione di un farmaco. Dall'approvazione della legge, la FDA ha aggiunto alla gestione delle domande per i nuovi farmaci circa un migliaio di neoassunti e altri cinquecento sono stati richiesti per il rinnovo del 2002. Nel complesso, questi dipendenti retribuiti dall'industria costituiscono più della metà del personale della FDA coinvolto nell'approvazione dei farmaci.¹³ Eppure, più è rapido il processo di approvazione, più aumentano le possibilità che farmaci pericolosi raggiungano il mercato. In effetti, nel decennio successivo all'approvazione del Prescription Drug User Fee Act, tredici farmaci, una cifra record, dovettero essere ritirati dal mercato, dopo avere provocato centinaia di morti.¹⁴

Come ho riferito nel capitolo 2, un tempo la FDA era considerata troppo lenta e cauta nell'approvazione dei farmaci. Quei giorni sono finiti. Oggi in genere approva i farmaci più rapidamente delle agenzie gemelle in Europa e in altre parti del mondo. Ma questa sua corsa va a discapito dei controlli su sicurezza ed efficacia. Sebbene le scorciatoie siano talvolta giustificate per i farmaci veramente in-

novativi, adesso sono troppo frequenti. Inoltre, per quanto rapida nell'approvare i farmaci, la *FDA* è lenta a toglierli dal mercato allorché si dimostrano pericolosi. Per esempio, nel 1997 il farmaco per il diabete della Warner-Lambert, il Rezulin, venne tolto dal mercato in Gran Bretagna perché provocava un blocco epatico, ma negli Stati Uniti fu ritirato solo due anni e mezzo dopo, quando ormai aveva provocato almeno sessantatré morti.¹⁵

In parte, il problema nasce dal fatto che le *user fees* hanno creato uno squilibrio all'interno della *FDA*. Dato che la fetta più grossa può andare soltanto alle approvazioni accelerate, quell'area dell'agenzia è cresciuta mentre personale e risorse in altre sezioni della *FDA* sono restate relativamente a secco. Mentre i farmaci entrano più rapidamente nel mercato, diventa sempre più difficile per la *FDA* ottemperare alle sue altre funzioni, compreso il monitoraggio della sicurezza dei farmaci, la verifica del rispetto degli standard di produzione e la regolamentazione del marketing. L'agenzia ha anche un interesse diretto nel soddisfare l'industria, perché questo è ciò che si aspetta il Congresso. Se la *FDA* scontentasse l'industria, le *user fees* potrebbero subire un taglio e molti impiegati dell'agenzia rimarrebbero probabilmente senza lavoro. Sommato alle pressioni pro-industria della sua dirigenza, nominata secondo criteri politici, e di un'amministrazione che è in genere ostile alla regolamentazione, il Prescription Drug User Fee Act ha indubbiamente ristretto l'indipendenza della *FDA* e condizionato le sue decisioni.

Inoltre, la *FDA* è soggetta alle pressioni che l'industria esercita tramite i suoi diciotto comitati consultivi permanenti sulle approvazioni dei farmaci. Questi comitati, formati da esterni esperti in varie discipline, hanno il compito di riesaminare le domande per i nuovi farmaci e indirizzare consigli all'agenzia sull'approvazione degli stessi. Molti membri di questi comitati hanno legami finanziari con le aziende coinvolte. Sebbene esistano regole sul conflitto d'interessi che proibiscono la partecipazione in casi del genere, l'agenzia le ignora abitualmente facendosi scudo dietro l'improbabile giustificazione che il consiglio di terzi è indispensabile. Nel 2000 *USA Today* esaminò le registrazioni delle udienze della *FDA* e scoprì che «nel 92 per cento delle riunioni almeno un membro aveva un conflitto d'interessi finanziario», e «nel 55 per cento delle riunioni, metà o più dei consiglieri della *FDA* avevano conflitti d'interessi».¹⁶

Si dice che i membri dei comitati consultivi della FDA richiedano parcelle di consulenza insolitamente alte alle case farmaceutiche. Si trovano certamente in una posizione che consente loro di farlo. Probabilmente non hanno nemmeno bisogno di dire: «Se volete che i farmaci vengano approvati, pagate». Secondo il reporter August Gribbin, del *Washington Post*: «Il dirigente di una società farmaceutica, che ha chiesto di restare anonimo, si riferiva agli approcci per ottenere commesse [di consulenza] come a "ricatti", perché la compagnia che rifiutava di assecondare quel tipo di richieste rischiava di condannare prodotti il cui sviluppo era costato decine di miliardi di dollari». Il deputato Dan Burton (repubblicano dell'Indiana), responsabile della Commissione per le riforme del governo, lanciò l'accusa a certi comitati di essere «dominati da individui con stretti rapporti di lavoro» con le case farmaceutiche."

La scelta del commissario della FDA: la cosa giusta

Lo stretto legame tra la Casa Bianca di Bush e l'industria farmaceutica molto probabilmente ha qualcosa a che fare con il ritiro all'ultimo minuto della candidatura del dottor Alastair Wood a commissario della FDA nel 2002. Wood, professore di farmacologia clinica alla Vanderbilt University di Nashville (e mio ex collega al *New England Journal of Medicine*), universalmente rispettato, si diceva fosse caldamente raccomandato dal senatore Bill Frist (repubblicano del Tennessee) e dal ministro della Sanità Tommy Thompson. Ma era altresì noto per essere un sostenitore del rafforzamento dell'azione di regolamentazione da parte della FDA e aveva evidentemente irritato qualcuno tra i dirigenti dell'industria farmaceutica e tra altri fieri sostenitori del «libero mercato» per i farmaci, inclusi i redattori del *Wall Street Journal*. Secondo un articolo apparso sul *Boston Globe*, la conseguenza fu una pressione esercitata sulla Casa Bianca dietro le quinte, che provocò un brusco cambio di rotta. Stando sempre all'articolo, il senatore Frist avrebbe detto: «C'era una forte preoccupazione che [Wood] ponesse troppo l'accento sulla sicurezza [del farmaco]». (Immaginate!) E il dottor Raymon Woosley, anche lui apprezzato farmacologo clinico e candidato della prima ora a quella ca-

rica (che optò invece per una importante posizione accademica), sottolineò: «È abbastanza chiaro che chiunque abbia detto qualcosa che all'industria non è piaciuto non avrà quell'incarico».¹⁸

Quando il nuovo commissario della FDA venne infine nominato, non avrebbe potuto risultare più gradito all'industria. Il dottor Mark McClellan, fratello del portavoce ufficiale della Casa Bianca, Scott McClellan, e figlio del controllore finanziario repubblicano del Texas ed ex sindaco di Austin, ha sostenuto costantemente le cause delle case farmaceutiche. In quello che lui stesso ebbe a definire il suo «primo discorso internazionale», tenuto nel 2003 in Messico, propose in effetti di risolvere la questione della disparità dei prezzi dei farmaci tra Stati Uniti e altri paesi avanzati, non abbassando i prezzi negli USA, bensì alzandoli altrove.¹⁹ Rimproverò gli altri paesi ricchi per «il controllo eccessivamente rigido dei prezzi», che spiegava non «essere diverso dalla violazione diretta del brevetto». Sembrava bersi completamente la storiella che i prezzi dei farmaci erano alti per coprire i costi della ricerca e lo sviluppo. «La verità» disse «è che la prima ragione per cui i prezzi sono più alti è che il nostro paese sta pagando il grosso dei costi dello sviluppo di nuovi trattamenti.» In realtà, come abbiamo visto, i prezzi hanno poco a che fare con la R&S, e molto con i profitti.

McClellan proseguì affermando, senza una prova a favore, che «l'impatto del controllo eccessivo dei prezzi sulla R&S si traduce in un impatto sullo sviluppo dei nuovi prodotti». Mai nel corso di quel discorso sentii uscire dalla sue labbra l'espressione «profitti eccessivi». Né menzionò gli immensi budget destinati al marketing, se non per dire, anche in questo caso senza prova alcuna, che la pubblicità diretta al consumatore va «a beneficio della sanità pubblica». In breve, quel discorso avrebbe potuto scriverlo la PhRMA. Di certo ci saremmo aspettati che il commissario della FDA facesse qualcosa di più che agire come complice delle big pharma. E non vedo ragione per cui avrebbe dovuto anche solo discutere nella sua funzione ufficiale della determinazione del prezzo dei farmaci, dal momento che questa non rientra nel campo di azione della FDA. Ai primi del 2004, il dottor McClellan fu trasferito a una mansione persino più importante all'interno dell'amministrazione Bush: responsabile dei Centers for Medicare & Medicaid Services.

Non voglio apparire eccessivamente critica nei riguardi della Food and Drug Administration. Essa svolge una funzione vitale e il suo personale è composto da numerosi e coscienziosi dipendenti pubblici ed eccellenti scienziati che stanno cercando di svolgere al meglio il loro lavoro. Ma la loro azione è limitata dai mandati congressuali sotto cui lavorano e dalle direttive indicate dal loro commissario. Essi sono anche costretti da un clima contrario alle regole sempre più diffuso a Washington, che sembra immaginare che il «mercato» possa determinare quali farmaci sono sicuri ed efficaci e quali no. Ho sentito dire che in talune aree della FDA il morale è estremamente basso, e non faccio fatica a comprendere perché. Quelli che continuano a cercare di svolgere al meglio il loro lavoro nonostante il fatto che l'industria che dovrebbero regolamentare a volte sembra dirigere la loro agenzia sono eroi che meritano la nostra gratitudine. Stanno in mezzo, tra noi e ancora molti Rezulin.

Piani per la solita solfa

Nella primavera del 2003, il *New York Times* entrò in possesso di documenti confidenziali della PhRMA che illustravano nel dettaglio i suoi piani per esercitare un'influenza sull'anno fiscale in arrivo.²⁰ Secondo il rapporto, la spesa per quello scopo sarebbe salita del 23 per cento, raggiungendo i 150 milioni di dollari. Di questi, 73 milioni sarebbero andati all'attività di lobbying a livello federale e 49 milioni a quella a livello statale. (L'associazione di commercio dell'industria farmaceutica sta indirizzando i suoi sforzi sempre più verso gli stati che, come vedremo nel capitolo successivo, in questo momento rappresentano una minaccia per gli interessi dell'industria più del governo federale.) Le spese includevano 5 milioni di dollari per esercitare pressioni sulla FDA. (Lasciando perdere per un istante la decenza di un'industria che esercita pressioni sull'agenzia che la regola, dobbiamo domandarci quale effetto abbia sui discorsi del commissario.) Più di 12 milioni di dollari avrebbero finanziato organizzazioni di medici, pazienti, accademici e influenti minoranze razziali con «le stesse idee». Un altro milione di dollari sarebbe stato speso per una «camera di risonanza intellettuale di economisti: una rete

permanente di economisti e leader di pensiero per esprimersi contro qualunque tentativo di regolamentazione dei prezzi attraverso articoli e testimonianze e operare come un gruppo di risposta rapida». 500 000 dollari sarebbero stati destinati a «piazzare lettere e articoli di parti terze». Inoltre, 18 milioni di dollari sarebbero serviti per combattere il controllo dei prezzi e proteggere i diritti di brevetto nei paesi esteri. L'assegnazione forse più arrogante fu quella di 1 milione di dollari «per cambiare il sistema sanitario canadese» (lo sanno i canadesi che la PhRMA pensa di poterli comprare per così poco?) e altri 500 000 dollari per bloccare il flusso di farmaci dal Canada.

In un editoriale del 2003, il *Washington Post* sintetizzò molto bene la situazione. «Chiunque discuta il caso delle case farmaceutiche» ammoniva «indipendentemente da quanto possa apparire neutrale la sua posizione all'interno del mondo accademico o di qualche istituto di ricerca, dovrebbe essere interrogato attentamente rispetto alle sue fonti di reddito.»²¹ Troppo spesso i giornalisti non lo fanno. Due giornalisti di un importante quotidiano mi confidarono che una delle ragioni per cui non chiedono è che questo renderebbe più difficile scrivere i loro articoli. Se scoprono che le loro fonti hanno un conflitto d'interessi, i direttori potrebbero chiedere loro di cercare nuove fonti. O magari le stesse fonti potrebbero provare indignazione per quelle domande. Così si è in presenza di una politica implicita del «non chiedere, non dire». Ma se i giornalisti identificano i loro interlocutori solo attraverso le loro credenziali accademiche, senza aggiungere informazioni sui rilevanti legami commerciali, ingannano i loro lettori.

Il programma di PhRMA suona come un piano di crisi, e questo è esattamente ciò che era. Il fatto venne chiarito in un memorandum per il consiglio dell'associazione. In esso si diceva che l'industria stava fronteggiando una «vera e propria tempesta» causata da «"espansione del controllo dei prezzi da parte dei governi all'estero, che provoca differenze di prezzo tra paesi confinanti politicamente insostenibili; accresciuta disponibilità di medicine dall'estero attraverso le vendite via Internet"; iniziative di voto statali per rendere i farmaci più accessibili negli Stati Uniti; aumento delle richieste statali di sconti sui farmaci nell'ambito del programma Medicaid; e "false percezioni che i prezzi dei farmaci stanno crescendo del 20 per cen-

to ogni anno”». ²² Anche se potrei obiettare sulle cause elencate, è vero che quella che si sta avvicinando è una «vera e propria tempesta». Nei recenti sforzi del Congresso per chiudere qualcuna delle falle presenti nell'Hatch-Waxman Act e consentire di reimportare dal Canada farmaci a prezzi più bassi, è possibile scorgere le prime crepe in quello che un tempo era un solido sostegno per l'industria. Ma finora, a dispetto delle incrinature, il sostegno politico all'industria ha tenuto.

«Il nostro mantra alla PhRMA è questo» diceva il suo presidente, Alan F. Holmes, in occasione del meeting annuale del 2002 dell'associazione. «Non ci misureremo mai con un fallimento ogni volta che le circostanze politiche saranno del tutto gestibili.» E finora lo sono state. Come ebbe a dire il deputato Bernard Sanders (indipendente del Vermont): «Anche gli Yankees di New York a volte perdono ed è noto che, in un'occasione, i Los Angeles Lakers vennero sconfitti. Ma c'è un'organizzazione che non perde mai, e questa organizzazione ha centinaia di vittorie al suo attivo e zero sconfitte nel Congresso degli Stati Uniti. Mi riferisco all'industria farmaceutica». ²³ Nel prossimo capitolo, mi domanderò se questa stupefacente serie di vittorie può proseguire.

La festa è finita?

Adesso l'industria farmaceutica è, a ragione, preoccupata. Se il 1980 è stato l'anno in cui è cominciata la sua crescita fenomenale, il 2000 potrebbe segnare l'inizio del suo declino. È difficile pensare che un'industria ricca e potente come questa, per di più fresca della vittoria sul rimborso dei farmaci prescritti nel programma Medicare, abbia problemi, ma è così. Alcuni di questi problemi possono essere ascritti alla flessione dell'economia dopo il picco del 2000. Ma a ciò, vanno aggiunti fattori specifici che si applicano proprio a questa industria, e che difficilmente possono essere modificati da un miglioramento generale dell'economia.

Eccovi un rapido resoconto dei problemi. La gente è sempre più arrabbiata per il prezzo elevato e in costante crescita dei farmaci prescritti. Non crede più che le big pharma siano costrette a fissare prezzi stratosferici per coprire i costi della ricerca e lo sviluppo. Particolarmente furiosi sono gli anziani, ed è difficile che il rimborso dei farmaci attraverso Medicare li possa tenere calmi a lungo, per le ragioni che ho discusso nel precedente capitolo. Sempre più americani, addirittura città intere, stanno acquistando i loro farmaci in Canada, dove costano meno, e il Congresso subisce pressioni continue per cancellare la legge voluta dall'industria che ha reso illegale tale possibilità di acquisto. Grandi compagnie di assicurazione e governi statali stanno tentando di far scendere i prezzi dei farmaci esigendo sconti sostanziosi e utilizzando elenchi di farmaci preferenziali (formulari). In anni recenti, l'industria ha dovuto fronteggiare anche un'ondata di

dispute scatenate da procuratori federali e statali, dalla Commissione federale del commercio e da associazioni di consumatori che lanciavano molteplici accuse. Infine, il canale più vantato si sta prosciugando. A dispetto di tutta la retorica sul flusso costante di farmaci innovativi, la verità è che il torrente si è lentamente trasformato in un rigagnolo. I profitti restano enormi, ma la crescita nelle vendite sta rallentando, le case farmaceutiche lasciano a casa i dipendenti, e alcune di esse hanno visto scendere vertiginosamente il valore delle loro azioni negli ultimi uno o due anni. Quella che si sta preparando potrebbe essere effettivamente una «vera e propria tempesta».

Ma scendiamo più nel dettaglio. Non affronterò ancora la questione del rimborso dei farmaci nell'ambito di Medicare, perché ne ho parlato nel capitolo precedente. Collegata a essa c'è la controversia sulla «reimportazione» dei farmaci dal Canada. Questa è in qualche modo una denominazione impropria, perché quello che succede nella realtà è l'importazione di farmaci approvati dalla Food and Drug Administration, originariamente esportati in Canada dalle case farmaceutiche americane ed europee. Così spesso si tratta semplicemente di fare passare due volte dallo stesso confine farmaci prodotti in America. Se pensate che sia quantomeno assurdo, avete ragione, ma è il solo modo che hanno gli americani per procurarsi farmaci a prezzi accessibili.

Gli stati in lotta con le big pharma

Il baricentro dell'attività di controllo dei costi dei farmaci si sta spostando verso gli stati. Questi, con la flessione economica del 2001, si ritrovarono nei pasticci. A differenza del governo federale, la maggior parte degli stati non ha la possibilità di operare in disavanzo, ma deve far quadrare i bilanci. Uno dei salassi principali per i bilanci dei singoli stati è rappresentato da Medicaid, che a sua volta vede nella spesa per i farmaci prescritti la sua voce di uscita in più rapida crescita. Gli stati devono anche pagare il conto per i farmaci prescritti dei propri dipendenti e, in alcuni stati, anche per le persone prive di assicurazione. Così fu naturale puntare sui farmaci prescritti per tentare di chiudere in pareggio i bilanci.'

La prima cosa che fecero fu espandere l'uso di liste di farmaci preferenziali, o formulari. Queste, ricorderete, elencano i farmaci che offrono il miglior rapporto qualità/prezzo. Per prescrivere farmaci che non si trovano sui formulari, ovvero farmaci più costosi che di solito non sono migliori, i medici devono ottenere una «autorizzazione prioritaria». Di solito si tratta di una semplice formalità, ma può essere un fastidio sufficiente da risultare efficace nello sforzo di tagliare i costi. Tra i farmaci più spesso esclusi dai formulari ci sono quelli ad alto costo e massicciamente commercializzati come il Nexium e il Celebrex. Anche se nel 2001 solamente due stati avevano programmi di questo genere, due anni più tardi, ne erano provvisti circa la metà. Gli stati si stanno anche riunendo per formare consorzi di acquirenti in grado di strappare accordi più vantaggiosi alle case farmaceutiche.²

Nel 2000, il Maine divenne il primo stato a prevedere per legge una forma di regolamentazione dei prezzi. Fu la conseguenza di un genuino movimento popolare, guidato dagli anziani che viaggiavano in pullman verso il Canada per acquistare i loro farmaci e sapevano molto bene quanto fossero sovrapprezzo i farmaci nel loro stato. Guidati dalla democratica Chellie Pingree, all'epoca capo della maggioranza al Senato dello Stato, oggi alla testa dell'associazione di cittadini chiamata Common Cause, l'assemblea legislativa approvò la legge Maine Rx. Questa conferiva allo stato il potere di trattare con le case farmaceutiche per ottenere prezzi più bassi per le persone prive di assicurazione. Se i prezzi non scendevano a sufficienza, lo stato poteva imporre un tetto. La posta in gioco prevedeva che se le aziende rifiutavano l'accordo, i loro farmaci avrebbero potuto essere esclusi dal formulario Medicaid dello stato. L'inchiostro si era appena asciugato sulla Maine Rx che la PhRMA provò a sfidare la legge davanti alla corte federale, sostenendo che violava la disposizione sul commercio della Costituzione e la legge federale Medicaid. Dopo tre anni di trattative legali, nel 2003 il caso arrivò alla Corte suprema degli Stati Uniti. L'alta corte rifiutò di ostacolare lo stato e rinviò tutta la materia alle corti inferiori. Se e quando la Maine Rx entrerà in vigore non è chiaro. Il Vermont approvò una misura simile, che venne però bloccata con successo nelle aule giudiziarie dall'industria.

Ventotto stati presentarono delle memorie a sostegno del caso del

Maine, e alcuni di questi hanno proposto o approvato una loro legislazione che sfida i prezzi dei farmaci, in genere basandosi su modifiche dei requisiti di sconto o di rimborso come condizione per essere elencati nei formulari statali. Gli avvocati della PhRMA hanno fatto causa per bloccarli potenzialmente tutti.

La Florida promulgò una legge che imponeva alle case farmaceutiche di offrire sconti o altri tipi di risparmio se volevano che i loro farmaci venissero inclusi nel formulario Medicaid. Questo caso era particolarmente interessante perché il governatore della Florida, Jeb Bush, è il fratello del presidente Bush. Staccandosi momentaneamente dalla tradizione familiare (e riconoscendo le realtà politiche del suo stato), egli denunciò la causa intentata dalla PhRMA affermando: «Proteggere gli ampi margini di profitto delle case farmaceutiche multimiliardarie non è una priorità».³

L'industria dispone del denaro e della capacità legale per tenere gli stati inchiodati in tribunale per un periodo molto, molto lungo. Ciò nonostante, dal momento che la posta in gioco è alta, è nell'interesse economico dello Stato rispondere. Un tempo sprezzanti nei confronti delle legislature statali, le big pharma scaricano ora su di esse tutta la loro potenza di fuoco. Come ho accennato nel precedente capitolo, nel 2004 la PhRMA pianificò di investire 49 milioni di dollari nell'attività di lobbying verso lo Stato. Se l'industria avrà successo nel cooptare le assemblee legislative statali come ha fatto con il Congresso USA è ancora da vedere. Oviamente, se questo avverrà, raffredderà l'entusiasmo degli stati nel proseguire le loro battaglie in tribunale.

Un migliaio di zanzare

Negli ultimi due anni l'industria farmaceutica ha dovuto fronteggiare un'ondata di indagini e procedimenti legali promossi da procuratori federali e statali, ex dipendenti delle stesse aziende e diverse associazioni di difesa dei consumatori e singoli individui. Quasi tutte le maggiori aziende farmaceutiche ne hanno dovuta affrontare almeno una. Le imputazioni sono state sia di natura civile sia penale. Spesso esse si riferiscono a tentativi di frode nei confronti di Medicare e

Medicaid, posti in atto mediante la presentazione di conti con prezzi gonfiati, o incoraggiando i fornitori a fare lo stesso; il che equivale a una tangente, dal momento che i fornitori si tenevano la differenza tra il prezzo reale e quello gonfiato. La Bayer, per esempio, venne multata per 257 milioni di dollari per avere aiutato Kaiser Permanente, una gigantesca organizzazione sanitaria, a ribattezzare l'antibiotico Cipro (molto richiesto dopo l'allarme antrace) al fine di nascondere il fatto che il governo lo stava pagando più dell'HMO.⁴

Ma l'aver frodato il governo truccando i prezzi e offrendo mazzette non è l'unica accusa di cui devono rispondere le case farmaceutiche. Altre riguardano pratiche anticoncorrenziali, sulle quali la Commissione federale per il commercio sta indagando con decisione da diversi anni. Nel suo rapporto del 2002, discusso nel capitolo 10, la commissione documentava un modello diffuso di abuso dell'Hatch-Waxman Act e puntava il dito contro diverse compagnie per violazioni particolarmente flagranti. Numerose cause sono state avviate per recuperare il denaro speso per farmaci di marca con prezzi elevati mentre i generici venivano indebitamente tenuti fuori del mercato.

Altre accuse includono la commercializzazione di farmaci per usi non approvati, come nel caso del Neurontin trattato nel capitolo 9, ed episodi di pubblicità ingannevole. Altre ancora dichiarano pratiche di produzione al di sotto degli standard fissati. E infine, come ci si aspetta in circostanze simili, ci sono stati addebiti di insabbiamenti. Alcune compagnie hanno dovuto rispondere a una serie di differenti imputazioni. In molte sono coinvolti ex dipendenti delle aziende che «vuotano il sacco» e hanno la possibilità di incassare una percentuale delle transazioni e delle multe.

Particolarmente aggressivi si sono rivelati i procuratori federali di Boston e Filadelfia.⁵ Più di una decina di aziende farmaceutiche hanno ricevuto l'invito a presentarsi negli uffici dei procuratori USA in queste due città nell'ambito di indagini sugli incentivi utilizzati per convincere medici e piani sanitari a prescrivere farmaci. Anche i procuratori generali statali sono diventati molto attivi nel perseguire penalmente le case farmaceutiche per le frodi nei confronti di Medicaid. Infine, le associazioni dei consumatori si stanno unendo per promuovere cause contro le case farmaceutiche sulla base delle accuse

più varie. Prescription Access Litigation Project, per esempio, è un'unione di settanta associazioni di consumatori che ha promosso cause contro più di venti aziende farmaceutiche. Gli avvocati dell'accusa esperti in cause collettive sull'onda dei successi registrati nei casi dell'amianto e del tabacco stanno mirando adesso alle aziende farmaceutiche. In realtà, si può dire che oggi le case farmaceutiche vengono citate in giudizio con la stessa frequenza con cui loro portano gli altri, cioè molto spesso.

Alcuni procedimenti giudiziari non vedono coinvolte le case farmaceutiche, bensì le aziende di gestione dei benefit farmaceutici (PBM). Si tratta di compagnie che amministrano i benefit per i farmaci prescritti per conto di datori di lavoro, associazioni sindacali, assicurazioni sanitarie e agenzie pubbliche. Oggi queste acquistano farmaci per conto di circa duecento milioni di americani e hanno l'autorità per selezionare formulari e contrattare con le aziende farmaceutiche e le farmacie gli accordi migliori. Ma in realtà, a volte colludono con le aziende farmaceutiche per tenere i prezzi alti. Queste ultime pagano alle PBM dei «rimborsi» per inserire negli elenchi i loro farmaci costosi. Ma invece di trasferire questi risparmi alle assicurazioni sanitarie e ai consumatori, come sarebbero tenute a fare per contratto, le PBM li intascano. Una delle PBM più grandi, originariamente chiamata Merck-Medco, era di proprietà del gigante farmaceutico Merck: un conflitto d'interessi lampante. Rendeva conto di più della metà dei ricavi di Merck. Quando nel 2003 venne scorporata dalla casa madre, parte dell'accordo prevedeva che la Medco Health Solutions (il nuovo nome della PBM) avrebbe garantito una certa quota di mercato ai farmaci della Merck.⁶ Nell'aprile 2004, la Medco pagò 29,3 milioni di dollari per accordarsi in seguito alle accuse statali e federali di avere violato le leggi sulla protezione dei consumatori e sulle frodi postali indirizzando i pazienti verso farmaci che *facevano aumentare* i costi per i pazienti e le loro assicurazioni. L'azienda accettò anche di rendere trasparenti le intese raggiunte con le case farmaceutiche.⁷

Se, malgrado tutto questo, le PBM abbassino i costi per i loro consumatori è impossibile dirlo, dal momento che le loro transazioni sono tutto fuorché trasparenti. Io ritengo che aumentino i costi, dal momento che hanno le mani molto lunghe. Ma oggi le PBM sono i

primi attori non protagonisti. Assumeranno un peso ancora maggiore con il rimborso dei farmaci prescritti da parte di Medicare, dal momento che amministreranno buona parte della nuova copertura e tratteranno una percentuale sostanziosa dei miliardi di dollari assegnati al programma.

In alcuni casi le cifre versate tra multe e transazioni nelle cause contro le big pharma sono state enormi. Tra il 2000 e il 2003, secondo Michael Loucks, responsabile dell'Health Care Fraud Unit alla procura del Distretto del Massachusetts, otto aziende hanno pagato un totale di 2,2 miliardi di ammende e transazioni. Quattro di queste aziende – la TAP Pharmaceuticals (ne abbiamo parlato nel capitolo 7), la Abbott, la AstraZeneca e la Bayer – si sono dichiarate colpevoli rispetto alla violazione del codice penale. La TAP, finora la numero uno, ha pagato in totale 885 milioni di dollari, di cui 290 per accuse di carattere penale. Loucks sottolineò in un discorso che durante gli anni novanta l'azienda ricevette da Medicare entrate per 2,7 miliardi di dollari, quindi è ancora ampiamente in attivo.⁸

Alcune aziende si sono ritrovate a fronteggiare più cause legali in una volta sola. La Schering-Plough, per esempio, accettò di pagare 500 milioni di dollari al governo in ragione del suo reiterato rifiuto a risolvere problemi nei suoi stabilimenti e nella produzione di decine di farmaci nel New Jersey e a Portorico (non in Canada, noterete).⁹ Dopo un'indagine sulla Schering-Plough da parte della Commissione federale sul commercio, le associazioni dei consumatori fecero causa all'azienda per avere cospirato con le società produttrici di generici per dilazionarne l'ingresso nel mercato. Diverse coalizioni, guidate da Prescription Access Litigation Project, fecero a loro volta causa alla Schering-Plough per avere rilasciato false dichiarazioni sul Claritin, nelle quali a loro avviso veniva taciuto che il farmaco aveva dimostrato di funzionare solo per la metà del tempo. E come se questo non bastasse, l'azienda riferì che nel 2003 era stata minacciata di azioni legali sulla base di diverse accuse federali, compresa la distribuzione di mazzette a medici, la commercializzazione di farmaci per usi non approvati, le false comunicazioni sui prezzi a Medicaid e la distruzione di documenti collegati alle indagini. Ce n'è per tutti i gusti.

In generale, le aziende preferiscono di gran lunga arrivare alla

transazione piuttosto che correre il rischio di essere incriminate e tagliate fuori da Medicare e Medicaid. È possibile che le ammende, per quanto elevate, siano ampiamente compensate dai profitti generati dalle dubbie attività delle società farmaceutiche, e che dunque tutta la faccenda sia banalmente considerata come uno dei costi del fare impresa. Così come è possibile che molte delle accuse siano futili, un puro esercizio di avvocati dell'accusa avidi in cerca di tasche ben rifornite o di avvocati governativi eccessivamente zelanti a caccia di sostanziose transazioni. Non c'è tuttavia dubbio che le cause siano in crescita e che l'industria, per la prima volta, stia cominciando ad apparire vulnerabile. Il tempo non fa che aggravare la situazione e questo non è un bene per le relazioni pubbliche. Anche una zanzara, se si presenta insieme a un numero sufficiente di altre sue simili, può diventare un vero problema.

Una produzione stagnante e la reazione di Wall Street

Il problema più grave che si trovano ad affrontare le big pharma è la loro produzione stagnante. Associato alla scadenza dei brevetti di molti loro blockbuster a partire dal 2001, e alle nuove pressioni per adeguare i prezzi, questo problema può creare un vero disastro all'industria. E ricordate, questa situazione non è figlia della malasorte ma il risultato della strategia deliberata di lasciare i rischi della ricerca agli altri per concentrarsi sulla produzione di farmaci «me-to~». Nel capitolo 4, ho discusso del magro raccolto di farmaci innovativi, definiti come farmaci di approvazione recente che sono al tempo stesso nuovi composti e classificati dalla FDA come probabili miglioramenti rispetto ai farmaci già presenti sul mercato. Per quattro anni a partire dal 2000, su 314 farmaci approvati solo 32 erano farmaci innovativi. E di questo gruppo già esiguo, solo 7 arrivavano dalle prime dieci case farmaceutiche USA. Uno ciascuno dalla Pharmacia, la Merck e la Bristol-Myers Squibb nel 2000; uno dalla Merck nel 2001; nessuno nel 2002; e uno ciascuno dalla Pharmacia, la Wyeth e la Abbott nel 2003. Dov'erano la Pfizer, la Eli Lilly e la Schering-Plough? Quel raccolto irrisorio non giustifica neanche lontanamente tutta la retorica su quanto sia innovativa l'industria farmaceutica

americana, o tutti gli ammonimenti sul fatto che, se osassimo regolamentare i prezzi, pregiudicheremmo il flusso prodigioso di medicinali salva-vita.

Alla fine del terzo trimestre del 2003, il *Wall Street Journal* riferì sul rendimento dell'industria farmaceutica. Il pezzo apriva in prima pagina con una frase che solo pochi anni prima sarebbe parsa inconcepibile: «Le case farmaceutiche non potrebbero essere più malate». E proseguiva: «È da più di un anno che i titoli farmaceutici stanno deludendo gli investitori, e le notizie di ieri suggeriscono che le cose stanno peggiorando». ¹⁰ Perché? «Brevetti scaduti sui farmaci redditizi, sforzi per contenere le crescenti spese sanitarie e una produzione di farmaci debole.» La Merck, un tempo la seconda azienda farmaceutica della nazione, inclusa nella media delle industrie del Dow Jones, fu quella che registrò la perdita di valore più alta del proprio titolo azionario tra i trenta titoli di prim'ordine (*blue chips*) che compongono l'indice.

Il cattivo andamento colpiva le aziende in maniera differente. Alcune, come la Pfizer, principalmente grazie ai suoi campioni di vendita come il Lipitor e il Celebrex, andavano relativamente bene. Non dimeno, dopo la sua acquisizione della Pharmacia, nel 2003 la Pfizer annunciò la decisione di risparmiare 2,5 miliardi di dollari chiudendo cinque dei suoi venticinque centri di ricerca sparsi in tutto il mondo, uno dei quali alla periferia di Chicago, con 1300 dipendenti. ¹¹ La Merck sta lottando e nel 2003 annunciò che avrebbe lasciato a casa 4400 dei suoi 63000 dipendenti. ¹² Il valore delle azioni della Bristol-Myers Squibb scese di quasi il 60 per cento tra il 2001 e il 2003. I suoi farmaci più venduti, il Taxol, il Glucophage e il BuSpar (un agente antiansia), adesso si trovano a fare i conti con la concorrenza dei generici. Inoltre, nessuno dei suoi blockbuster venne scoperto da ricercatori dell'azienda. Come scrisse Gardiner Harris del *New York Times*, l'azienda «li acquisì in licenza da altre fonti e si affidò ai suoi avvocati per difendere i farmaci dalla concorrenza dei generici, a volte anche parecchio tempo dopo la scadenza dei diritti di commercializzazione esclusiva degli stessi farmaci». ¹³

Anche se l'industria farmaceutica è ancora un gigante, è un colosso che deve cominciare a difendersi. Che cosa farà? Fino a oggi ha cercato disperatamente farmaci da acquisire in licenza dalle piccole

società di biotecnologie e dalle università, ha spinto con più forza i farmaci «me-too», si è impegnata in un balletto di acquisizioni e fusioni per mettere insieme una produzione assottigliata, gonfiare il numero di dipendenti impegnati nel marketing e realizzare qualche economia di scala. E sta intentando un numero maggiore di cause per estendere i diritti esclusivi di commercializzazione e combattere la regolamentazione, promuovendo nel contempo se stessa con attività di relazioni pubbliche e proclami sempre più stravaganti. Tuttavia non potrà andare avanti così, per la semplice ragione che le sue fortune finanziarie sono fondate su prezzi sempre in costante crescita che non sono semplicemente più sostenibili. Nessuno è più in grado o è disposto a pagare ancora quei prezzi. Il benefit sui farmaci prescritti di Medicare offre una tregua temporanea. Quindi le big pharma dovranno cambiare. Ma come?

Come salvare l'industria farmaceutica... e spendere bene i nostri soldi

A dispetto di tutti i suoi eccessi, l'industria farmaceutica è importante e dovrebbe essere salvata, in primo luogo da se stessa. Per i cittadini rappresenta un bene indispensabile e bisognerebbe fare in modo che perseguisse il suo scopo originale di sviluppare farmaci importanti e venderli a prezzi ragionevoli. Ho mostrato come l'industria, corrotta da facili profitti e avidità, ha ingannato e sfruttato gli americani. Tuttavia questo non significa certo che chiunque lavori per le big pharma sia corrotto o disonesto. In realtà, la mia impressione è che la maggior parte dei lavoratori di questa industria, persino ai livelli più alti, riconoscano la propria funzione pubblica. Credono onestamente di essere parte di un'industria innovativa i cui prezzi sono il riflesso esatto del valore dei suoi prodotti e del costo per realizzarli. Questa è la prova degli effetti della compartimentazione nelle grandi società per azioni; solo poche persone conoscono la vera dimensione dell'azienda. Ed è anche una prova della natura umana. La gente desidera essere orgogliosa del proprio lavoro.

Ma voi lettori a questo punto avrete capito che l'industria farmaceutica, a dispetto dei suoi numerosi dipendenti devoti, si è allontanata di molto dalla sua missione originale. In questo capitolo suggerirò delle riforme specifiche che potrebbero riportare l'industria al suo scopo originario e rendere i farmaci prescritti non solo più accessibili, ma migliori e più sicuri. La mia intenzione è di mostrare che cosa occorre cambiare per fare funzionare l'industria come dovrebbe: come una fonte di farmaci innovativi e accessibili per aiutare la gente a vivere meglio e più a lungo.

A questo scopo tratteggerò un quadro ideale, all'interno del quale proporrò delle riforme benché io sia consapevole che gli ostacoli per realizzare alcune di queste sono durissimi da superare. Di fatto, queste barriere possono essere le più diverse. Alcune riforme, come quella finalizzata a imporre che i nuovi farmaci siano comparati con quelli più vecchi, potrebbero essere attuate potenzialmente nell'arco di una notte, se ci fosse la volontà politica. Altre, come la modifica della legge sui brevetti o la definizione di un sistema di determinazione dei prezzi uniforme, presentano ogni sorta di conseguenze a livello globale e dovrebbero misurarsi con ostacoli pressoché insormontabili. Ma ha una sua utilità cercare di definire il sistema ideale, in modo da permetterci quantomeno di avvicinarci a esso il più possibile, in modo diseguale e incompleto, se necessario, ma avendo chiaro almeno dove vogliamo andare.

Le mie proposte riguardano sette problemi rilevanti che ho trattato in questo libro. Sono elencati qui di seguito insieme ai riferimenti ai capitoli in cui sono stati discussi, nel caso vogliate rinfrescarvi la memoria. Non ricorderò tutti i problemi che ho trattato qui o tutte le riforme che si potrebbero auspicare, ma solo i più importanti.

1. Le case farmaceutiche producono troppi farmaci «me-too» e pochi farmaci innovativi. (Capitoli 4 e 5)

2. La Food and Drug Administration è troppo alla mercé dell'industria che dovrebbe regolare. (Capitolo 11)

3. Le case farmaceutiche hanno troppo controllo sulla ricerca clinica dei loro stessi prodotti. (Capitoli 6 e 9)

4. Brevetti e altri diritti di commercializzazione esclusivi sono eccessivamente lunghi e troppo elastici. (Capitolo 10)

5. Le case farmaceutiche hanno troppa influenza sulla formazione medica riguardante i loro stessi prodotti. (Capitolo 8)

6. Informazioni importanti su ricerca e sviluppo, marketing e determinazione dei prezzi vengono tenute segrete. (Capitoli 1, 3 e 7)

7. I prezzi sono troppo alti e troppo variabili. (Capitolo 1 e 12)

Discuterò delle riforme chiave necessarie per affrontare ciascuno di questi problemi, ma occorre riconoscere che le riforme potrebbero spesso avere effetti molteplici e sovrapposti. Per esempio, qualunque cosa abbrevi i diritti di commercializzazione esclusiva avrà effetti anche sui profitti e sulla capacità dell'industria di condizio-

nare il governo e la FDA. Ma il risultato finale è che quasi tutti i cambiamenti che propongo porterebbero a farmaci migliori e prezzi più bassi, e allenterebbero la morsa d'acciaio delle big pharma sulla politica pubblica e la professione medica.

Più attenzione ai farmaci innovativi e meno ai «me-too»

È possibile adottare una serie di misure per arrestare il flusso di farmaci «me-too». Ciò costringerebbe automaticamente le case farmaceutiche a dedicare maggiori sforzi allo sviluppo di farmaci veramente innovativi. Per cominciare, *la legge USA sui brevetti dovrebbe essere applicata nella sua forma originale*. I tribunali hanno progressivamente indebolito il requisito che le nuove scoperte o invenzioni fossero utili, originali e non ovvie. Non c'è giustificazione possibile, per esempio, per un nuovo brevetto sul Prozac per il trattamento della sindrome premestruale. Gli esaminatori dell'US Patent and Trademark Office non dovrebbero ricevere bonus basati sul numero di domande di brevetto che trattano. Dato che è più facile accordare un brevetto che negarlo, l'attuale pratica di pagamento incoraggia l'approvazione rapida, quali che siano i meriti. I revisori dei brevetti dovrebbero essere retribuiti per il tempo dedicato, e un'appropriata supervisione manageriale dovrebbe prevenire ritardi irragionevoli.

Il regolamento della Food and Drug Administration dovrebbe richiedere che i nuovi farmaci non siano comparati con i placebo ma con i farmaci già presenti sul mercato per la stessa condizione. L'approvazione dovrebbe dipendere dalla risposta alla domanda se il nuovo farmaco aggiunge qualcosa di utile in termini di maggiore efficacia, maggiore sicurezza, minori effetti collaterali, o sostanzialmente maggiore convenienza. Alla FDA dovrebbe essere accordata una ragionevole flessibilità nel giudizio, ma essa non dovrebbe approvare farmaci che tutto considerato non offrono alcun vantaggio o solo un vantaggio minimo rispetto a farmaci già disponibili, e potrebbero addirittura fare peggio. Nel giro di una notte, questa riforma da sola costringerebbe l'industria a concentrarsi più sui farmaci innovativi e meno sui farmaci «me-too». Se dovessi scegliere solo una delle riforme che sto suggerendo, sarebbe questa. Il cambiamento sortirebbe

molteplici effetti a catena benefici. Ed è uno di quelli che potrebbero essere raggiunti facilmente dalla legislazione congressuale.

Qui si pone anche una questione di carattere etico. È sbagliato comparare un farmaco nuovo con un placebo se è già presente sul mercato un farmaco efficace, perché in questo modo si finisce per negare ad alcuni soggetti umani il trattamento durante il trial. Per questa ragione, i trial di farmaci per malattie serie, come il cancro o l'HIV/AIDS, non presentano quasi mai gruppi placebo. Invece, il nuovo farmaco viene comparato con uno di quelli correntemente utilizzati. I gruppi placebo possono servire per condizioni minori, o per condizioni che potrebbero *precorrere* malattie serie, come l'ipertensione o gli alti tassi di colesterolo. Qui i trial controllati con placebo sono d'ordine del giorno. Ho sentito un alto funzionario della FDA giustificarli, affermando implicitamente che in realtà credeva che neanche i vecchi farmaci fossero efficaci. Se non sappiamo se il Prozac funziona, sembrava dire, allora perché testare lo Zoloft contro di esso? Ma c'è un argomento che depone a favore di standard di prova più elevati, non per i trial clinici controllati con placebo. Se c'è davvero qualche dubbio sull'efficacia di un trattamento standard, la FDA dovrebbe richiedere che i trial clinici dei nuovi trattamenti abbiano tre gruppi di comparazione: nuovo farmaco, vecchio farmaco e placebo.

Riflettiamo ancora un po' sui benefici che comporta la richiesta di comparare i nuovi farmaci con quelli vecchi. Primo, pochi farmaci «me-too» verrebbero approvati, dal momento che è altamente improbabile che a dosi comparabili ogni nuovo farmaco sia migliore dell'ultimo. Secondo, come già detto sopra, le case farmaceutiche sarebbero costrette a concentrarsi sui farmaci innovativi. Terzo, potrebbero tagliare i loro enormi bilanci per il marketing, dal momento che buona parte delle spese in essi contenute servono a convincere i medici e il pubblico che in assenza di evidenza un «me-too» è meglio di un altro. Se l'evidenza fosse richiesta, ci sarebbe molto meno bisogno di marketing, e non dovremmo pagare l'elevato margine che esso aggiunge ai prezzi. Quarto, ci sarebbero molti meno trial clinici. Un gran numero di questi sono oggi progettati per ottenere l'approvazione della FDA per i farmaci «me-too», scoprire nuovi usi per questi, o (nel caso di buona parte degli studi di Fase IV) per raggiungere una buona posizione nell'affollato mercato dei «me-too». In altre pa-

role, questi trial sono in realtà strumenti di marketing. Se i farmaci venissero approvati solo quando sono chiaramente superiori sotto qualche aspetto ai farmaci già presenti sul mercato, il numero dei trial clinici precipiterebbe, ma ciascuno diverrebbe molto più significativo. Servirebbero così lo scopo per il quale sono nati e per il quale i soggetti umani sono portati a credere che servano, ovvero rispondere a una questione importante da un punto di vista medico: questo farmaco aggiunge qualcosa di valore alla nostra capacità di trattare questa condizione? E non: «Posso creare un grande mercato per questo farmaco?».

Rafforzare la Food and Drug Administration

La FDA ha bisogno di essere rafforzata come agenzia indipendente. Oggi è così dipendente dall'industria farmaceutica che è diventata l'ancella delle big pharma. Apologeti dell'industria e conservatori contrari a ogni regolamentazione continuano a prendere di mira pubblicamente la FDA (controllate gli editoriali del *Wall Street Journal* sull'argomento), ma questa è principalmente una presa di posizione ideologica. In realtà, la FDA è diventata estremamente accomodante nei confronti dell'industria, come dimostrato dal discorso dell'ex commissario (discusso nel capitolo 11) che invitava gli altri paesi a consentire la crescita dei prezzi dei farmaci. Una volta ho sentito un altro alto funzionario dell'agenzia dire pubblicamente che il lavoro del Center for Drug Evaluation and Research è di «facilitare» lo sviluppo del farmaco, qualcosa di ben diverso dal regolare. Sarebbe che il cliente della FDA non sia più la gente, ma l'industria. Che cosa bisognerebbe fare, dunque, per ripristinare il ruolo appropriato della FDA?

Primo, il Prescription Drug User Fee Act dovrebbe essere abrogato, o lasciato scadere nel 2007. Questa legge, lo ricorderete, autorizza le aziende farmaceutiche a pagare *user fees* alla FDA per ogni farmaco analizzato. Tale pratica mette la FDA sul libro paga dell'industria, farmaco dopo farmaco. Più farmaci l'agenzia analizza, più denaro riceve dall'industria. È analogo all'incentivo dello US Patent and Trademark Office per garantire i brevetti. Questa soluzione crea

un potente conflitto d'interessi per la FDA. Inoltre, l'idea stessa che società private «usino» un'agenzia di regolamentazione pubblica è sbagliata, dal momento che la FDA esiste per servire la gente, non le case farmaceutiche.

Secondo, il sostegno pubblico dovrebbe essere incrementato: non solo per compensare la perdita delle *user fees* ma ben oltre quella cifra. La FDA è vitale per la sanità pubblica, e ha bisogno di essere finanziata adeguatamente. Darle le risorse necessarie a svolgere correttamente il proprio lavoro garantirebbe un ritorno di gran lunga superiore all'investimento iniziale. Il finanziamento pubblico dovrebbe anche permettere di risanare il bilancio della FDA. Il Prescription Drug User Fee Act richiedeva all'agenzia di destinare troppe risorse a velocizzare i passaggi dell'approvazione dei farmaci, a scapito di altre funzioni importanti, come il monitoraggio della sicurezza, l'ispezione degli impianti di produzione e la garanzia di una pubblicità veritiera. Inoltre, nella corsa contro il tempo per approvare i farmaci, l'agenzia sta prendendo scorciatoie che abbassano gli standard per la sicurezza e l'efficacia. Le scorciatoie possono essere giustificate in certi casi, come all'inizio dell'epidemia di HIV/AIDS, ma dovrebbero essere rare. Adesso alla FDA si pone troppa enfasi sulla necessità di accelerare.

Terzo, i comitati consultivi della FDA non dovrebbero includere esperti che hanno legami finanziari con l'industria. L'idea che essi siano in qualche misura indispensabili non è credibile. Nessuno è indispensabile. La verità è che gli esperti vengono cooptati con questi accordi, proprio come la FDA viene cooptata tramite le *user fees*.

Un istituto per la supervisione dei test clinici sui farmaci

Alle case farmaceutiche non dovrebbe più essere consentito di controllare i test clinici dei loro stessi farmaci. Ci sono ormai innumerevoli prove che questa pratica influenza la ricerca a favore del produttore del farmaco. Essa distorce anche il contenuto della ricerca condotta, dal momento che le aziende sono più interessate a incrementare le vendite che a ottenere un riconoscimento medico. Non abbiamo nessun bisogno di studi ulteriori il cui scopo è quello di di-

mostrare che un nuovo farmaco è meglio di un placebo per un qualche uso leggermente diverso, ma le aziende farmaceutiche li sponsorizzano perché aiutano a espandere il mercato.

Per garantire che i trial medici soddisfino un'autentica necessità medica e per verificare che siano progettati, condotti e riferiti in maniera corretta, propongo la creazione di un istituto per i trial dei farmaci prescritti all'interno del National Institutes of Health che gestisca i trial clinici. Le case farmaceutiche dovrebbero contribuire a questo istituto con una percentuale delle loro entrate, ma questi contributi non dovrebbero essere collegati a un farmaco particolare (come nel caso delle *user fees* per la FDA). L'istituto dovrebbe poi stipulare dei contratti con ricercatori indipendenti dei centri di medicina universitari per la conduzione delle sperimentazioni. I ricercatori dovrebbero a loro volta progettare i trial, analizzare i dati, scrivere i documenti e decidere su un'eventuale pubblicazione. I dati diverrebbero proprietà congiunta di NIH e ricercatori, non controllata dall'azienda sponsorizzatrice. Oggi la FDA assegna la responsabilità della conduzione dei trial agli sponsor. Questa pratica avrebbe fine. La responsabilità andrebbe esattamente dove dovrebbe: ai ricercatori indipendenti e alle loro istituzioni.

Altri hanno invocato la creazione di un istituto speciale nell'ambito dell'NIH per valutare i farmaci prescritti, ma in genere hanno suggerito che comparasse farmaci che sono già presenti sul mercato (come è stato fatto nello studio ALLHAT discusso nel capitolo 6). Anche se questo potrebbe servire, affronterebbe soltanto gli effetti del problema di fondo, non la causa. Nulla impedirebbe alla FDA di proseguire nell'approvazione di un gran numero di farmaci «metoo» comparati con placebo. La mia proposta è diversa. L'istituto per i trial dei farmaci prescritti dovrebbe sovrintendere ai trial *prima* dell'approvazione da parte della FDA, non dopo. Dato che i farmaci dovrebbero essere comparati con trattamenti più vecchi, in primo luogo sarebbero molti meno i farmaci di dubbio beneficio a raggiungere il mercato. Importanti comparazioni di farmaci già presenti sul mercato potrebbero essere svolte all'interno degli istituti NIH esistenti, come fu fatto nel caso dello studio ALLHAT.

La cosa sulla quale bisognerebbe ragionare con attenzione è il modo in cui l'istituto dovrebbe amministrare i trial. Potrebbe defi-

nrine una diversa priorità in base al parere di un esperto imparziale, così come gli altri istituti all'NIH hanno a disposizione giurie di esperti con il compito di stabilire a quale ricerca dare la priorità. Ma sarebbe lecito attendersi che tutti i trial di merito scientifico venissero eseguiti, e che un qualche meccanismo consentisse di presentare ricorso a un'eventuale decisione di non effettuare un trial proposto. Non si tratta di un processo perfetto, e potrebbero anche esistere delle alternative migliori, ma il punto è che un'agenzia pubblica e indipendente dovrebbe amministrare tutti i trial clinici per assicurare che vengano condotti correttamente, sia da un punto di vista scientifico che etico. Si tratta di una questione troppo importante per lasciarla a organizzazioni di ricerca a contratto private, i cui unici clienti sono le case farmaceutiche.

In seguito alla riduzione del numero di trial per farmaci «me-too», ci sarebbero meno trial complessivamente, e potrebbero essere condotti interamente in scenari accademici non-profit. Non ci sarebbe bisogno di un'industria della ricerca privata, che ha un conflitto d'interessi implicito. Ma se fossero i centri universitari a effettuare i trial, sarebbe essenziale che fossero liberi, come le loro facoltà, dai propri legami finanziari. Per ricevere finanziamenti, le istituzioni accademiche non dovrebbero avere interessi azionari nell'industria farmaceutica, e i ricercatori non dovrebbero avere legami con le aziende di cui stanno valutando i medicinali. Allo stesso modo, i consiglieri esperti dell'istituto per i trial dei farmaci prescritti non dovrebbero avere conflitti d'interesse.

Limitare il monopolio dei diritti di commercializzazione

Il periodo di esclusiva dei farmaci di marca è troppo lungo e troppo facilmente estendibile. Questa è una delle ragioni principali dell'alto prezzo dei medicinali e dei profitti smisurati delle big pharma. Non esiste alcuna ragione legittima per ritardare così a lungo la concorrenza dei farmaci generici.

Paradossalmente, la prima riforma che suggerirei, ovvero quella di limitare il monopolio dei diritti di commercializzazione, concede alla case farmaceutiche più tempo per completare i loro trial clinici.

Propongo che anche se i brevetti sono garantiti prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche, la durata degli stessi venga calcolata solo dal momento in cui i farmaci arrivano sul mercato. In altre parole, un'azienda potrebbe brevettare un nuovo farmaco prima di lanciare trial clinici per proteggerlo dalla concorrenza, ma l'inizio del periodo di durata del brevetto dovrebbe essere conteggiato solo dopo l'approvazione del farmaco da parte della FDA e il suo arrivo sul mercato. Allora potrebbe avere una durata, per dire, di sei anni dal momento dell'arrivo del farmaco sul mercato, invece che di vent'anni a partire dalla presentazione della domanda di brevetto. In questo modo, le sperimentazioni cliniche non sottrarrebbero nulla al tempo di vendita, e le aziende potrebbero essere più attente e minuziose. (Qui ragiono come se non ci fosse nessun istituto nazionale per i trial dei farmaci prescritti.) Mi rendo conto che un simile cambiamento sarebbe difficile da raggiungere, vista l'attuale tendenza ad armonizzare a livello internazionale la legge in materia di brevetti. Ma come ho detto in precedenza, sto solo abbozzando un sistema ideale, e questo cambiamento costituirebbe senza dubbio un miglioramento.

La legge che garantisce alle case farmaceutiche sei mesi extra di diritti esclusivi di commercializzazione per la sperimentazione dei farmaci sui bambini dovrebbe essere abolita. Questa legge è potenzialmente una forma di corruzione, e non soddisfa nemmeno gli scopi dichiarati. Le aziende farmaceutiche si avvantaggiano della legge per testare farmaci blockbuster sui bambini, indipendentemente dal valore del farmaco per questo gruppo di età. Con un investimento di pochi milioni di dollari, o anche meno, possono incrementare le loro entrate di centinaia di milioni. Tuttavia, possono scegliere di non testare farmaci meno redditizi sui bambini anche quando sono più indicati per questo gruppo di età. La FDA adesso ha l'autorità per richiedere sperimentazioni pediatriche come condizione per l'approvazione, ma la usa raramente. Ed è un peccato. Immaginate lo scalpore che si solleverebbe nel caso in cui la FDA permettesse alle case farmaceutiche di procedere alla sperimentazione di farmaci solo sugli uomini, anche se questi probabilmente potrebbero essere usati con pari benefici sulle donne.

Le falle presenti nell'Hatch-Waxman Act dovrebbero essere chiuse, impedendo così l'allungamento dell'esclusiva per anni. Ricordere-

te l'argomento approfondito nel capitolo 10, allorché abbiamo sottolineato la possibilità per le case farmaceutiche di presentare domanda per numerosi brevetti aggiuntivi su un farmaco già brevettato e approvato. Denunciando le aziende produttrici di generici per la violazione di questi brevetti secondari, esse possono fare scattare sospensioni successive di trenta mesi sui concorrenti generici. Questo non dovrebbe essere possibile. Il modo per mettere fine a tale situazione è chiaro. Primo, le restrizioni presenti nell'Hatch-Waxman Act dovrebbero essere applicate. Soltanto i brevetti inclusi nell'Orange Book della FDA possono essere la base per tali procedimenti legali, e questi a loro volta dovrebbero essere limitati ai brevetti relativi al farmaco originale e al suo uso approvato. La FDA ignora completamente questa restrizione e consente alle aziende farmaceutiche di inserire nell'elenco qualunque farmaco secondario desiderino, senza preoccuparsi di quanto possa essere futile o distante dal farmaco originale. Bisognerebbe porre fine a questo stato di cose, come ha sollecitato a fare la Commissione federale per il commercio. Dovrebbe essere responsabilità della FDA garantire la presenza nell'Orange Book solo dei farmaci che ne hanno diritto. Naturalmente, se la legge sui brevetti fosse applicata rigidamente, concedendo i brevetti solo a scoperte e invenzioni che sono davvero utili, originali e non ovvie, non ci sarebbero così tanti brevetti secondari.

Non c'è motivo di sospendere per trenta mesi l'ingresso sul mercato delle aziende produttrici di generici solo perché chiamate in causa dalle aziende di marca. Anche se un'azienda di marca crede sinceramente che potrebbe essere stato violato un brevetto importante, potrebbe fare causa all'azienda di generici senza ricevere un'estensione automatica dei diritti esclusivi di commercializzazione. Le aziende produttrici di generici farebbero comunque molta attenzione a non violare un brevetto valido, perché potrebbero essere chiamate a risarcire le perdite nelle vendite dell'azienda di marca. L'Hatch-Waxman Act dovrebbe anche essere riformato per rendere impossibile alle aziende di marca stringere accordi di non belligeranza con i produttori di generici per ritardarne l'ingresso sul mercato. La prima azienda di generici che ottiene l'approvazione dopo un procedimento legale guadagna sei mesi di diritti esclusivi di marketing. Questa esclusiva dovrebbe riguardare l'azienda di generici che porta un

farmaco sul mercato il prima possibile. La legge del 2003 sul benefit di Medicare per i farmaci prescritti conteneva alcune misure per la modifica dell'Hatch-Waxman Act, ma non è ancora chiaro come funzioneranno.

Separare le big pharma dalla formazione medica

Dobbiamo mettere fine all'assurdità che siano le big pharma a occuparsi della formazione medica. Le case farmaceutiche operano sul mercato per vendere farmaci. Punto. Sono esattamente i soggetti sbagliati cui affidare la valutazione dei prodotti che vendono. Non sto dicendo che tutte le informazioni che le case farmaceutiche forniscono ai medici sono false. Alcune di esse sono utili e valide. Ma l'informazione dalle aziende arriva mescolata con esagerazioni, distorsioni e disinformazione, e spesso non c'è modo di distinguere l'una dalle altre. Una buona formazione sui farmaci prescritti ha bisogno, come tutta la formazione, di essere il più possibile obiettiva e critica.

Eppure le case farmaceutiche versano denaro nelle scuole di medicina e nelle cliniche universitarie, sostengono gran parte della formazione medica continua e sovvenzionano i meeting professionali. Ogni volta che un medico riceve un aggiornamento, le big pharma sono presenti per dare il loro aiuto. Non c'è dubbio che ciò influenzi il contenuto della formazione. Il risultato è che i medici non solo ricevono informazioni parziali, ma apprendono uno stile professionale basato su un ampio ricorso ai farmaci. Finiscono così per convincersi che c'è un farmaco per ogni cosa e che i farmaci nuovi (di cui hanno molti campioni gratuiti) sono sempre migliori di quelli vecchi. *Dobbiamo chiarire una volta per tutte una verità elementare: le case farmaceutiche non sono, e non possono essere, fornitori di formazione. Nessuna legge, regolamento o linea guida dovrebbe essere basata sull'idea che lo siano.*

La professione medica ha bisogno di assumersi la piena responsabilità della formazione dei suoi membri. È sufficiente adottare qualche semplice misura perché ciò accada. *Primo, le scuole di medicina dovrebbero insegnare agli studenti che cosa sono i farmaci, evitando di delegare la materia a programmi sponsorizzati dall'industria e a mate-*

riali d'insegnamento. Molte delle nostre scuole migliori hanno cancellato i corsi di farmacologia che in genere insegnavano i principi base delle azioni e degli usi dei farmaci. *Secondo, le cliniche universitarie dovrebbero considerare gli informatori scientifici delle aziende farmaceutiche al pari degli altri rappresentanti,* ai quali non è permesso di girare per le strutture liberamente, promuovendo i loro prodotti e offrendo omaggi e pasti agli studenti di medicina e ai medici specializzandi. *Terzo, la classe medica ha bisogno di assumersi la responsabilità della propria formazione continua.* Così come non dovrebbe esserci un'industria della ricerca clinica privata, così non dovrebbe esserci nessuna industria della formazione medica privata assoldata dalle case farmaceutiche. Ciò comporterebbe una diminuzione dei finanziamenti per la formazione medica continua, ma questa potrebbe essere resa meno costosa senza alcuna perdita di qualità. *Infine, le associazioni professionali dovrebbero autofinanziarsi.* Se rompere la loro dipendenza dalle case farmaceutiche significa aumentare le quote sociali, che così sia. I convegni avrebbero solo da guadagnare diventando più modesti, seri e meno dispersivi. E se i medici desiderano recarsi in una località delle Hawaii per un meeting, lasciamo che se lo paghino loro.

Molti medici sarebbero pronti a condividere l'idea che le case farmaceutiche non dovrebbero occuparsi dei contenuti della formazione medica, ma affermano che è accettabile che la sostengano a distanza di sicurezza. Io non sono d'accordo. Le enormi spese di marketing dell'industria sono imbastite sui prezzi dei farmaci prescritti. Gran parte di queste entrate derivate dall'incremento delle vendite venne investita nella «formazione»; ricordate i 35 miliardi di dollari scomparsi del capitolo 8? Io credo che la gente, se interrogata, non sarebbe favorevole a fornire questi generosi sussidi ai medici. Naturalmente, se le sovvenzioni alla formazione da parte dell'industria fossero tenute *davvero* completamente a distanza di sicurezza, tali sovvenzioni presto scomparirebbero in larga parte. Queste aziende non sono associazioni di beneficenza. Si aspettano un ritorno dagli investimenti, e lo ottengono, proprio perché quella che chiamano formazione ha lo scopo di incrementare le vendite. In risposta all'aumentare della preoccupazione circa il marketing mascherato da formazione, alcune aziende creano bilanci per la formazione separa-

ti. Ma non importa come la chiamano, lo scopo ultimo è lo stesso: vendere farmaci.

Le case farmaceutiche sostengono che la pubblicità diretta al consumatore è anche educativa, ma in realtà lo è persino meno dei meeting per i medici alle Hawaii sponsorizzati dalle aziende. I consumatori non hanno modo di valutare le affermazioni cliniche che vengono fatte in uno spot televisivo di trenta secondi. Lo scopo e l'effetto di queste pubblicità è di aumentare la pressione sui medici affinché prescrivano i farmaci «me-too» più recenti e più costosi. *La pubblicità diretta al consumatore dovrebbe essere proibita negli Stati Uniti così come lo è in altri paesi avanzati.* Quanto meno, dovrebbe essere regolata con maggior rigore. Le big pharma e le agenzie di pubblicità, che investono cifre ingenti su questo terreno, oppongono una strenua resistenza, così ogni azione in materia richiede probabilmente un mandato del Congresso. Per ragioni di salute pubblica e sicurezza, tuttavia, alla FDA è riconosciuta l'autorità sulla pubblicità farmaceutica, così in questo caso non si può parlare di un «diritto al libero discorso commerciale» senza vincoli. La questione è come, e quanto, debba essere regolato.

Aprire la scatola nera

Le big pharma hanno assolutamente bisogno di un po' di trasparenza. Se riescono a sfruttare il pubblico è in parte per la loro straordinaria segretezza. Le case farmaceutiche rivelano poco o nulla degli aspetti più cruciali del loro business. Eppure, a differenza di altre imprese, è proprio dal pubblico che dipendono per una moltitudine di favori speciali, inclusi i diritti alla ricerca finanziata dall'NIH, lunghi periodi di monopolio di mercato e molteplici agevolazioni fiscali che garantiscono quasi un profitto. *A causa di questi favori e dell'importanza dei suoi prodotti per la salute pubblica, così come del fatto che il governo è uno dei maggiori acquirenti dei suoi prodotti, l'industria farmaceutica dovrebbe essere considerata come un servizio di pubblica utilità e i suoi registri dovrebbero essere aperti.*

Noi dovremmo sapere esattamente quali aziende spendono in R&S e come è suddivisa questa spesa, non solo per funzione, ma an-

che per i singoli farmaci, una volta che questi sono stati brevettati e immessi nei trial clinici. Dovremmo conoscere le cifre relative spese nella ricerca preclinica, clinica e di mercato. Le spese per i trial clinici di ciascun farmaco dovrebbero essere separate nelle loro varie fasi, inclusi gli studi di Fase IV. E dovremmo sapere quanto spendono le case farmaceutiche in ricerca di mercato, e dove viene messo a bilancio quel denaro. •

C'è bisogno di aprire anche l'enorme scatola nera conosciuta come «marketing e amministrazione». Dove vanno davvero quelle decine di miliardi di dollari? Quanto va ai massimi dirigenti? Quanto agli avvocati? Quanto per la «formazione» dei medici e del pubblico? Tutte queste categorie andrebbero suddivise nelle loro componenti. Queste spese producono un enorme rialzo dei prezzi sui farmaci, e la gente ha il diritto di conoscerle nei dettagli.

Della riforma dei prezzi tratteremo nel paragrafo successivo, ma i prezzi sono un'altra grande parte dei segreti dell'industria. È estremamente difficile scoprire che cosa pagano effettivamente per i loro farmaci prescritti. Le case farmaceutiche pubblicano i loro prezzi medi all'ingrosso, che dovrebbero essere quelli che consigliano ai grossisti di far pagare alle farmacie. Ma nella pratica, il prezzo medio all'ingrosso significa poco, specie poi per chi compra al dettaglio. Consumatori diversi, pagano prezzi molto differenti, e quello che un consumatore paga effettivamente viene spesso oscurato da sconti e rimborsi. Quelli che pagano una cifra prossima al prezzo medio all'ingrosso sono principalmente le persone senza assicurazione, anche se i prezzi possono ancora variare da una farmacia all'altra. La maggior parte dei procedimenti giudiziari che hanno coinvolto le case farmaceutiche hanno riguardato frodi ai danni di Medicaid o Medicare mediante prezzi che venivano gonfiati, a volte in contemporanea all'offerta di bustarelle a medici o manager di benefit farmaceutici. È soltanto in virtù della segretezza, complessità e grande variabilità delle intese per la determinazione dei prezzi che le case farmaceutiche possono continuare a ingannare il loro maggiore cliente – il governo – e sfruttare gli individui senza poteri di contrattazione.

Stabilire una politica dei prezzi ragionevole e uniforme

I prezzi dei farmaci non dovrebbero essere solo trasparenti, ma anche ragionevoli e il più possibile uniformi per tutti i clienti Le grandi disparità oggi esistenti, con le persone più vulnerabili che si ritrovano a pagare i prezzi più alti, sono ingiuste. I prezzi hanno bisogno di venire in qualche modo regolamentati per essere più abbordabili. I profitti nel settore farmaceutico potrebbero restare ancora molto alti, anche con significativi abbassamenti dei prezzi, soprattutto se si riducessero con decisione le spese per il marketing. Dal momento che il singolo maggiore acquirente di farmaci prescritti è il governo, questo potrebbe negoziare o regolamentare i prezzi nell'interesse di tutti, come fanno i governi di altri paesi avanzati. Per le persone troppo povere per potersi permettere i farmaci necessari, potrebbero esserci dei sussidi, ma non cambierebbe il prezzo, solo chi paga. Prezzi uniformi avrebbero altresì la funzione di prevenire il caos attuale che fa da copertura a frodi, tangenti e speculazioni sui prezzi. Sarebbe altresì desiderabile che i prezzi fossero più o meno simili in tutti i paesi sviluppati, nonché all'interno degli stessi Stati Uniti, dal momento che le big pharma appartengono a un'industria globale e le grandi disparità creano problemi alle frontiere (come abbiamo visto con il Canada).

Ciò non significa che gli altri paesi sviluppati dovrebbero permettere ai prezzi di salire per raggiungere quelli USA, come sembrava raccomandare l'ex commissario della FDA Mark McClellan, con l'appoggio apparente dell'amministrazione Bush. Basandoci invece sulla piena conoscenza di profitti e spese dell'industria, dovremmo cercare di convergere su un prezzo ragionevole. L'industria e i suoi difensori affermano che i prezzi più alti pagati dagli americani servono a coprire i costi di R&S, ma questo ignora il fatto che le grandi aziende farmaceutiche sono redditizie in tutto il mondo e i loro profitti allo stato attuale eccedono il totale delle spese per R&S. Non solo non stanno tirando avanti a fatica, come implicitamente affermano i loro apologeti, ma negli anni recenti hanno moltiplicato per tre e anche per sei volte i profitti guadagnati dalle altre aziende di «Fortune 500». Qualcuno potrebbe anche sostenere che gli americani devono pagare prezzi più alti per coprire i costi di commercia-

lizzazione, o assicurare che le dieci più importanti aziende farmaceutiche USA continuino a realizzare i loro profitti straordinari: più profitti totali di tutte le altre aziende di «Fortune 500» messe insieme per il 2002.

Purtroppo, con il varo della legge di riforma di Medicare nel 2003, la politica pubblica si è mossa in direzione esattamente opposta a un qualunque ragionevole freno ai prezzi dei farmaci. Il benefit per i farmaci prescritti proibisce esplicitamente a Medicare di utilizzare il suo potere di acquisto per trattare per prezzi più bassi. Questa clausola fu come un assegno da parecchi miliardi di dollari, firmato dai contribuenti, alle big pharma. (Non a caso questa industria conta a Washington sulla lobby più grande.) Le spese sui farmaci arriveranno presto a superare il valore del benefit. Peggio, il denaro dirottato verso case farmaceutiche, aziende che gestiscono benefit farmaceutici e assicurazioni private dovrà essere spremuto dalle tasche dei contribuenti, e il modo più probabile in cui ciò verrà fatto sarà tagliando altri servizi di Medicare o aumentando i premi e giocando sulla deducibilità e su ticket più alti. *Questa legge dovrebbe essere abrogata e sostituita con una misura semplice che garantisca a tutti i beneficiari di Medicare un'adeguata copertura dei costi dei loro farmaci, con pagamenti all'industria negoziati dal governo e un formulario basato su criteri esclusivamente medici.*

La legge su Medicare stabiliva anche che i farmaci prescritti non possono essere importati dal Canada senza l'approvazione del ministero della Sanità, una situazione sulla quale fino a oggi non si è mai nemmeno voluto discutere, anche se si cominciano a registrare i primi segnali di apertura. Eppure non c'è ragione di credere che i farmaci importati dal Canada siano meno sicuri di altri farmaci, anzi, abbiamo motivi per supporre che siano più sicuri di quelli comprati negli Stati Uniti, dal momento che è qui che si sono riscontrati i casi di contraffazione di portata più ampia. Ma l'importazione va considerata come una misura temporanea, in attesa di altre riforme che porterebbero a una minore difformità dei prezzi da una parte all'altra della frontiera. Importare i farmaci può servire a curare i sintomi, non la malattia.

Alcune riflessioni finali

I farmaci prescritti sono una parte essenziale del sistema di assistenza sanitaria moderno. Gli americani hanno bisogno di nuovi farmaci buoni a prezzi ragionevoli. Eppure l'industria farmaceutica non riesce a soddisfare questo bisogno. C'è un enorme gap tra la sua retorica e le sue pratiche. Guidata dalla bramosia di profitto, essa sembra quasi incline all'autodistruzione. Il suo modo attuale di fare impresa non è sostenibile. Tanto il governo federale quanto la professione medica sono stati cooptati dalla ricchezza e dal potere delle big pharma, ma prima o poi le cose dovranno cambiare. Il benefit di Medicare per i farmaci prescritti darà all'industria una grossa spinta, ma non può durare. Quelli che pagano per i farmaci (governo, assicurazioni e singoli cittadini) non hanno semplicemente i soldi per continuare a sostenere l'industria nella sua forma attuale. E l'opinione pubblica è arrabbiata.

Pensando alla riforma, è utile considerare l'industria nei termini delle sue funzioni. Che cosa fa bene, che cosa fa male e che cosa non dovrebbe fare in assoluto? L'industria dovrebbe scoprire, sviluppare, testare, produrre, distribuire e promuovere farmaci. Abbiamo visto come essa contribuisca molto meno di quanto affermi alla scoperta e al primo sviluppo, sfruttando invece il lavoro di NIH, università e piccole società, dentro e fuori degli Stati Uniti. Forse dovremmo semplicemente accettare questo come un dato di fatto. Ma allora non ha senso continuare a ricompensare le big pharma come se fossero la fonte prima dell'innovazione. La sperimentazione clinica potrebbe continuare a essere responsabilità dell'industria, ma dovrebbe essere condotta a distanza di sicurezza, preferibilmente attraverso un istituto per i trial dei farmaci prescritti. L'industria non dovrebbe avere nessun ruolo nella formazione medica. Ciò che rimane è ciò che questa industria può fare molto bene, se reindirizza i propri sforzi: lo sviluppo di candidati farmaci promettenti, la produzione, la distribuzione e una quantità ragionevole di marketing. Ciò metterebbe l'industria in linea con la realtà, che è molto diversa dalle sue rappresentazioni.

Dobbiamo ricordarci che molto di quello che pensiamo di sapere sull'industria farmaceutica è mitologia diffusa dal gigantesco ap-

parato di relazioni pubbliche dell'industria. In questo libro, ho cercato di denunciare i più importanti di questi miti: la tesi che i prezzi delle big pharma riflettano i loro costi in R&S, che sono innovative e che sono un esempio luminoso della libera impresa americana. Come abbiamo visto, questa industria in realtà spende molto più in marketing e amministrazione che in R&S. Non è innovativa. E vive sui favori del governo e si ritrae dalla competizione. Se sapete questo, dovrete allora essere immuni dalla minaccia in cui si è specializzata l'industria farmaceutica: «Dateci quello che vogliamo, altrimenti potremmo essere costretti a interrompere la produzione di farmaci miracolosi».

In questo capitolo conclusivo, ho suggerito come potrebbe essere riformata l'industria. Questi suggerimenti non pretendono di essere esaustivi, sono un modo per cominciare a fare i conti con quelli che ritengo i problemi più importanti. Come ho detto all'inizio, quasi tutti porterebbero a farmaci migliori e prezzi più bassi. La maggior parte dei cambiamenti potrebbero essere raggiunti semplicemente con delle leggi promosse dal Congresso. Il punto è proprio questo. I vostri rappresentanti eletti al Congresso non si discosteranno molto dal copione scritto dall'industria, a meno che non li costringiate. Una triste dimostrazione di questo fatto l'abbiamo avuta con la legge di riforma di Medicare del 2003, fatta da, e per, le big pharma. I vostri rappresentanti si opporranno all'industria soltanto se lo chiederete loro. Ho cercato di armarvi di fatti. Sì, l'industria farmaceutica dispone di un potere enorme, ma quello che alla fine conta più di tutto è la pressione concertata dell'opinione pubblica.

Postfazione

L'industria farmaceutica e la professione medica hanno chiaramente bisogno di una profonda riforma, mentre il Congresso e la Food and Drug Administration di qualcuno che ricordi loro che se esistono è per servire il pubblico, non le case farmaceutiche. Nel frattempo, che cosa potete fare come individui per proteggere i vostri interessi? Qui di seguito trovate alcuni suggerimenti puntuali.

1. Quando il vostro medico vi prescrive un nuovo farmaco, fategli queste domande:

C'è la prova che questo farmaco sia migliore di un farmaco alternativo o di qualche altro approccio o trattamento? Questa prova è stata pubblicata su una rivista medica scientificamente accreditata? O si sta basando su informazioni fornite dai rappresentanti dell'azienda farmaceutica? Insistete per avere una risposta franca e, se necessario, un riferimento a un articolo di giornale o a un manuale di medicina.

Questo farmaco è migliore solo perché viene somministrato in dosi più elevate? Un farmaco meno caro sarebbe altrettanto efficace se somministrato in dosi uguali? A volte la via migliore è semplicemente quella di aumentare la dose di un farmaco più vecchio. Ricordate, di solito non c'è ragione di credere che i farmaci nuovi siano migliori di quelli vecchi, e più il farmaco è vecchio, maggiori sono le probabilità che sia migliore la documentazione sulla sua sicurezza.

I benefici giustificano effetti collaterali, spesa e rischio di interazione con altri farmaci che sto assumendo? Ogni farmaco presenta ef-

fetti collaterali, e potrebbe essere meglio non trattare disturbi limitati nel tempo o banali.

Si tratta di un campione gratuito? Nel caso, c'è un farmaco generico o un farmaco equivalente meno caro che posso usare quando i campioni gratuiti sono finiti? I campioni gratuiti sono un finto risparmio. Hanno lo scopo di creare una dipendenza vostra e del vostro medico dai farmaci più nuovi e più costosi.

Ha legami economici con l'azienda che produce questo farmaco? Per esempio, si consulta con l'azienda? Riceve dei regali dalle aziende farmaceutiche oltre ai campioni gratuiti? Viene pagato per somministrarmi questo farmaco e iscrivermi in uno studio sul farmaco dell'azienda? Dedica parte del suo tempo a ricevere i rappresentanti delle case farmaceutiche? Se la risposta a una di queste domande è affermativa, dovrete prendere in considerazione la possibilità di cambiare medico. Dovete sapere che le decisioni del vostro medico devono basarsi unicamente su ciò che è meglio per voi. E i medici devono affrancarsi dalla generosa distribuzione di farmaci da parte delle aziende.

2. Fate queste domande ai vostri rappresentanti al Congresso:

Riceve contributi dall'industria farmaceutica per la sua campagna elettorale, e se sì, in che misura? Non c'è dubbio che l'industria scrive buona parte del suo programma a Washington, e dovete mettere un freno a tale consuetudine.

3. Non prestate attenzione alle pubblicità dirette ai consumatori dei farmaci prescritti.

Il loro scopo è quello di vendere farmaci, non di educare i consumatori, e fanno solo aumentare il prezzo che pagate.

Per concludere, ricordate il consiglio dell'editoriale del *Washington Post* di interrogare quelli che sostengono la parte delle case farmaceutiche sulle loro fonti di reddito. Ai giorni nostri, anche gli studiosi più illustri e all'apparenza imparziali possono essere sul libro paga dell'industria farmaceutica. Se lo sono, considerate con tutto lo scetticismo di cui siete capaci le loro affermazioni.

Epilogo

La saga del Vioxx e dei Cox-2 inibitori

Il 30 settembre 2004, il gigante farmaceutico Merck annunciò che stava procedendo al ritiro dal mercato del Vioxx, farmaco contro l'artrite, citando un trial clinico che dimostrava come questo raddoppiasse il rischio di attacchi cardiaci e infarti.¹ Il Vioxx era stato massicciamente promosso tanto tra i medici quanto tra il pubblico. Le pubblicità dirette al consumatore trasmesse alla televisione mostravano Dorothy Hamill che pattinava senza sforzo su una pista all'aperto accompagnata da *It's a Beautiful Morning* dei Rascals, presumibilmente libera dai dolori artritici, grazie al Vioxx. All'epoca in cui venne ritirato, si stimava che circa due milioni di persone assumessero il Vioxx, che faceva registrare vendite annue per 2,5 miliardi di dollari. Insomma, era un campione di vendite. Il ritiro del Vioxx dal mercato fu una notizia da prima pagina e provocò grande preoccupazione tra l'opinione pubblica, sia in coloro che ritenevano il farmaco straordinariamente efficace nell'alleviare i sintomi della loro artrite, sia in coloro che temevano di potere avere un attacco cardiaco o un infarto a causa del farmaco. Il giorno dell'annuncio, il titolo Merck perse circa un terzo del suo valore e gli analisti di mercato cominciarono a ragionare in termini pessimistici sull'incerto futuro finanziario e giudiziario della società.

L'attenzione si rivolse immediatamente al Celebrex e al Bextra della Pfizer.² Si trovavano tutti nella stessa classe di farmaci, chiamati Cox-2 inibitori, e ce n'erano altri due all'ultimo stadio di sviluppo, l'Arcoxia di Merck e il Prexige di Novartis. Il primo di questi, il Ce-

lebrex, che aveva preceduto di alcuni mesi il lancio sul mercato del Vioxx, aveva fatto registrare un successo di vendite ancora maggiore, per un valore di 3,3 miliardi di dollari. Gli altri erano farmaci «me-too». In un editoriale che avrebbe potuto intitolarsi «Stiamo attenti a dove mettiamo i piedi», il *Wall Street Journal*, fedele come sempre all'industria farmaceutica, trovò qualcosa da celebrare. «Il ritiro del Vioxx» recitava «dimostra perché la scelta di farmaci "me-too" è una buona cosa.»³ In parte anche perché venivo utilizzata per dare risalto alla notizia, scrissi una lettera al direttore sottolineando che era prematuro concludere che il Celebrex e il Bextra erano sicuri. «Dal momento che sono molto simili al Vioxx» suggerii «ci penserei due volte prima di escludere che possano presentare rischi simili.»⁴

Non si dovette attendere molto. Nel giro di qualche mese cominciarono a essere pubblicati rapporti secondo i quali il Celebrex e il Bextra, almeno in alcuni pazienti e a determinati dosaggi, incrementavano anch'essi il rischio di attacchi cardiaci e infarti.⁵ Ma la Pfizer annunciò che, a differenza della Merck, avrebbe lasciato i farmaci sul mercato, anche se avrebbe smesso di pubblicizzarli ai consumatori, perché, come spiegò il suo amministratore delegato a un giornalista televisivo, se e come utilizzare i farmaci era materia «complicata» che sarebbe spettato ai medici discutere con ciascun paziente. (Questi tuttavia non spiegò perché un consiglio tanto assennato non si dovesse applicare anche agli altri farmaci prescritti pubblicizzati al pubblico.)

Mentre la confusione aumentava, la Food and Drug Administration istituì una commissione consultiva speciale per dare ascolto e fornire consigli su come gestire la situazione. La FDA non era obbligata a seguire i consigli della commissione, ma in genere lo faceva con le sue altre numerose commissioni permanenti di esperti esterni. In questo caso, c'erano diverse possibilità da seguire per la FDA. Per esempio, tutti i Cox-2 inibitori potevano essere immediatamente ritirati dal mercato. O magari il Celebrex, che sembrava più sicuro degli altri a dosaggi consueti (agiva come una versione più leggera del Vioxx), poteva continuare a essere commercializzato. (Come accade spesso con i farmaci «me-too», le differenze evidenziate hanno spesso a che fare con il dosaggio.) O ancora, potevano essere lasciati tutti sul mercato, incluso il Vioxx, ma insieme ad alcune linee guida che ne limitavano l'impiego.

La commissione consultiva era costituita principalmente dai membri di due comitati consultivi permanenti, uno per l'artrite e uno per la sicurezza dei farmaci. Audizioni e delibere, che erano tutte pubbliche, venivano riempite di testimonianze emotive di pazienti che dichiaravano che quello o quell'altro dei Cox-2 inibitori aveva prodotto risultati spettacolari, laddove altri tipi di antidolorifici avevano fallito. Le audizioni durarono per tre giorni alla metà di febbraio 2005 e la decisione finale venne riportata con grande evidenza su quasi tutti i media.⁶ Sebbene la commissione concordasse che i Cox-2 inibitori come classe in realtà incrementavano il rischio di attacchi cardiaci e infarti, concludeva che i vantaggi erano di gran lunga superiori ai rischi (nel caso del Vioxx e del Bextra la votazione fu molto controversa). Di conseguenza raccomandava che il Celebrex e il Bextra rimanessero sul mercato e che al Vioxx fosse concesso di tornare, magari con chiari avvertimenti sulle etichette di tutti e tre i farmaci e sotto una moratoria sulle pubblicità dirette ai consumatori.

Il 7 aprile 2005, tuttavia, sull'onda delle rivelazioni che numerosi membri della commissione avevano legami finanziari con la Merck o la Pfizer, la FDA, che solitamente si atteneva al parere delle sue commissioni consultive, decise diversamente. Come previsto, annunciò che il Celebrex avrebbe potuto restare sul mercato, con un chiaro e preciso avvertimento riportato sull'etichetta. Ma l'agenzia chiese alla Pfizer di togliere dal mercato il Bextra e lasciò intendere che la ripresa da parte della Merck della commercializzazione del Vioxx sarebbe stata un'impresa difficile.

Permettetemi di mostrare in che modo questa storia illustra quasi ogni aspetto critico dell'industria farmaceutica discusso in questo libro: gli standard permissivi per l'approvazione dei farmaci, i conflitti d'interesse che permeano il sistema e influenzano le decisioni, la lentezza, tanto dell'industria quanto della FDA, nel rispondere ai segnali di pericolo, il potere delle enormi campagne di marketing dell'industria e le giustificazioni infondate per i farmaci «me-too».

Alla fine del 1998 e agli inizi del 1999, il Celebrex e poi il Vioxx furono approvati dalla FDA. A questi due farmaci venne concessa la «priorità» di recensioni rapide che, ricorderete, significa che furono considerati come probabili miglioramenti rispetto ai farmaci già venduti per trattare il dolore derivante dall'artrite. Era garantito? Per

nessuno dei farmaci in questione venne mai esibita una prova che dimostrasse che potevano essere in qualunque modo considerati migliori nell'alleviare il dolore rispetto a rimedi da banco come aspirina, ibuprofen (Advil) o naproxen (Aleve). Ma la teoria prevedeva che i Cox-2 inibitori sarebbero stati più leggeri per lo stomaco ed era questa la ragione dell'entusiasmo. Come tuttavia si dimostrò, il Vioxx fu l'unico in grado di ridurre la percentuale di problemi gastrointestinali come le ulcere sanguinanti, tra l'altro principalmente in individui già predisposti a questi problemi (una piccola percentuale di utilizzatori). In altre parole, la teoria non trovò conferma nella pratica. Inoltre, le persone vulnerabili a questi effetti collaterali potevano probabilmente ottenere la medesima protezione e la stessa efficacia contro il dolore assumendo un inibitore della pompa protonica (come il Prilosec), insieme a un antidolorifico da banco. Così, a dispetto della teoria, i Cox-2 inibitori non soddisfacevano effettivamente un bisogno insoddisfatto. Nondimeno, la FDA si comportò come se così non fosse, concedendo a questi farmaci una recensione e un'approvazione velocizzati.

In questo libro, ho trattato i conflitti d'interesse che investono la FDA, compreso il fatto che molti membri delle commissioni consultive della FDA sono consulenti retribuiti delle industrie farmaceutiche. Anche se dovrebbero farsi dispensare dalle decisioni allorché hanno un legame finanziario con l'industria che produce il farmaco in questione, questa regola viene regolarmente ignorata. Tenendo a mente questo dato, controllai i minuti di durata della riunione della commissione consultiva del 1999 che aveva portato all'approvazione del Vioxx. Molto probabilmente, quattro dei sei membri, incluso il presidente, avrebbero dovuto rinunciare perché avevano un "potenziale conflitto d'interesse".⁷

Peggio ancora, secondo una rivelazione pubblicata sulla prima pagina dell'edizione del *New York Times* apparsa una settimana dopo la decisione della commissione, dei trentadue membri della commissione del 2005 incaricata di decidere se i Cox-2 inibitori erano abbastanza sicuri da poter restare sul mercato, dieci avevano legami finanziari con uno dei produttori.⁸ Come spesso succede, questi dieci membri in conflitto d'interessi non furono esclusi. E come risultò successivamente, votarono nove contro uno a favore del Vioxx e del

Bextra. Senza i loro voti, la commissione avrebbe raccomandato la rimozione dal mercato di questi due Cox-2 inibitori. (Ci sarebbero stati ancora voti sufficienti per tenere il Celebrex.) Questo non prova che i nove consiglieri fossero faziosi, ma certamente il dubbio è lecito, soprattutto visto il rifiuto del Vioxx e del Bextra da parte della maggioranza dei membri della commissione senza legami con i produttori. Che è poi la ragione per cui le commissioni consultive della FDA non dovrebbero includere persone con conflitti d'interessi, indipendentemente dal loro livello di competenza.

I trial clinici che portarono la Merck a ritirare il Vioxx avevano lo scopo di verificare se il farmaco era in grado di prevenire il ripresentarsi di polipi colonrettali e la scoperta che il farmaco incrementava il rischio di attacchi cardiaci e infarti era fortuita. L'azienda sosteneva di essere sorpresa. L'amministratore delegato Raymond Gilmartin, che sosteneva che sua moglie aveva assunto Vioxx fino al suo ritiro dal mercato, dichiarò che i risultati erano «inattesi».⁹

Ma difficilmente poteva essere definito un fulmine a ciel sereno. I segnali di problemi si erano manifestati per anni.¹⁰ Nel 2000, un trial sponsorizzato da un'azienda, che comparava il Vioxx con naproxen da banco su pazienti affetti da artrite reumatica, venne pubblicato sul *New England Journal of Medicine*. " Il nome assegnato a questo trial era Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, o VIGOR (i ricercatori medici e i loro finanziatori amano gli acronimi orecchiabili), e aveva come scopo quello di dimostrare che il Vioxx era più leggero per lo stomaco del naproxen. In termini di alleviamento del dolore, i farmaci dimostrarono di avere lo stesso effetto, ma quelli che assumevano Vioxx vedevano il rischio di gravi problemi gastrointestinali ridotto della metà. Purtroppo, lo studio evidenziò anche un rischio quadruplicato di attacchi cardiaci. I dettagli degli effetti cardiovascolari non venivano mostrati nel documento pubblicato, ma un'analisi della FDA indicava che il farmaco aveva più probabilità di provocare attacchi cardiaci o infarti che prevenire gravi problemi gastrointestinali. La Merck cercò di giustificare l'allarmante scoperta dicendo che la differenza probabilmente dimostrava che il naproxen protegge il cuore, non che il Vioxx lo danneggia. Ma ovviamente, in mancanza di test per la verifica di quell'ipotesi, si trattava di una mera speculazione a tutela dei propri interessi. Inoltre,

nel giro di un anno, emerse un'altra evidenza che il Vioxx, e forse anche il Celebrex, incrementava i rischi cardiovascolari.

Nel capitolo 7 ho trattato del potere delle big pharma di vendere più o meno tutto. Quello che la Merck avrebbe dovuto fare subito dopo avere avuto i risultati del trial VIGOR sarebbe stato lanciare un'analisi clinica sufficientemente estesa per indagare rapidamente i rischi cardiovascolari. Al contrario, pochi mesi dopo, ingaggiò Dorothy Hamill per liberarsi di questi problemi, e lei certamente lo fece. Nel 2000 l'azienda sembra abbia speso qualcosa come 160 milioni di dollari in pubblicità diretta al consumatore per il Vioxx e ha continuato a spendere tra i 50 e i 100 milioni di dollari annui per i successivi quattro anni.¹² Vale la pena rilevare che i costi di un trial clinico, per quanto esteso, sarebbero stati inferiori rispetto a quelli sostenuti dall'azienda in pubblicità. Ma per quanto elevati, i costi delle pubblicità dirette al consumatore sono poca cosa se comparati a ciò che le aziende farmaceutiche spendono nel promuovere i loro articoli presso i medici. In una gran varietà di modi costosi, i medici furono convinti - come l'opinione pubblica a costi più contenuti - che il Vioxx rappresentava una sorta di svolta. Il fatto che non fosse più efficace del naproxen, o presumibilmente di altri rimedi da banco, venne presto dimenticato.

Che la commissione consultiva raccomandasse di interrompere le pubblicità dirette ai consumatori sottolineava la falsità dell'affermazione dell'industria farmaceutica secondo la quale queste sono "educative", concepite per incoraggiare i pazienti a discutere i problemi medici con i propri dottori. Come ho avuto modo di argomentare nel capitolo 7, non vi è nulla di educativo nel guardare Dorothy Hamill assumere un farmaco, o in una qualunque pubblicità di farmaco prescritto. Il loro scopo è unicamente quello di convincere i pazienti (e i medici) a utilizzare il farmaco. E funzionano, come hanno fatto in modo spettacolare nel caso dei Cox-2 inibitori. È per questo che nessun altro paese avanzato, a eccezione della Nuova Zelanda, le consente. Ma a dispetto del fatto che importanti funzionari della FDA, compresi ex e attuali commissari, abbiano ripetuto l'invenzione che le pubblicità dirette ai consumatori sono educative, la commissione consultiva sapeva come stavano davvero le cose. Se le pubblicità fossero realmente educative, i membri della commissione non avrebbero raccomandato una moratoria.

In un certo senso, la Merck stava facendo quello che le big pharma fanno spesso. Stava reclamizzando i benefici del suo farmaco (come se ne avesse), minimizzando o giustificando i rischi e commercializzandolo come se si trattasse di un miracolo medico. Meno comprensibile è il venir meno ai propri doveri d'ufficio da parte della FDA. Se la Merck non intendeva lanciare uno studio sugli effetti cardiovascolari del Vioxx (e non aveva nulla da guadagnare nel farlo), perché la FDA non aveva in ogni caso insistito? In fin dei conti, la responsabilità della FDA è quella di assicurare che i farmaci prescritti siano sicuri ed efficaci, e c'era chiaramente bisogno di verificare qualcosa nella situazione data. Sarebbe stato anche il caso di esaminare con più attenzione le pubblicità, dal momento che uno dei suoi compiti è di garantire che siano rigorose ed equilibrate, il contrario di ciò che sono.

La FDA, invece, rimase con le mani in mano. In seguito, avrebbe lamentato di non avere l'autorità per ordinare studi post-marketing, ma si tratta di cavilli. L'agenzia ha l'autorità di ritirare farmaci dal mercato e una simile minaccia sarebbe stata sufficiente a convincere la Merck a condurre un trial. Alla fine, nel 2002, dopo un anno di alterchi, la Merck fu costretta a introdurre un tiepido avvertimento sull'etichetta del farmaco, sul foglietto illustrativo che accompagna i farmaci prescritti e che, in realtà, pochi leggono. Non è pensabile che le responsabilità dell'agenzia si fermino qui. Nel capitolo 11 ho ammonito circa gli effetti funesti delle *user fees* che mettono la FDA a libro paga dell'industria che regola. Questa storia chiarisce quell'avvertimento.

Ho cominciato il capitolo 6 discutendo dell'importanza dei trial clinici nella decisione sull'efficacia o meno di un farmaco. Senza di questi, medici e pazienti si troverebbero costretti a decidere sulla base di miglioramenti percepiti o meno da un paziente. Si tratta di un metodo inaffidabile, quando non addirittura pericoloso. Come ho avuto modo di scrivere: «L'ipotesi che un farmaco funziona se un paziente sta meglio non tiene conto delle variazioni naturali della malattia, dell'effetto placebo (la tendenza di medici e pazienti a immaginare che un farmaco stia facendo effetto), di tutte le altre volte in cui il farmaco può fallire, o della possibilità che un altro farmaco avrebbe potuto funzionare meglio». Per questo i trial clinici furono un progresso medico così importante allorché furono introdotti per

la prima volta alla metà del ventesimosecolo, e perché la FDA richiede trial clinici piuttosto che una raccolta di testimonianze per decidere se i farmaci sono sicuri ed efficaci.

Lo faccio presente perché uno degli elementi delle audizioni pubbliche della commissione consultiva della FDA erano le testimonianze lasciate da individui che volevano che i Cox-2 inibitori fossero lasciati sul mercato perché nient'altro alleviava il loro dolore. A quanto riferito, la commissione rimase molto influenzata da queste testimonianze (ciò avrebbe potuto spiegare il voto a favore del Celebrex da parte dei membri della commissione non a libro paga della Pfizer). Ho la quasi certezza che i pazienti che avevano sofferto di attacchi cardiaci o infarti mentre assumevano questi farmaci non furono portati a Washington a testimoniare, né lo furono quelli che avevano provato un Cox-2 inibitore, ma preferivano Advil o Aleve.

Alcune delle testimonianze più iperboliche furono rilasciate da medici. In quella che può essere definita soltanto come l'approvazione finale, un medico che dichiarava di venire dall'Army Medical Corps di Fort Bragg, nella Carolina del Nord, e «sostenuto dal Dipartimento della Difesa», concludeva il suo appello con questa affermazione stupefacente: «I coxib [Cox-2 inibitori] sono fondamentali nella guerra globale al terrorismo». Chi potrebbe spararla più grossa?

L'idea che le testimonianze sono utili nella valutazione dei farmaci trova riscontro nei pregiudizi di alcuni medici (innanzi tutto ospedalieri) e di buona parte dell'opinione pubblica. A molti pazienti piace pensare di essere unici, non solo come persone, ma anche dal punto di vista biologico. (Le variazioni biologiche sono probabilmente meno importanti di quanto si creda e, in ogni caso, avrebbero bisogno di verifiche.) I medici ospedalieri, per parte loro, vogliono avere una scelta di farmaci la più ampia possibile, anche se hanno poche basi per scegliere tra di essi. Quando un farmaco sembra non funzionare, vogliono poter dire: «Allora proviamo con questo e vediamo se è meglio». Così non dovrebbe stupire che le testimonianze avessero un ruolo tanto rilevante in quelle audizioni. Ricordate, si trattava di audizioni aperte al pubblico e ci sarebbe voluto un membro di commissione coraggioso per sottolineare davanti a tutti che le testimonianze non sono una buona base per prendere una decisione riguardo ai benefici dei farmaci.

Le case farmaceutiche sono rapide a sfruttare l'idea che esista una grande variabilità biologica tra i pazienti. Come abbiamo visto nel capitolo 5, si tratta di una delle loro giustificazioni per produrre un numero tanto elevato di farmaci «me-too». Alle case farmaceutiche piace presentare i farmaci «me-too» come sostegni reciproci. Ma come ho sottolineato, non esiste un'evidenza consistente a supporto del concetto che se un farmaco particolare non funziona per un paziente, lo farà un altro appartenente alla medesima classe. Le aziende farmaceutiche non testano i loro farmaci «me-too» su questo genere di pazienti, così non c'è modo di avere una risposta sicura. Ma gran parte di quelle che possono apparire differenze tra i farmaci «me-to~» probabilmente hanno innanzi tutto a che fare con il dosaggio. Potrebbe essere, per esempio, che un dosaggio doppio di Celebrex possa agire proprio come il Vioxx virtualmente su chiunque.

Persino garantendo la possibilità che alcuni individui possano rispondere in maniera molto diversa a questi farmaci, è giustificabile l'accettazione di un rischio enormemente accresciuto di attacchi cardiaci e infarti? Dal momento che coloro che hanno più bisogno di analgesici per l'artrite sono esattamente le persone più anziane e più vulnerabili alle malattie cardiovascolari, i farmaci hanno probabilmente causato decine di migliaia di attacchi cardiaci e infarti tra i milioni di individui che li hanno assunti con regolarità. Questa è la tremenda carneficina che bisogna mettere sul piatto della bilancia contro la dubbia affermazione che i farmaci offrano una soluzione in qualche modo unica per alleviare il dolore. È compito della FDA verificare che i vantaggi dei farmaci prescritti siano superiori ai rischi. A me pare evidente che in questo caso l'agenzia abbia mancato al proprio compito.

Mentre scrivo, questa vicenda presenta ancora tanti lati oscuri e molti nuovi fatti importanti potrebbero venire alla luce. In futuro potrebbero anche verificarsi altri episodi simili. Ma ciò che già sappiamo riguardo ai Cox-2 inibitori dimostra che il sistema preposto a testare, approvare, commercializzare, garantire la sicurezza e predisporre l'uso clinico dei farmaci prescritti è in grave difficoltà. I farmaci prescritti sono troppo importanti per il sistema sanitario della nazione perché si possa ignorare la necessità di una profonda riforma.

Note

Introduzione

¹ Esistono diverse fonti di statistiche sulla dimensione e la crescita dell'industria. Una è l'IMS Health (www.imshealth.com), una compagnia privata che raccoglie e vende informazioni sull'industria farmaceutica a livello mondiale. Per la cifra di 200 miliardi di dollari si veda www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6599_3665_4133_6931,00.html. Altre comprendono FamiliesUSA, «Out-of-Bounds: Rising Prescription Drug Prices for Seniors», luglio 2003 (www.familiesusa.org); Public Citizen Congress Watch, «2002 Drug Industry Profits: Hefty Pharmaceutical Company Margins Dwarf Other Industries», giugno 2003 (www.citizen.org); Henry J. Kaiser Family Foundation, «Prescription Drug Trends», novembre 2001 (www.kff.org); National Institute for Health Care Management Foundation, «Prescription Drug Expenditures in 2001: Another Year of Escalating Costs», 6 maggio 2002 (www.nihcm.org). Anche se ci sono delle piccole differenze tra una fonte e l'altra, le cifre sono ragionevolmente vicine.

² Per un quadro completo del peso particolare per i cittadini anziani rappresentato dall'aumento dei prezzi, vedi FamiliesUSA, «Out-of-Bounds: Rising Prescription Drug Prices for Seniors», cit.

³ Sarah Lueck, «Drug Prices Far Outpace Inflation», in *Wall Street Journal*, 10 luglio 2003, p. D2.

⁴ FamiliesUSA, «Out-of-Bounds: Rising Prescription Drug Prices for Seniors», cit.

⁵ *Ibidem*.

⁶ Su ABC Special con Peter Jennings, «Bitter Medicine: Pills, Profit, and the Public Health», 29 maggio 2002.

⁷ Per le prime dieci compagnie e le loro fusioni recenti fino al 2003, vedi www.oligopolywatch.com/2003/05/25.html.

⁸ Sarah Lueck, «Drug Prices Far Outpace Inflation», cit.

Capitolo 1

¹ Queste cifre sono prese da US Centers for Medicare & Medicaid Services, Office of the Actuary, National Health Statistics Group, Baltimora, Maryland. Una loro sintesi è contenuta in Cynthia Smith, «Retail Prescription Drug Spending in the National Health Accounts», in *Health Affairs* gennaio-febbraio 2004, p. 160.

² Center for Policy Alternatives, «Playing Fair: State Action to Lower Prescription Drug Prices», 2000.

³ Le cifre a cui faccio riferimento sono selezionate da varie fonti. Queste includono:

a. IMS Health, una società d'informazione privata e fonte principale per i dati sulle vendite a livello mondiale (www.imshealth.com).

b. US Centers for Medicare & Medicaid Services (www.cmms.gov).

c. Report annuale dell'associazione dell'industria, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, «Pharmaceutical Industry Profile 2002» (www.phrma.org).

d. National Institute for Health Care Management Foundation, «Prescription Drug Expenditures in 2001: Another Year of Escalating Cost», cit.

Ho controllato anche i report annuali delle maggiori compagnie farmaceutiche.

⁴ Per ottimi sommari dei contributi pubblici alle società di ricerca farmaceutiche, vedi Public Citizen Congress Watch, «Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"», luglio 2001 (www.citizen.org); NIHCM, «Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation», maggio 2002 (www.nihcm.org).

⁵ Si tratta probabilmente di una sottostima. Una fonte che indica che è almeno questa, è la CenterWatch, www.centenvatch.com, una società privata di proprietà di Thomson Medical Economics, che fornisce informazioni all'industria dei trial clinici. Vedi Mary Jo Lamberti (III ed. a. c. di), *An Industry in Evolution*, CenterWatch, Boston 2001, p. 22.

⁶ FamiliesUSA, «Out-of-Bounds: Rising Prescription Drug Prices for Seniors», cit.

⁷ Public Citizen Congress Watch, «Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"», cit.

⁸ «The Fortune 500», in *Fortune*, 15 aprile 2002, p. F26.

⁹ Public Citizen Congress Watch, «2002 Drug Industry Profits: Hefty Pharmaceutical Company Margins Dwarf Other Industries», giugno 2003 (www.citizen.org/documents/Pharma_Report.pdf). I dati sono tratti principalmente dalla lista «Fortune 500» di *Fortune* del 7 aprile 2003 e del 5 aprile 2004 e dai report annuali dell'industria farmaceutica.

¹⁰ Henry J. Kaiser Family Foundation, «Prescription Drug Trends», novembre 2001 (www.kff.org).

¹¹ FamiliesUSA, «Profiting from Pain: Where Prescription Drug Dollars Go», luglio 2002 (www.familiesusa.org/site/DocServer/Preport.pdf?docID=249).

¹² Vasella parlò all'AARP International Forum on Prescription Drug Policy a Washington, DC, 10 giugno 2003.

¹³ Patricia Barry, «More Americans Go North for Drugs», in *AARP Bulletin*, aprile 2003, p. 3.

¹⁴ Chandrani Ghosh e Andrew Tanzer, «Patent Play», in *Forbes*, 17 settembre 2001, p. 141.

¹⁵ Gardiner Harris, «Schering-Plough Is Hurt by Plummeting Pill Costs», in *New York Times*, 8 luglio 2003, p. C1.

¹⁶ Per informazioni fondamentali sui numeri e i tipi di farmaci approvati ogni anno, vedi il sito web della Food and Drug Administration (FDA), www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm.

¹⁷ Sheryl Gay Stolberge e Gardiner Harris, «Measure to Ease Imports of Drugs Is Gaining in House», in *New York Times*, 22 luglio 2003, p. A1.

¹⁸ Alice Dembner, «Drug Firm to Pay \$875M Fine for Fraud», *Boston Globe*, 4 ottobre 2001, p. A1.

Capitolo 2

¹ Per una visione d'insieme del processo di R&S dei farmaci così come dei contributi dell'NIH alla ricerca di base, vedi Public Citizen Congress Watch, «Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"», cit.

² Vedi il Report annuale dell'associazione dell'industria, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, «Pharmaceutical Industry Profile 2002» (www.phrma.org).

Per la vicenda di AZT, vedi Philip J. Hilts, *Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation*, Alfred A. Knopf, New York 2003, p. 236. Vedi anche «Approval of AZT», 20 marzo 1987 (www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00217.html).

⁴ «Mitusya, Weinhold, Yarchoan, Bolognesi, Broder, Credit Government Scientists with Developing Anti-AIDS Drug», in *New York Times*, 28 settembre 1989. La lettera è disponibile all'indirizzo <http://lists.essential.org/pharm-policy/msg00106.html>.

⁵ Per un resoconto esteso e leggibile dei meccanismi dettagliati della FDA da parte di un ex dirigente medico, vedi Suzanne Parisian, *FDA: Inside and Out*, Fast Horse Press, Front Royal (VA) 2001; vedi anche Public Citizen Congress Watch, «Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"», cit., appendice A.

⁶ La fonte d'informazione migliore sulle CRO e l'industria dei trial clinici è la CenterWatch (www.centerwatch.com). Per una visione d'insieme, vedi Mary Jo Lamberti (III ed. a c. di), *An Industry in Evolution*, cit. CenterWatch pubblica anche una newsletter mensile. La cifra di 80000 è stata stimata da CenterWatch. La cifra di 2,3 milioni è stata tratta da IMS International, FDA e NIH; vedi Naomi Aoki, «Trials and Errors», in *Boston Globe*, 12 giugno 2002, p. D1.

⁷ Una delle numerose fonti per questa affermazione è «Shifts in the Foundation of Drug Development», in *CenterWatch Monthly*, gennaio 2004, p. 8.

⁸ Department of Health and Human Services (ministero della Sanità), Office of Inspector General, «Recruiting Human Subjects: Pressures in Industry-Sponsored Clinical Research», giugno 2000, OEI-01-97-00195, p. 17.

⁹ Chris Adams, «FDA Inundated Trying to Assess Drug Ad Pitches», in *Wall Street Journal*, 14 marzo 2002, p. B1.

¹⁰ Melody Petersen, «FDA Lets Others Inspect Plants Again», in *New York Times*, 3 aprile 2002, p. C3.

¹¹ Per un'analisi della storia della FDA, vedi Suzanne Parisian, *FDA: Inside and Out*, cit.; Philip J. Hiltz, *Protecting America's Health*, cit.; «FDA Backgrounder: Milestones in US Food and Drug Law History», 3 maggio 1999 (<http://vm.cfsan.fda.gov/mileston.html>).

¹² «Revolution at the FDA», in *Wall Street Journal*, 19 febbraio 2003, p. A14.

¹³ Washington Legal Foundation advertisement, «In All fairness», in *New York Times*, 16 dicembre 2002, p. A27.

Capitolo 3

¹ Alan F. Holmer su National Public Radio, *Talk of the Nation*, condotto da Juan Williams, 2 gennaio 2001.

² William Safire, «The Doughnut's Hole», in *New York Times*, 27 ottobre 2003, p. A23.

³ Robert Pear, «Research Cost for New Drugs Said to Soar», in *New York Times*, 1° dicembre 2001, p. C1.

⁴ Per le cifre dell'industria per le spese in R&S, vedi il Report annuale dell'associazione dell'industria, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, «Pharmaceutical Industry Profile 2002», cit., tabella 1; per il numero di altri farmaci approvati quell'anno, vedi il sito web www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm.

⁵ Per un'eccellente e dettagliata analisi dei veri costi della R&S delle case farmaceutiche, più riferimenti ad altre analisi, vedi Public Citizen Congress Watch, «Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"», cit.

⁶ Naomi Aoki, «R&D Costs for Drugs Skyrocket, Study Says», in *Boston Globe*, 1° dicembre 2001, p. C1.

⁷ *Ibidem*.

⁸ Robert Pear, «Research Cost for New Drugs Said to Soar», cit.

⁹ Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen e Henry G. Grabowski, «The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs», in *Journal of Health Economics*, 2003, vol. XXII, pp. 151-185.

¹⁰ Robert Pear, «Research Cost for New Drug Said to Soar», cit.

¹¹ Vedi il sito web della FDA.

¹² Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen e Henry G. Grabowski, cit., p. 173.

¹³ Ivi, p. 151.

¹⁴ Ivi, p. 161.

¹⁵ La legge sui farmaci orfani e un elenco di farmaci orfani sono disponibili sul sito web della FDA www.fda.gov/orphan/taxcred.htm. Per una sintesi, vedi Larry Stevens, «Big Gains, Some Strains», in *American Medical News*, 4 agosto 2003, p. 5.

¹⁶ Per informazioni sulle imposte delle case farmaceutiche, vedi Common Cause, «Prescription for Power: How Brand-Name Drug Companies Prevailed over Consumers in Washington», 13 giugno 2001 (www.commoncause.org); vedi anche i report annuali delle società.

¹⁷ Naomi Aoki, «R&D Costs for Drugs Skyrocket, Study Says», cit.

¹⁸ Public Citizen Congress Watch, «2002 Drug Industry Profits: Hefty Pharmaceutical Company Margins Dwarf Other Industries», giugno 2003 (www.citizen.org/documents/Pharma_Report.pdf).

¹⁹ FamiliesUSA, «Profiting from Pain: Where Prescription Drug Dollars Go», cit.

²⁰ Alan Sager, professore di Health Services alla Boston University School of Public Health, citato in *BusinessWeek Online*, 9 luglio 2001 (www.businessweek.com).

²¹ Arnold S. Relman e Marcia Angell, «America's Other Drug Problem», in *New Republic*, 16 dicembre 2002, p. 32.

Capitolo 4

¹ Vicky Kemper, «Drug Industry Poised to Recap Political Dividends», in *Los Angeles Times*, 8 novembre 2002, p. A15.

² Per trovare i membri della Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, vedi www.phrma.org/whoweare/members; anche il Report annuale di PhRMA, «Pharmaceutical Industry Profile 2002».

³ Per trovare i nomi e i produttori dei farmaci approvati dalla FDA, vedi indirizzo web www.fda.gov/cder/rdmt/ndaaps02cy.htm e controlla per anno; per saperne di più, vedi *Physicians' Desk Reference*, LVIII ed., Thomson PDR, Montvale (NJ) 2004, o il sito www.pdr.net.

⁴ Questa è la mia stima migliore, basata in parte su CenterWatch, www.centervatch.com, e il suo Mary Jo Lamberti (III ed. a c. di), *An Industry in Evolution*, cit., p. 22; e in parte su Gautam Naik, «GlaxoSmithKline Actively Pursues Drug Licenses», in *Wall Street Journal*, 13 febbraio 2002, p. B2.

⁵ Gautam Naik, «GlaxoSmithKline Actively Pursues Drug Licenses», cit.

⁶ *Ibidem*.

⁷ La fonte più completa sulla storia del Taxol è fornita dal gruppo di tutela dei consumatori Consumer Project on Technology: Susannah Markandya e James Love, «Timeline of Paclitaxel Disputes», 23 agosto 2001 (www.cptech.org). Vedi anche Public Citizen Health Research Group's Health Letter, «Taxol: How the NIH gave Away the Store», 12 agosto 2003; Peter Landers, «US Recoups Mod-

est Sum on Taxol», in *Wall Street Journal*, 9 giugno 2003, p. B7; Common Cause, «Prescription for Power: How Brand-Name Drug Companies Prevailed over Consumers in Washington», cit.; Eliot Marshall, «Universities, NIH Hear the Price Isn't Right on Essential Drugs», in *Science*, 27 aprile 2001, p. 614 (www.sciencemag.org).

⁸ Per informazioni sull'approvazione della FDA, i termini di esclusiva e i numeri di brevetto, visita il sito web della FDA www.fda.gov/cder/ob. Per informazioni sui brevetti, visita il sito web dello US Patent and Trademark Office, www.uspto.gov; il numero di brevetto originale del Taxol, per esempio, è 5.157.049, e venne brevettato dal ministero della Sanità il 20 ottobre 1992. Per le royalty della Florida State University, vedi Florida State University Office of Research, Office of Technology Transfer (www.techtransfer.fsu.edu).

⁹ Per la storia dell'Epogen, vedi Arnold S. Relman e Marcia Angell, «America's Other Drug Problem», cit., p. 31. Vedi anche Merrill Goozner, «The Price Isn't Right», in *American Prospect*, 11 settembre 2000 (www.prospect.org); Paul Elias, «Suit Against Columbia Highlights Issue of University Patents», in *Boston Globe*, 28 aprile 2003, p. A7; Naomi Aoki, «Biotech Firms Sue Columbia University», in *Boston Globe*, 16 luglio 2003, p. C1; Anthony Shadid, «A US Share of Royalties on Research Proposed», in *Boston Globe*, 22 agosto 2001, p. A1.

¹⁰ Per la storia del Glivec, vedi Arnold S. Relman e Marcia Angell, «America's Other Drug Problem», cit. Questo era basato in parte sulle conversazioni private tra Relman e il dottor Brian J. Druker. Vedi anche James Love, Consumer Project on Technology (www.cptech.org/ip/health/gleevec); Charles L. Sawyers, «Medical Progress: Chronic Myeloid Leukemia», in *New England Journal of Medicine*, 29 aprile 1999, p. 1330 (www.nejm.org).

¹¹ Le pubblicità apparvero, per esempio, sul *New Yorker*, 9 febbraio 2004, p. 25. Inoltre, per la Novartis, vedi Daniel Vasella e Robert Slater, *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History*, HarperCollins, New York 2003; e una recensione di Arnold S. Relman, in *Journal of the American Medical Association*, 22/29 ottobre 2003, p. 2194.

¹² Darren E. Zinner, «Medical R&D at the Turn of the Millennium», in *Health Affairs*, settembre-ottobre 2001, p. 202.

¹³ Public Citizen Congress Watch, «Rx R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's R&D "Scare Card"», cit.

¹⁴ us Congress, Joint Economic Committee, «The Benefits of Medical Research and the Role of the NIH», maggio 2000, <http://jec.senate.gov>.

¹⁵ Alice Dembner, «Public Handouts Enrich Drug Makers, Scientists», in *Boston Globe*, 5 aprile 1998, p. A1.

¹⁶ Merrill Goozner, *The \$800 Million Pill: The Truth behind the Cost of New Drugs*, Berkeley: University of California Press, Berkeley 2004.

¹⁷ Daniel Vasella e Robert Slater, *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History*, cit.

¹⁸ Per le difficoltà nel procurarsi il Glivec, vedi Love, www.cptech.org/ip/health/gleevec; Stephanie Strom e Matt Fleischer-Black, «Questions on Choice of Foundation for Drug Program», in *New York Times*, 5 giugno 2003, p. C7; IANS, «Novartis Stops Donation of Cancer Drug to India», 6 giugno 2003

(www.newindpress.com); la protesta venne presentata a Daniel Vasella da una persona presente tra il pubblico all'AARP International Forum on Prescription Drug Policy, tenutosi a Washington, DC, il 10 giugno 2003.

¹⁹ Riguardo alla storia del Cerezyme, vedi Merrill Gozner, «The Price Isn't Right», cit.

²⁰ Per la storia del Fuzeon, vedi Vanessa Fuhrmans, «Costly New Drug for AIDS Means Some Go Without», in *Wall Street Journal*, 13 gennaio 2004, p. A1.

²¹ Per un riassunto di questa legislazione, vedi Council on Governmental Relations, «The Bayh-Dole Act: A Guide to the Law and Implementing Regulations», ottobre 1999 (www.cogr.edu/docs/Baye_Dole.pdf). Vedi anche Peter S. Arno e Michael H. Davis, «Why Don't We Enforce Existing Drug Price Controls?», in *Tulane Law Review*, 2001, vol. LXXV, n. 3; Eyal Press e Jennifer Washburn, «The Kept University», in *Atlantic Monthly*, marzo 2000, p. 39.

²² Per la risposta dell'NIH, vedi Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, «NIH Response to the Conference Report Request for a Plan to Ensure Taxpayers' Interests Are Protected», luglio 2001 (www.nih.gov/news/070101wyden.htm).

Capitolo 5

¹ Per un'eccellente panoramica dello spostamento dell'industria dai farmaci innovativi a quelli «me-too», vedi National Institute for Health Care Management Foundation, «Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation», maggio 2002 (www.nihcm.org).

² Vedi sito web della FDA: www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm.

³ La legge rilevante, il Kefauver-Harris Drug Amendment del 1962, richiedeva ai produttori di dimostrare che i loro nuovi farmaci erano sicuri ed efficaci; non diceva con che cosa dovevano essere comparati, ma da allora si è voluto intendere che indicasse che i nuovi farmaci non dovevano essere comparati con nulla.

⁴ Gardiner Harris ha svolto un lavoro superbo scrivendo sul Prilosec e il Nexium. Vedi il suo «As a Patent Expires, Drug Firm Lines Up Pricey Alternative», in *Wall Street Journal*, 6 giugno 2002, p. A1, e «Two Fronts in Heartburn Market Battle», in *New York Times*, 20 agosto 2003, p. C12. Vedi anche Neil Swidey, «The Costly Case of the Purple Pill», in *Boston Globe Magazine*, 17 novembre 2002, p. 11; informazioni sull'approvazione di tutti i farmaci approvati dalla FDA si trovano sul sito web della FDA www.fda.gov/search/databases.html.

⁵ Per un riassunto dei trial, vedi *Physicians' Desk Reference*, LVI ed., Thompson PDR, Montvale (NJ) 2002, p. 261 (www.pdr.net).

⁶ Gardiner Harris, «Two Fronts in Heartburn Market Battle», cit.

⁷ Per un resoconto eccellente ed dettagliato della saga del Claritin, vedi Stephen S. Hall, «Prescription for Profit», in *New York Times Magazine*, 11 marzo 2001, p. 40. Per il passaggio al Claritin, vedi Gardiner Harris, «Schering-Plough Wins New Approval for Allergy Drug», in *Wall Street Journal*, 12 febbraio 2002, p. B10, e «Schering-Plough Faces a Future with Coffers Unfortified by Claritin», in *Wall Street Journal*, 22 marzo 2002, p. A1.

⁸ Christopher Rowland, «Ad Spending Soars as Cholesterol Fighters Duel», in *Boston Globe*, 30 luglio 2003, p. D1; Francesca Lunzer Kritz, «Statins, at the Heart of a New Cholesterol Campaign», in *Washington Post*, 31 luglio 2001, p. F6. Informazioni del produttore sui singoli farmaci sono disponibili in *Physicians' Desk Reference*, cit.

⁹ David Brown, «Cholesterol Drug Taken Off the Market», in *Washington Post*, 9 agosto 2001, p. A1.

¹⁰ Ron Winslow, «Study Signals How Low to Go on Cholesterol», in *Wall Street Journal*, 13 novembre 2003, p. D1.

¹¹ Alicia Hault, «A Statin Too Far?», in *Washington Post*, 12 agosto 2003, p. F5.

¹² L'elenco dei primi dieci farmaci del mondo è tratto da IMS Health, «World Review for 2002», dati rilasciati il 25 febbraio 2003 (www.imshealth.com).

¹³ Vedi Arnold S. Relman e Marcia Angell, «America's Other Drug Problem», cit., 38, per la storia di Prozac e Sarafem; per un resoconto sui concorrenti del Prozac, vedi Erica Goode, «Researchers Scramble for the Next Prozac», in *Seattle Times*, 30 giugno 2002, p. A7. Informazioni del produttore sui singoli farmaci sono disponibili in *Physicians' Desk Reference*, cit.

¹⁴ Denise Grady, «US Guidelines Are Reassessing Blood Pressure», in *New York Times*, 15 maggio 2003, p. A1.

¹⁵ Melody Petersen, «Advertising», in *New York Times*, 18 luglio 2003, p. C5.

¹⁶ Shankar Vedantam, «Drug Ads Hying Anxiety Make Some Uneasy», in *Washington Post*, 16 luglio 2001, p. A1.

¹⁷ *Ibidem*.

¹⁸ Maureen Dowd, «Aloft on Bozoloft», in *New York Times*, 3 luglio 2002, p. A23.

¹⁹ Gardiner Harris, «2 Cancer Drugs, No Comparative Data», in *New York Times*, 26 febbraio 2004, p. C1.

²⁰ Per articoli sulla scarsità, vedi Melody Petersen, «Drug Shortages Become a Worry at Hospitals Around the Country», in *New York Times*, 3 gennaio 2001, p. A1; Julie Appleby, «Hospitals, Patients Run Short of Key Drugs», in *USA Today*, 11 luglio 2001, p. 1A; Gardiner Harris, «CDC Warns Vaccine Supply Is in Jeopardy», in *Wall Street Journal*, 11 febbraio 2002, p. A3.

²¹ Julie Appleby, «Hospitals, Patients Run Short of Key Drugs», cit.

²² Melody Petersen, «Drug Shortages Become a Worry at Hospitals Around the Country», cit.

Capitolo 6

¹ The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, «Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs. Diuretic», in *Journal of the American Medical Association*, 18 dicembre 2002, p. 2981. Per resoconti dettagliati dei media, vedi Ron Winslow e Scott Hensley,

«Study Questions High-Cost Drugs for Hypertension», in *Wall Street Journal*, 8 dicembre 2002, p. A1; Lawrence K. Altman, «Older Way to Treat Hypertension Found Best», in *New York Times*, 18 dicembre 2002, p. A1.

² L'elenco dei primi dieci farmaci del mondo è tratto da IMS Health, «World Review for 2002», dati rilasciati il 25 febbraio 2003 (www.imshealth.com).

Ron Winslow e Scott Hensley, «Study Questions High-Cost Drugs for Hypertension», cit.

⁴ Lawrence K. Altman, «Older Way to Treat Hypertension Found Best», cit.

⁵ FamiliesUSA, «Bitter Pill: The Rising Prices of Prescription Drugs for Older Americans», giugno 2002 (www.familiesusa.org).

⁶ Ron Winslow e Scott Hensley, «Study Questions High-Cost Drugs for Hypertension», cit.

⁷ Lawrence K. Altman, «Older Way to Treat Hypertension Found Best», cit.

⁸ Lindon M.H. Wing et al., «A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly», in *New England Journal of Medicine*, 13 febbraio 2003, p. 583.

⁹ Mi concentro sull'Harvard Medical School e le sue cliniche universitarie solo perché le conosco abbastanza bene, e tratto solo di alcuni dei suoi accordi. Per la copertura da parte dei media, vedi gli articoli di Liz Kowalczyk: «Beth Israel Seeks Deal with Drug Company», in *Boston Globe*, 14 febbraio 2001, p. A1; «Harvard to Use Caution with Merck», in *Boston Globe*, 1° agosto 2001, p. A1; «Lucrative Licensing Deals with Drug, Biotech Firms Are Raising Ethics Issues for Hospitals», in *Boston Globe*, 24 marzo 2002, p. C1. Vedi anche Raja Mishra, «Harvard May Ease Rules on Faculty Ties to Drug Firms», in *Boston Globe*, 9 giugno 2003, p. A1. L'accordo Millennium venne spiegato nei dettagli in una richiesta per applicazioni inviata alla facoltà della Partners.

¹⁰ Vedi Justin E. Bekelman et al., «Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research», in *Journal of the American Medical Association*, 22-29 gennaio 2003, p. 454.

¹¹ Kevin A. Schulman et al., «A National Survey of Provisions in Clinical Trial Agreements Between Medical Schools and Industry Sponsors», in *New England Journal of Medicine*, 24 ottobre 2002, p. 1335.

¹² Questo venne riferito da Alison Bass, «Drug Companies Enrich Brown Professor», in *Boston Globe*, 4 ottobre 1999, p. A1; e da Douglas M. Birch e Gary Cohn, «Of Patients and Profits: Standing Up to Industry», in *Baltimore Sun*, 26 giugno 2001, p. 1A.

¹³ David Willman, «Stealth Merger: Drug Companies and Government Medical Research», in *Los Angeles Times*, 7 dicembre 2003, p. A1.

¹⁴ «Subverting US Health», editoriale del *Los Angeles Times*, 7 dicembre 2003, p. M4.

¹⁵ Per un'eccellente panoramica delle distorsioni nella ricerca clinica, vedi Thomas Bodenheimer, «Uneasy Alliance: Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry», in *New England Journal of Medicine*, 18 maggio 2000, p. 1539.

¹⁶ Justin E. Bekelman et al., «Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research», cit.

¹⁷ H. T. Stelfox et al., «Conflict of Interest in the Debate over Calcium-Channel Antagonists», in *New England Journal of Medicine*, 8 gennaio 1998, p. 101.

¹⁸ Il *British Journal of Medicine* pubblicò un numero eccellente sulla sponsorizzazione dell'industria e le distorsioni nella ricerca clinica. I documenti relativi sono disponibili sul sito web del giornale, www.bjm.org. Vedi in particolare Silvio Garattini et al., «How Can Research Ethics Committees Protect Patients Better?», in *British Medical Journal*, 31 maggio 2003, p. 1199; vedi anche Frank van Kolfschooten, «Can You Believe What You Read?», in *Nature*, 28 marzo 2002, p. 360.

¹⁹ Bodil Als-Nielsen et al., «Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials», in *Journal of the American Medical Association*, 20 agosto 2003, p. 921.

²⁰ Susan Okie, «Missing Data on Celebrex: Full Study Altered Picture of Drug», in *Washington Post*, 5 agosto 2001, p. A11.

²¹ Questo caso venne trattato approfonditamente sulla stampa. Vedi, per esempio, Philip J. Hiltz, «Company Tried to Bar Report That HIV Vaccine Failed», in *New York Times*, 1° novembre 2000, p. A26; Richard Saltus, «AIDS Drug Researchers Say Firm Pressured Them», in *Boston Globe*, 1° novembre 2000, p. A3; Thomas M. Burton, «Unfavorable Drug Study Sparks Battle over Publication of Results», in *Wall Street Journal*, 1° novembre 2000, p. B1; Carol Cruzan Morton, «Company, Researchers Battle Over Data Access», in *Science*, 10 novembre 2000, p. 1063. Ho parlato anche con uno degli autori e ho avuto accesso ad alcuni dei documenti, compreso l'accordo tra gli autori e la società.

²² Questo è stato riferito in Douglas M. Birch e Gary Cohn, «Of Patients and Profits: Standing Up to Industry», cit.

²³ Questo studio sugli antidepressivi tipo Prozac fu unico in quanto analizzava tutti i trial clinici di farmaci antidepressivi effettuati dalla FDA, pubblicati o no. Vedi Irving Kirsch e Thomas J. Moore, «The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the US Food and Drug Administration», in *Prevention & Treatment*, 15 luglio 2002.

²⁴ Vedi Wayne Kondro e Barbara Sibbald, «Drug Company Experts Advised Staff to Withhold Data About SSRI Use in Children», in *Canadian Medical Association Journal*, 2 marzo 2004; «Depressing Research», editoriale, in *The Lancet*, 24 aprile 2004.

Capitolo 7

¹ Per statistiche su campioni gratuiti e visite degli informatori scientifici ai medici, vedi Tyler Chin, «Drug Firms Score by Paying Doctors for Times», in *American Medical News*, 6 maggio 2002, p. 1 (www.amednews.com); Scott Hensley, «As Drug-Sales Teams Multiply, Doctors Start to Tune Them Out», in *Wall Street Journal*, 13 giugno 2003, p. A1.

² Lo US General Accounting Office pubblicò un rapporto critico sulle pubblicità dirette ai consumatori dei farmaci prescritti nel 2002, che conteneva le dichiarazioni dell'industria sulle proprie spese promozionali. Vedi US General

Accounting Office, «Prescription Drugs: FDA Oversight of Direct-to-Consumer Advertising Has Limitations», ottobre 2002, GAO-03-177 (www.gao.gov).

³ Christopher Rowland, «Pats Ink Levitra Marketing Deal», in *Boston Globe*, 12 settembre 2003, p. D1.

⁴ *Ibidem*.

⁵ Melody Petersen, «A Respected Face, but Is It News or an Ad?», in *New York Times*, 7 maggio 2003, p. B1; Reuters, «Film Production Company Sues Cronkite», in *New York Times*, 20 settembre 2003, p. B4.

⁶ Per la questione di Lauren Bacall e altre celebrità impegnate nella promozione, vedi Melody Petersen, «Heartfelt Advice, Hefty Fees», in *New York Times*, 11 agosto 2002, p. C1; Alex Kuczynski, «Treating Disease with a Famous Face», in *New York Times*, 15 dicembre 2002, sezione 9, p. 1; Lawrence Goodman, «Celebrity Pill Pushers», Salon.com, 11 luglio 2002.

⁷ Melody Petersen, «A Respected Face, but Is It News or an Ad?», cit.

⁸ Vedi Arnold S. Relman e Marcia Angell, «America's Other Drug Problem», cit., p. 27. Per il decennio dal 1990 al 2000, le dieci maggiori società spesero circa il 35 per cento in «marketing, generale e amministrativo»; vedi Henry J. Kaiser Family Foundation, «Prescription Drug Trends», novembre 2001 (www.kff.org). Per dati sulle prime dieci società USA del 2002, vedi Public Citizen Congress Watch, «Drug Industry Profits: Hefty Pharmaceutical Company Margins Dwarf Other Industries», giugno 2003 (www.citizen.org).

⁹ Per questo tipo d'informazioni, visita i siti web delle società e verifica i loro report annuali; per esempio, www.novartis.com.

¹⁰ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, «Pharmaceutical Industry Profile 2002» (www.phrma.org).

¹¹ Per saperne di più, vedi Francis B. Palumbo e C. Daniel Mullins, «The Development of Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertising Regulation», in *Food and Drug Law Journal*, 2002, vol. LVII, n. 3, p. 423. Per saperne di più e per informazioni sullo spostamento verso la televisione, vedi US General Accounting Office, «Prescription Drugs: FDA Oversight of Direct-to-Consumer Advertising Has Limitations», ottobre 2002, GAO-03-177 (www.gao.gov).

¹² Per questa evidenza, vedi Meredith B. Rosenthal et al., «Demand Effects of Recent Changes in Prescription Drug Promotion», Henry J. Kaiser Family Foundation, giugno 2003 (www.kff.org); Meredith B. Rosenthal et al., «Promotion of Prescription Drugs to Consumers», in *New England Journal of Medicine*, 14 febbraio 2002, p. 498; US General Accounting Office, «Prescription Drugs: FDA Oversight of Direct-to-Consumer Advertising Has Limitations», cit.; Robert Pear, «Investigators Find Repeated Deception»; Vanessa Fuhrmans e Gautam Naik, «In Europe, Prescription-Drug Ads Are Banned - and Health Costs Lower», in *Wall Street Journal*, 15 marzo 2002, p. B1.

¹³ Chris Adams, «FDA Inundated Trying to Assess Drug Ad Pitches», *Wall Street Journal*, 14 marzo 2002, p. B1.

¹⁴ La politica dei piccolissimi passi alla FDA è stata ben documentata sui media. Vedi, per esempio, Melody Petersen, «Who's Minding the Drugstore?», in *New York Times*, 29 giugno 2003, sezione 3, p. 1; Alice Dembner, «FDA Action on Drug Ads Declining», in *Boston Globe*, 19 ottobre 2002, p. A1; Michael Kra-

nish, «FDA Counsel's Rise Embodies US Shift», in *Boston Globe*, 22 dicembre 2002, p. A1.

¹⁵ US General Accounting Office, «Prescription Drugs: FDA Oversight of Direct-to-Consumer Advertising Has Limitations», cit.

¹⁶ Vedi Alan F. Holmer, «Direct-to-Consumer Advertising – Strengthening Our Health Care System», in *New England Journal of Medicine*, 14 febbraio 2002, p. 526.

¹⁷ Katharine Greider, *The Big Fix: How the Pharmaceutical Industry Rips Off American Consumers*, Perseus Books, Cambridge (MASS.) 2003.

¹⁸ Tyler Chin, «Drug Firms Score by Paying Doctors for Times», in *American Medical News*, 6 maggio 2002, p. 1 (www.amednews.com).

¹⁹ Liz Kowalczyk, «Drug Firms Increasingly Barred from Exam Rooms», in *Boston Globe*, 28 luglio 2003, p. A1.

²⁰ «Drugmakers' Gifts to Doctors Finally Get Needed Scrutiny», editoriale, in *USA Today*, 14 ottobre 2002, p. 14A.

²¹ American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs, «Clarification of Gifts to Physicians from Industry», addendum 2, opinione 8061, dicembre 2000. Department of Health and Human Services (ministero della Sanità), Office of Inspector General, «Compliance Program Guidance for Pharmaceutical Manufacturers», 18 aprile 2003 (<http://oig.hhs.gov/authorities/docs/03/050503FRCPGPharmac.pdf>); vedi *Federal Register*, 5 maggio 2003, vol. LXVIII, n. 86, p. 23738. Vedi anche Robert Pear, «Drug Industry Is Told to Stop Gifts to Doctors», in *New York Times*, 1° ottobre 2002, p. A23.

²² Liz Kowalczyk, «Drug Companies' Secret Reports Outrage Doctors», in *Boston Globe*, 25 maggio 2001, p. A1.

²³ Parte della storia TAP/Lupron è basata sulle presentazioni e sui documenti distribuiti al Pharmaceutical Regulatory and Compliance Congress and Best Practices Forum di Washington (DC), 12-14 novembre 2003, in particolare quelli di Michael Loucks, responsabile della Health Care Fraud Unit, Assistant US Attorney, US Attorney's Office for the District of Massachusetts. Sono inoltre debitrice a uno di coloro che hanno denunciato il caso, il dottor Joseph Gerstein, per avere parlato con me a lungo. Per i resoconti dei media, vedi Alice Dembner, «Drug Firm to Pay \$875M Fine for Fraud», in *Boston Globe*, 4 ottobre 2001, p. A1; Alice Dembner, «\$840M Penalty Is Expected for Drug Company», in *Boston Globe*, 28 maggio 2001, p. A1; Bruce Japsen, «Doctors' Outrage Stings TAP», in *Chicago Tribune*, 7 ottobre 2001, p. C1; Anne Barnard, «Ailing Hospitals, Pharmaceutical Deals, Ethics Put to Test», in *Boston Globe*, 23 novembre 2002, p. B1; Shelley Murphy, «Drug Sale Said Tied to Favors at Lahey», in *Boston Globe*, 9 novembre 2002, p. A1.

Capitolo 8

¹ Department of Health and Human Services (ministero della Sanità), Office of Inspector General, «Compliance Program Guidance for Pharmaceutical

Manufacturers», 18 aprile 2003 (<http://ftwebgate6.access.gpo.gov/cgi-bin/waisgate.cgi?WAISdocID=861841312951+0+0+0&WAISaction=retrieve>); *vedi Federal Register*, 5 maggio 2003, vol. LXVIII, n. 86, p. 23738.

² Arnold S. Relman, «Defending Professional Independence: ACCME's Proposed New Guidelines for Commercial Support of CME», *Journal of the American Association*, 14 maggio 2003, p. 2418.

³ «Concepts in Professional Education and Communications, Why Should You Invest in Medical Education?» (<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=6731>), come citato in una lettera all'ACCME di Joseph Ross, Peter Lurie e Sidney M. Wolfe.

⁴ Liz Kowalczyk, «Drug Firms and Doctors: The Offers Pour In», in *Boston Globe*, 15 dicembre 2002, p. A1.

⁵ Per uno sguardo che fa riflettere sul mondo degli *speakers bureaus* delle case farmaceutiche, *vedi* Sue Pelletier, «Pulling the Strings? How Pharma's Big Bucks Are Influencing Your CME Speakers», in *Medical Meetings*, settembre-ottobre 2002, p. 39 (www.meetingsnet.com).

⁶ Una fonte per questa cifra è un comunicato stampa di Quintiles Transnational, «Rx's and RSV's: Pharmaceutical Companies Holding More Physician Meetings and Events», 9 luglio 2001.

⁷ Mi sono imbattuta in questa frase di facile presa in Ray Moynihan, «Who Pays for the Pizza? Redefining the Relationships Between Doctors and Drug Companies», in *British Medical Journal*, 31 maggio 2003, p. 1189 (www.bmj.com). Egli l'attribuiva a Dana Katz, A.L. Caplan, e J.F. Merz, «All Gifts Large and Small: Toward an Understanding of the Ethics of Pharmaceutical Industry Gift Giving», in *The American Journal of Bioethics*, estate 2003, vol. III, n. 3, p. 39-46.

⁸ *Vedi* Martin B. Keller et al., «A Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy, and Their Combination for the Treatment of Chronic Depression», in *New England Journal of Medicine*, 18 maggio 2000, p. 1462 (www.nejm.org). Nello stesso numero, *vedi* il mio editoriale, «Is Academic Medicine for Sale?», p. 1516. La lettera al direttore era di Thomas J. Ruane, in *New England Journal of Medicine*, 17 agosto 2000, p. 510. Il Nefazodone venne in seguito ritirato dal mercato in Europa a seguito di reazioni contrarie.

⁹ Ellen Barry, «Psychiatrists Become Drug Firms' Targets», in *Boston Globe*, 28 maggio 2002, p. C5.

¹⁰ *Ibidem*.

¹¹ «PhRMA Code on Interactions with Healthcare Professionals», 2002, consultabile sul sito www.phrma.org/publications/policy/2004-01-19.391.pdf.

¹² DHHS, «OIG Compliance Program Guidance», 23738.

¹³ Mary Riordan, citata in Tamar Hosansky, «No Turning Back», in *Medical Meetings*, luglio-agosto 2003, p. 21 (www.meetingsnet.com).

¹⁴ Patient Channel venne descritto da Vincent Bzdek, «Tube Feeding», in *Washington Post*, 8 luglio 2003, p. HE01; anche Suzanne Vranica, «GE's Upstart TV Network Plans to Pitch Drugs to the Bedridden», in *Wall Street Journal*, 25

settembre 2002. Bzdek riportava la protesta di Gary Ruskin, cofondatore dell'associazione di difesa dei cittadini Commercial Alert e la lettera di Denis S. O'Leary, presidente di JCAHO, a General Electric Medical Systems, della quale ho ottenuto una copia. Fonte della citazione da Kelly Peterson è stata Vranica.

¹⁵ Robert O'Harrow, «Grass Roots Seeded by Drugmaker», *Washington Post*, 12 settembre 2000, p. A1.

¹⁶ Alex Beam, «The Biggest Drug Dealer on Campus», in *Boston Globe*, 17 ottobre 2002, p. D1. Vedi anche il sito web del programma: www.goonandlive.com/goal_news.asp?newsID=4.

Capitolo 9

¹ Questo caso venne trattato diffusamente nei media. Per un'eccellente recensione, vedi Melody Petersen, «Court Papers Suggest Scale of Drug's Use», in *New York Times*, 30 maggio 2003, p. C1.

² Liz Kowalczyk, «Use of Drug Soars Despite Controversy», cit.; Melody Petersen, «Suit Says Company Promoted Drug In Exam Rooms», in *New York Times*, 15 maggio 2002, p. C1.

³ Liz Kowalczyk, «Drug Company Push on Doctors Disclosed», in *Boston Globe*, 19 maggio 2002, p. A1.

⁴ Associated Press, «Court Files Show Drug Company Strategy for Marketing Drug to Doctors», 19 maggio 2002 (www.businesstoday.com).

⁵ Melody Petersen, «Doctors Explains Why He Blew the Whistle», in *New York Times*, 12 marzo 2003, p. C1.

⁶ Liz Kowalczyk, «Use of Drug Soars Despite Controversy», cit.; e id. «Drug Firm Seen Skirting FDA OK», in *Boston Globe*, 4 novembre 2002, p. A1.

⁷ Gardiner Harris, «Pfizer to Pay \$430 Million over Promoting Drug to Doctors», in *New York Times*, 14 maggio 2004, p. C1.

⁸ Clinical Trial Advisor, «Peri-Approval Clinical Trials on Increase; FDA Focuses on Post-Marketing Safety», 15 agosto 2002, p. 4 (www.clinicaltrialsadvisor.com).

⁹ «A Phase IV Market Accelerates», in *Center Watch*, ottobre 2003, p. 1 (www.centerwatch.com). La Center Watch fornisce informazioni all'industria dei trial clinici; fino al 2004, si chiamò così anche la newsletter mensile.

¹⁰ Mike Mitka, «Accelerated Approval Scrutinized: Confirmatory Phase 4 Studies on New Drugs Languish», in *Journal of the American Medical Association*, 25 giugno 2003, p. 3227.

¹¹ «Phase IV Market Steams Ahead», in *Center Watch*, ottobre 2002, p. 1 (www.centerwatch.com).

¹² Ann Davis, «Tactic of Drug Makers Is Raising Questions About Use of Research», in *Wall Street Journal*, 7 gennaio 2002, p. A1.

¹³ «Phase IV Market Steams Ahead», cit.

¹⁴ *Ibidem*.

¹⁵ *Ibidem*.

¹⁶ Melody Petersen, «Madison Ave. Plays Growing Role in Drug Research», in *New York Times*, 22 novembre 2002, p. A1; Vanessa O'Connell, «Agencies Join in Drug Development», in *Wall Street Journal*, 13 marzo 2002, p. B1.

¹⁷ Melody Petersen, «Madison Ave. Plays Growing Role in Drug Research», cit.

¹⁸ Per un eccellente e dettagliato resoconto giornalistico in merito, vedi Antonio Regalado, «To Sell Price Drug, Lilly Fuels a Debate over Rationing», in *Wall Street Journal*, 18 settembre 2003, p. A1. Per coloro interessati all'evidenza scientifica, si rimanda al trial originale su cui si basò l'approvazione della FDA: Gordon R. Bernard et al., «Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis», in *New England Journal of Medicine*, 8 marzo 2001, p. 699. Per il dibattito scientifico, vedi gli articoli e la corrispondenza successiva sullo stesso giornale, 26 settembre 2002, pp. 1027, 1030, 1035.

¹⁹ Kimberly Atkins, «Diet Called Key in Type 2 Diabetes Risk», in *Boston Globe*, 9 agosto 2001, p. A2.

²⁰ Liz Kowalczyk, «Cost and Consequence», in *Boston Globe*, 22 giugno 2003, p. E1.

Capitolo 10

¹ Per una preziosa discussione di questi due tipi di esclusiva, vedi Rebecca S. Eisenberg, «The Shifting Functional Balance of Patents and Drug Regulation», in *Health Affairs*, settembre-ottobre 2001, p. 119.

² Milt Freudenheim, «Generic Drug Sales Flourish Thanks to Big Companies», in *New York Times*, 2 novembre 2002, p. B16; David Gross, «Issue Brief: Generic Drugs», AARP Public Policy Institute, 2003 (www.aarp.org/ppi).

³ Gardiner Harris e Chris Adams, «Drug Manufacturers Step Up Legal Attacks That Slow Generics», in *Wall Street Journal*, 12 luglio 2001, p. A1.

⁴ Per una revisione rapida degli standard per i brevetti sui farmaci prescritti, vedi US Federal Trade Commission, «Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration: An FTC Study», luglio 2002, p. 41. Vedi anche il sito web dello US Patent and Trademark Office, www.uspto.gov.

⁵ Per un'analisi sull'allentamento degli standard per i brevetti nella biomedicina, vedi Arti K. Rai e Rebecca S. Eisenberg, «Bayh-Dole Reform and the Progress of Biomedicine», *Law & Contemporary Problems*, 2002, vol. LXVI, n. 1, p. 289. Disponibile anche all'indirizzo <http://www.law.duke.edu/journals/66LCPRai>.

⁶ Per dettagli sull'esclusiva garantita dalla FDA, visita il sito web: «Frequently Asked Questions for New Drug Product Exclusivity» (www.fda.gov/cder/about/smallbiz/exclusivity.htm); per i criteri d'immissione nell'Orange Book, vedi studio US Federal Trade Commission, «Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration: An FTC Study», luglio 2002; per accedere all'Orange Book elettronico, vedi www.fda.gov/cder/ob/default.htm.

⁷ Per la storia del Prilosec/Nexium, vedi Gardiner Harris, «As a Patent Expires, Drug Firm Lines Up Pricey Alternative», in *Wall Street Journal*, 6 giugno

2002, p. A1; ho controllato il numero di brevetti sul Prilosec nell'Orange Book, 18 agosto 2002.

⁸ Neil Swidey, «The Costly Case of the Purple Pill», in *Boston Globe Magazine*, 17 novembre 2002, p. 31.

⁹ Per i giochi sul brevetto del Claritin, vedi Gardiner Harris, «Schering-Plough Faces a Future with Coffers Unfortified by Claritin», in *Wall Street Journal*, 22 marzo 2002, p. A1; anche Stephen S. Hall, «Prescription for Profit», in *New York Times Magazine*, 11 marzo 2002, p. 40.

¹⁰ Per i giochi sul brevetto del Prozac, vedi Arnold S. Relman e Marcia Angell, «America's Other Drug Problem», cit., p. 38; vedianche James Vicini, «Supreme Court Rejects Lilly's Prozac Patent Appeal», Reuters News Service, 14 gennaio 2002.

¹¹ Jeff Swiatek, «MIT Benefits from New Prozac Use», CNN.com, 13 luglio 2000 (www.cnn.com/2000/LOCAL/eastcentral/07/13/isn.prozac).

¹² Vedi lo studio US Federal Trade Commission, «Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration: An FTC Study», luglio 2002, p. 49, 51, A-33.

¹³ *Ibidem*.

¹⁴ Per le reazioni allo studio FTC, vedi *Los Angeles Times*, «Curb the Drug Patent Tricks», editoriale, 10 luglio 2002, p. B12; Markian Hawryluk, «Patent Law's Impact on Patients Debated», in *American Medical News*, 13 maggio 2002, p. 5 (www.amednews.com). E per la risposta dell'amministrazione Bush, vedi Patricia Barry, «Speeding Up Generics», in *AARP Bulletin*, gennaio 2003, p. 13; Richard W. Stevenson, «Bush Announces an Easing of Rules on New Generic Drugs», in *New York Times*, 13 giugno 2003, p. A28.

Capitolo 11

¹ Questa è una legge straordinariamente lunga e complicata, chiamata Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act del 2003 (Public Law 108-173). È disponibile al sito web del Congresso, thomas.loc.gov, come PL 108-173. Per una buona sintesi, vedi Patricia Barry, «The New Law – And You», in *AARP Bulletin*, gennaio 2004, p. 16; Jacob S. Hacker e Theodore R. Marmor, «Poison Pill», in *Boston Globe*, 7 dicembre 2003, p. D1; Drew E. Altman, «The New Medicare Prescription-Drug Legislation», in *New England Journal of Medicine*, 1° gennaio 2004, p. 9 (www.nejm.org); per l'incremento in costi stimati, vedi Robert Pear, «Bush's Aides Put Higher Price Tag on Medicare Law», in *New York Times*, 30 gennaio 2004, p. A1.

² Robert Pear, «Democrats Demand Inquiry into Charge by Medicare Officer», in *New York Times*, 14 marzo 2004, p. A1.

³ Robert Pear, «Drug Companies Increase Spending on Efforts to Lobby Congress and Governments», in *New York Times*, 1° giugno 2003, sezione 1, p. 33.

⁴ Sheryl Gay Stolberg e Gardiner Harris, «Industry Fights to Put Imprint on Drug Bill», in *New York Times*, 5 settembre 2003, p. A1.

⁵ Per un'estesa documentazione dell'attività di lobbying dell'industria, com-

presi nomi delle case farmaceutiche, società di lobbying e lobbisti, *vedi* il rapporto dell'associazione di cittadini Public Citizen Congress Watch, «The Other Drug War 2003: Drug Companies Deploy an Army of 675 Lobbyists to Protect Profits», giugno 2003 (www.citizen.org). Questo rapporto fornisce una visione preziosa dell'influenza dell'industria farmaceutica sulle politiche pubbliche.

⁶ Chuck Neubauer, Judy Pasternak e Richard T. Cooper, «A Washington Bouquet: Hire a Lawmaker's Kid», in *Los Angeles Times*, 22 giugno 2003, p. A1.

⁷ *Vedi* il rapporto da Common Cause, «Prescription for Power: How Brand-Name Drug Companies Prevailed over Consumers in Washington», cit.

⁸ Thomas B. Edsall, «High Drug Prices Return as Issue That Stirs Voters», in *Washington Post*, 15 ottobre 2002, p. A8.

⁹ Public Citizen Congress Watch, «Citizens for Better Medicare: The Truth Behind the Drug Industry's Deception of America's Seniors», giugno 2000 (www.citizen.org); Public Citizen Congress Watch, «The Other Drug War 2003: Drug Companies Deploy an Army of 675 Lobbyists to Protect Profits», giugno 2003; *vedi anche* Larry Lipman, «Political Groups Woo Seniors», in *Atlanta Journal and Constitution*, 1° novembre 2002, p. 17A.

¹⁰ *Vedi* Public Citizen Congress Watch, «The Other Drug War 2003: Drug Companies Deploy an Army of 675 Lobbyists to Protect Profits», cit.; *vedi anche* i profili biografici di funzionari dell'amministrazione attraverso un motore di ricerca su Internet.

¹¹ La vicenda della lotta del Terzo Mondo per ottenere farmaci prescritti a prezzi accessibili è raccontata in Roger Thurow e Scott Miller, «As US Balks on Medicine Deal, African Patients Feel the Pain», in *Wall Street Journal*, 2 giugno 2003, p. A1; Elizabeth Becker, «Pact to Help Poor Nations Obtain Drugs Is Delayed», in *New York Times*, 29 agosto 2003, p. C1; John Donnelly, «Deal Paves Way for Generic HIV Drugs», in *Boston Globe*, 11 dicembre 2003, p. A8; *vedi anche* Brook K. Baker e Michael Hochman, «Death Sentence», in *American Prospect*, 20 dicembre 2002 (www.prospect.org/webfeatures/2002/12/baker-b-12-20.html).

¹² John Donnelly, «Deal Paves Way for Generic HIV Drugs», cit.

¹³ Jeffrey Krasner, «FDA Rule Changes in Contention», in *Boston Globe*, 21 marzo 2002, p. D1.

¹⁴ *Vedi* Marc Kaufman, «Critics Fear Conflicts», in *Washington Post*, 23 maggio 2002, p. A1; *vedi anche* Brook K. Baker e Michael Hochman, «Death Sentence», cit.

¹⁵ David Willman, «FDA Post-Mortem Finds Drug Approval Problems», in *Los Angeles Times*, 16 novembre 2000, p. A1.

¹⁶ Dennis Cauchon, «FDA Advisors Tied to Industry», in *USA Today*, 25 settembre 2000, p. A1.

¹⁷ August Gribbin, «House Investigates Panels Involved with Drug Safety», in *Washington Times*, 18 giugno 2001.

¹⁸ Michael Kranish, «Drug Industry Costs Doctor Top FDA Post», in *Boston Globe*, 27 maggio 2002, p. A1; *vedi anche* Christiane Culhane, «Favor of the Month», in *New Republic* online, 18 marzo 2002 (<http://ssl.tnr.com>).

¹⁹ Per saperne di più su Mark McClellan, *vedi* Christopher Rowland, «FDA's

Economist in Chief», in *Boston Globe*, 18 gennaio 2004, p. E1; per il suo discorso, visita il sito web della FDA, www.fda.gov/oc/speeches/2003/generic-drug0925.html.

²⁰ Robert Pear, «Drug Companies Increase Spending on Efforts to Lobby Congress and Governments», cit.

²¹ «Behind the Lobbying Curtain», editoriale, in *Washington Post*, 9 giugno 2003, p. A20.

²² Robert Pear, «Drug Companies Increase Spending on Efforts to Lobby Congress and Governments», cit.

²³ Entrambe le citazioni sono tratte da Thomas B. Edsall, «High Drug Prices Return as Issue That Stirs Voters», cit.

Capitolo 12

¹ Per un'eccezionale analisi della lotta tra stati e industria farmaceutica, vedi Michelle M. Mello et al., «The Pharmaceutical Industry Versus Medicaid – Limits on State Initiatives to Control Prescription-Drug Costs», in *New England Journal of Medicine*, 5 febbraio 2004, p. 608. Vedi anche Alice Dembner, «Drug Firms Fend Off Discount Initiatives», in *Boston Globe*, 21 gennaio 2003, p. A1.

² Richard Perez-Pena, «Twenty-two States Limiting Doctors' Latitude in Medicaid Drugs», in *New York Times*, 16 giugno 2003, p. A1; Russell Gold, «Six States Plan to Pool Purchases to Limit Prescription Drug Costs», in *Wall Street Journal*, 17 ottobre 2001, p. B6.

³ Robert Pear, «US Backs Florida Plan to Cut Drug Costs», in *New York Times*, 19 settembre 2001, p. A14.

⁴ Vedi Melody Petersen, «AstraZeneca Pleads Guilty in Cancer Medicine Scheme», in *New York Times*, 21 giugno 2003, p. B1.

⁵ Per resoconti di procedimenti giudiziari federali e statali, vedi Bloomberg News, «Drugmakers Under Scrutiny», in *Boston Globe*, 22 maggio 2002, p. C1; Alex Berenson, «Trial Lawyers Are Now Focusing on Lawsuits Against Drug Makers», in *New York Times*, 18 maggio 2003, p. A1. Inoltre, ho utilizzato informazioni fornite dal Pharmaceutical Regulatory and Compliance Congress and Best Practices Forum di Washington (DC), 12-14 novembre 2003, in particolare le presentazioni e i comunicati stampa di Michael Loucks, responsabile della Health Care Fraud Unit, Assistant US Attorney, US Attorney's Office for the District of Massachusetts.

⁶ Vedi Barbara Martinez, «Spinoff to Promote Merck's Drugs», in *Wall Street Journal*, 30 maggio 2003, p. B4; Associated Press, «US Says Firm Favored Use of Merck Drugs», in *Boston Globe*, 24 giugno 2003, p. D9; vedianche Milt Freudenheim, «Drug Middlemen Are Facing Pressure over Rising Prices», in *New York Times*, 5 gennaio 2002, p. B1. Per un commento più generale, vedi Milt Freudenheim, «Pharmacy Benefit Companies Won't Disclose Fees», in *New York Times*, 10 gennaio 2003, p. C3; Milt Freudenheim e Robert Pear, «More Disclosure for Drug Plans», in *New York Times*, 19 luglio 2003, p. B1.

⁷ Milt Freudenheim, «Medco to Pay \$29.3 Million to Settle Complaints of Drug Switching», in *New York Times*, 27 aprile 2004, p. C1.

⁸ Michael Loucks, Pharmaceutical Regulatory and Compliance Congress and Best Practices Forum di Washington (DC), 12-14 novembre 2003.

⁹ Alcuni dei problemi di Schering-Plough furono ripresi in Denise Gellene, «Lawyers Take Aim at Drug Industry», in *Boston Globe*, 10 giugno 2001; Christopher Newton, «Groups Sue Allergy Drug Maker over Ads», in *Boston Globe*, 10 agosto 2001; Melody Petersen, «Big Drug Companies May Face Charges for Its Marketing», in *New York Times*, 31 maggio 2003, p. A1.

¹⁰ Gregory Zuckerman e Ken Brown, «Good Prognosis for Drug Makers», *Wall Street Journal*, 23 ottobre 2003, p. C1.

¹¹ Theresa Agovino, «Pfizer to Shut Sites, Transfer Jobs», in *Boston Globe*, 30 aprile 2003.

¹² Kenneth N. Gilpin, «Merck, Its Income Shy of Estimates, Plans to Cut Jobs», in *New York Times*, 23 ottobre 2003, p. C1.

¹³ Gardiner Harris, «Will the Pain Ever Let Up for Bristol-Myers?», in *New York Times*, 18 maggio 2003, sezione 3, p. 1.

Epilogo

¹ Per resoconti esaurienti sul ritiro del Vioxx, vedi Gina Kolata, «A Widely Used Arthritis Drug Is Withdrawn», in *New York Times*, 1 ottobre 2004, p. A1; Alice Dembner, «Makes Takes Vioxx Off Market», in *Boston Globe*, 1 ottobre, p. A1.

² Andrew Pollack, «New Scrutiny of Drugs in Vioxx's Family», in *New York Times*, 4 ottobre 2004, p. C1.

«A Vioxx Elegy», editoriale, in *Wall Street Journal*, 1 ottobre 2004, p. A14.

⁴ Marcia Angell, «Merck Downplayed Risks of Its Vioxx», in *Wall Street Journal*, 7 ottobre 2004, p. A15.

⁵ Come al solito, alcuni dei migliori reportage sull'industria farmaceutica sono scritti dal giornalista del *New York Times* Gardiner Harris. Vedi in particolare «Drug Trial Finds Big Health Risks in 2nd Painkiller», in *New York Times*, 18 dicembre 2004, p. A1; e «New Study Links Pfizer's Bextra, Similar to Vioxx, to Heart Attacks», in *New York Times*, 10 novembre 2004, p. C1.

⁶ Gardiner Harris, «FDA Is Advised to Let Pain Pills Stay on Market», in *New York Times*, 19 febbraio 2005, p. A1.

⁷ Per una trascrizione di quell'incontro, vedi www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder99t.htm#Arthritis.

⁸ Gardiner Harris e Alex Berenson, «10 Voters on Panel Backing Pain Pills Had Industry Ties», in *New York Times*, 25 febbraio 2005, p. A1.

⁹ Citato in Anna Wilde Mathews e Barbara Martinez, «E-Mails Suggest Merck Knew Vioxx's Dangers at Early Stage», in *Wall Street Journal*, 1 novembre, p. A1.

¹⁰ Per svariati resoconti sulle preoccupazioni di vecchia data riguardo al Vioxx, vedi Mathews e Martinez, «E-Mails Suggest Merck Knew Vioxx's Dan-

gers»; Eric J. Topol, «Failing the Public Health - Kofecoxib, Merck, and the FDA», in *New England Journal of Medicine*, 21 ottobre 2004, p. 1707; Barbara Martinez, «Vioxx Lawsuits May Focus on FDA Warning in 2001», in *Wall Street Journal*, 5 ottobre 2004.

¹¹ Claire Bombardier et al., «Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis», in *New England Journal of Medicine*, 23 novembre 2000, p. 1520.

¹² La cifra di 100 milioni di dollari è stata ripresa da numerose fonti; *vedi*, per esempio, Eric J. Topol, «Failing the Public Health», www.todaysseniors-network.com/excessive_ads.htm.

Ringraziamenti

Sono debitrice innanzi tutto al dottor Arnold S. (Bud) Relman, con cui condivido la mia vita. Insieme abbiamo scritto un lungo articolo sull'industria farmaceutica intitolato «America's Other Drug Problem – The Insatiable Greed of the Pharmaceutical Industry». Questo venne pubblicato sul *New Republic* del 16 dicembre 2002 e ricevette il premio giornalistico George Polk Award 2002. Il presente libro, nelle sue linee generali, segue quell'articolo. Insieme abbiamo anche collaborato a un saggio attinente, «Patents, Profits and American Medicine», pubblicato nel numero di primavera di *Daedahs* (la rivista dell'American Academy of Arts and Sciences), e abbiamo scritto un articolo pubblicato sulla prima pagina del *Washington Post* del 20 giugno 2001, intitolato «Prescription for Profit». Ma prima ancora di questi lavori a quattro mani, avevamo scritto separatamente su aspetti differenti dell'industria farmaceutica. Siamo stati entrambi direttori del *New England Journal of Medicine* (i nostri incarichi hanno coperto gli anni tra il 1977 e il 2000), un posto di osservazione privilegiato sull'industria, ed entrambi non abbiamo mancato di sottolineare nei nostri editoriali il suo potere crescente e preoccupante. Non sorprende, allora, che l'influenza di Bud si faccia sentire in tutto il libro. Inoltre, è stato, come sempre, un revisore esigente.

Sono profondamente debitrice anche alle mie figlie, la dottoressa Lara Goitein ed Elizabeth Goitein, che hanno letto il libro con attenzione e mi hanno aiutato con la loro considerevole esperienza, il loro impegno intransigente verso la scrittura chiara e il loro incoraggiamento amorevole. Altrettanto gentili da leggere il libro nella sua interezza sono stati i dottori Steffie Woolhandler, David Himmelstein e Joseph Gerstein. I loro suggerimenti e le loro correzioni sono stati impagabili e li ringrazio. Di grande aiuto mi sono state altresì le conversazioni con il dottor Sidney Wolfe dell'Health Research Group di Public Citizen e James Love di Consumer Project on Technology. Love ha letto parti del libro e mi ha offerto utili commenti. Le loro associazioni sono state in prima linea nella battaglia per informare i cittadini americani sull'industria farmaceutica.

La casa editrice Random House mi ha sostenuto con entusiasmo in tutte le fasi del progetto. In particolare, desidero ringraziare Jonathan Karp, Jonathan Jao e Amelia Zalman per la scrupolosa attenzione che hanno dedicato a me e al libro. Infine, desidero salutare Alice Martell, la mia agente. Lei è tutto quello che un'agente dovrebbe essere, e in più, un'amica intelligente, affettuosa e arguta.

Indice analitico

- Abbott (casa farmaceutica), 185-186
- Accreditation Council of Continuing Medical Education (ACCME), 127-128
- ACE (enzima di conversione dell'angiotensina), inibitori per, 91, 95-96, 109
- AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita)
vedi HIV/AIDS
- Allen, George, 170
- Allergan (casa farmaceutica), 65
- ALLHAT studio per il trattamento dell'ipertensione, 95-97, 104, 195
- American Home Products (casa farmaceutica), 23, 93
- American Medical Association (AMA), linee guida sui regali ai medici, 118, 121
- American Psychiatric Association (APA), 131-133
- Amgen (società di biotecnologie), 69-70
- antibiotici, 17, 50, 86-92, 156, 183
- antidepressivi, 10, 36, 85, 89, 105, 108, 130, 132
- anziani
copertura assicurativa per gli, 164-165
e rimborso dei farmaci di Medicare, 163-166, 180
uso dei farmaci prescritti, 36, 96, 163
- Apotex (casa farmaceutica), 160
- Aranesp (farmaco per l'anemia), 70
- Artrite, farmaci per, 21, 86, 105, 209-217
- assicurazione sanitaria, e copertura dei farmaci prescritti, 21, 35, 165
- AstraZeneca (casa farmaceutica), 15, 23, 34, 36, 81-82, 84, 95, 112, 119, 121, 155-156, 158, 185
- Aventis (casa farmaceutica), 23, 34
- AZT (farmaco per il trattamento dell'HIV/AIDS), 41-43, 65, 67
- Bacall, Lauren, 112
- bambini, test dei farmaci sui, 155, 157-159, 197
- Barr Pharmaceuticals (casa farmaceutica), 158
- Baycol (statina), 84-85
- Bayer (casa farmaceutica), 84, 110, 183, 185

- Bayh, Birch, 30,167
- Bayh, Evan, 167
- Bayh-Dole Act, 30-31, 35, 66, 69, 75-77, 99, 103, 167
- Beam, Alex, 137
- Belsito & Co. (agenzia pubblicitaria), 147
- Benadryl (antistaminico),157
- The *Big Fix* (Greider),116
- biotecnologie, industria delle
e attività di R&S, 40-41
come fonte di farmaci innovativi, 30, 34, 37, 65-67, 75, 77, 188
crescita della, 30-31
e commercializzazione/marketing dei farmaci, 69-70, 169-170
e determinazione del prezzo dei farmaci, 74
e generici di marca, 47
e ricerca finanziata dall'NIH, 76
soppressione dei risultati negativi, 105-107
- bloccanti del canale del calcio, 95-96, 103
- Boston (Massachusetts),9, 183
- Brady, Roscoe, 74
- Brand, Barry, 90
- Bristol-Meyers Squibb (casa farmaceutica), 23, 34, 36, 68-70, 73-74, 77, 84, 130, 138, 149, 166, 186-187
- Broder, Samuel, 42-43
- Brown, Aaron, 111
- Brown University Medical School, 101, 130
- Burroughs Wellcome (casa farmaceutica), 41-43
- Burton, Dan, 38, 174
- Bush, George H.W., 170
- Bush, George W., amministrazione
e importazione di farmaci canadesi, 38
e cambiamenti nell'Hatch-Waxman Act, 161-162
e pubblicità DTC, 115-116
e protezione del brevetto nel Terzo Mondo, 170-171
e rimborso dei farmaci di Medicare, 164-166
e legami con l'industria farmaceutica, 170, 173-176,203-204
- Bush, Jeb, 182
- BuSpar (farmaco anti ansia), 187
- Canada, acquisti di farmaci prescritti dal, 36, 38, 177-181,204
- Cancidas (farmaco per infezione da fungo), 65
- cancro/tumore
e informatori scientifici/rappresentanti delle case farmaceutiche, 117
e test clinici sui farmaci, 43, 192
farmaci per il trattamento del, 38, 42, 44, 65-66, 68, 70-73, 100, 109, 120, 122, 138
ricerca medica sul, 73, 100
- Capoten (farmaco per l'ipertensione), 72
- Cardura (farmaco per l'ipertensione), 95
- case farmaceutiche
affermazioni ingannevoli delle, 37, 51-52, 97, 115-116, 185,205-206
agevolazioni fiscali per le, 57-58, 61-62, 74, 201
cause contro le, 37-38, 182-186, 202
come impresa globale, 28, 30, 34, 203-204
contributi politici delle, 166-169, 208
costi di amministrazione delle, 113-114,206
costi legali delle, 158
distribuzione del personale nelle, 113

- e strategie antigenerici, 152, 155-162
- gruppi di facciata delle, 169
- influenza pervasiva delle, 31-32, 35, 98, 163-178, 190-191, 205
- informatori scientifici/rappresentanti delle, 116-120, 200, 207-208
- informazioni nascoste dalle, 52-53, 185, 190, 201-202
- politiche dei prezzi delle, 36, 38, 42, 51-52, 62-63, 68, 73-78, 90-93, 146-147, 151, 169-172, 184, 188, 190, 202-205
- proposte di riforma per le, 19, 103, 161, 189-206
- redditività delle, 19, 27-28, 32-34, 59-62, 69, 98, 122, 153, 157, 172, 179, 182, 185-186, 196, 203-204
- scopo originario delle, 189
- segnali di avvertimento per le, 19, 27, 35-38, 97, 177-188
- sponsorizzazione della CME da parte delle, 127-128
- stipendi dei dirigenti delle, 34, 60
- vedi anche **commercializzazione/marketing** dei farmaci, diritti di brevetto, industria delle biotecnologie, farmaci prescritti, lobbying, ricerca e sviluppo (R&S) dei farmaci, trial sui farmaci clinici
- Celebrex (farmaco per l'artrite), 32, 105, 181, 187, 209-211, 213-214, 216-217
- Celexa (antidepressivo), 85, 108, 115, 132
- Centers for Disease Control (CDC), 92-93
- Centers for Medicare & Medicaid Services, 82, 147, 164, 175
- CenterWatch (camera di compensazione per informazioni sui trial), 143-145
- Cerezyme (enzima sintentico), 74, 78
- Chicago, University of, 68-69
- Cialis (farmaco per l'impotenza), 89, 93, 111
- Cipro (antibiotico), 183
- Citizens for Better Medicare, 169
- Clarinox (farmaco antiallergico), 37, 83, 86, 89, 124, 155, 158
- Claritin (farmaco antiallergico), 20, 37, 83, 86, 89, 155, 157-158, 168, 185
- Clinton, amministrazione, 10, 33, 38, 170
- CME, vediformazione medica continua (CME)
- Colazal (farmaco per colite ulcerosa), 144
- colesterolo, farmaci per abbassare il, 87, 93
- vedi anche statine
- Columbia University, 69-70, 78
- commitment studies (studi di impegno), 143
- Common Cause (associazione di cittadini), 168-169, 181
- commercializzazione/marketing** dei farmaci
- diritti esclusivi di, 19, 30-32, 37-38, 41, 67-68, 74, 142, 151-161, 188, 190, 196-199, 201
- di usi difarmaciofflabel, 139-142, 185
- mascherato da ricerca, 139-148, 150
- pubblicità, 19, 37-38, 48-49, 53, 96, 110-112, 114-116, 122, 209-211, 214
- spese per, 19, 34, 41, 59, 110-114, 121-124, 132, 175, 188
- spese delle case farmaceutiche per, 192, 200-202, 206, 214
- trial clinici come, 53, 142-148, 192
- vedianche diritti di brevetto; Food and Drug Administration (FDA); formazione; pubblicità diretta al consumatore

- Congresso, USA
 e contenimento del prezzo dei farmaci, 37-38, 163, 165, 178
 e regolamentazione delle case farmaceutiche, 48-49
 potere dell'industria farmaceutica sul, 19, 32, 36, 172-173, 178, 182, 206
 pressione dell'opinione pubblica sul, 206-207
vedianche Bayh-Dole Act; Hatch-Waxman Act; lobbying; Stevenson-Wydler Act
- Corte suprema degli Stati Uniti, 36, 153, 158, 181
- Crestor (statina), 23, 84-85
- Cronkite, Walter, 111-112
- CRO, *vedi* organizzazioni di ricerca a contratto
- cure intensive, unità di cure intensive, razionamento nelle, 147-148
- Dana-Faber Cancer Institute, 99
- Daniels, Mitchell E. Jr., 170
- Depakote (farmaco anticonvulsivo), 132
- depressione, 136-137, 150
vedi anche antidepressivi
- diabete
 prevenzione del, 149
 trattamenti per il, 37, 109
- DiMasi, Joseph, 54
- diritti di brevetto
 applicazione all'estero dei, 170-172, 177
 come monopoli garantiti dal governo, 31-32, 61
 e generici di marca, 47
 e test clinici sui farmaci, 44, 50, 79-80, 88-89, 98
 requisiti per i, 152-154, 190, 198
 sforzi delle case farmaceutiche per estendere i, 19, 151-152, 168, 197-198
 scadenza dei, 36-37, 81-82, 86, 93, 139, 146, 186-188
vedianche Bayh-Dole Act; Hatch-Waxman Act; Stevenson-Wydler Act
- disordine disforico premestruale (PMDD), 86, 88, 159
- disfunzione erettile, 13, 89, 93, 111
- Ditka, Mike, 111
- diuretici, come farmaci per l'ipertensione, 95-97
- Dole, Bob, 111
- Dowd, Maureen, 90
- Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act
vedi Hatch-Waxman Act
- Druker, Brian J., 72
- DTC pubblicità, *vedi* pubblicità diretta al consumatore (DTC)
- Duke University, 42-43, 67, 75
- Durbin, Richard, 165
- Effexor (antidepressivo), 108, 137
- \$800 *Million Pill*, *The* (Goozner), 73
- Eli Lilly (casa farmaceutica), 15, 36, 73, 85-86, 88, 111, 128, 146-148, 154-155, 158-160, 170, 186
- Elliott, Carl, 89
- Eloxatin (farmaco anticancro), 65
- Epilessia, cura dell', 139-140, 143
- Epatite, farmaci per, 66, 137
- Epogen (farmaco per l'anemia), 69-70, 77-78, 109
- eritropoietina (ormone), 69-70
- Families USA (fondazione non-profit), 34, 60
- farmaci
vedi farmaci prescritti
 farmaci da banco (OTC), 156-158
 farmaci «blockbuster», 32, 209
 efficacia dei, 149
 e strategie di espansione del mercato, 138-143, 146-148

- estensione dei brevetti, 81-83, 151, 155-161
 scadenza dei brevetti, 186
 redditività dei, 187
 test sui bambini dei, 197
vedi anche farmaci «me-too»
- farmaci generici
 di marca, 47
 e processo di approvazione della FDA, 151, 155
 e strategia di esclusività delle case farmaceutiche, 38, 74, 81, 83, 151-152, 155-162, 183, 185, 188, 196, 1989-199
 nei trial clinici, 95-96, 149
 per l'HIV/AIDS nel Terzo Mondo, 170-172
 prezzi dei, 31, 85-86, 151, 207
- farmaci «me-too», 23, 37, 39, 50, 79-81, 83-93, 104, 109-110, 112, 115, 123, 163, 186, 188, 190-192, 196, 201, 210-211, 217
vedi anche farmaci blockbuster
- farmaci prescritti
 campioni gratuiti di, 119, 121, 144, 207
 contraffazione di, 204
 domande da formulare sui, 207
 dosaggi di, 207
 e contenimento della spesa sanitaria, 187
 effetti collaterali dei, 142-143, 150, 207
 importazione di, 179-180
 mancanza di innovazione nei, 37-38, 58, 63-79, 179, 186-188, 190
 numeri delle vendite dei, 27-28, 81, 85
 prezzi all'estero per i, 36, 38, 175, 177-178, 192, 203
 prezzi dei, 19, 82, 96, 132, 157, 163, 178
 produzione interrotta di, 92-93
 progressi importanti nei, 109, 122
 realtà del marketing per i, 86
 scarsità di, 92-93
 sconti per, 35-36, 82, 119, 179
 sistemi di regolamentazione dei prezzi per i, 180-182, 203-205
 usi non approvati dei, 38, 47, 124-125, 131, 139-142, 150, 183, 185
 uso eccessivo di, 148-150, 199
vedi anche diritti di brevetto; farmaci blockbuster; farmaci generici; farmaci «me-too»; farmaci orfani; Food and Drug Administration (FDA); formulari; ricerca e sviluppo (R&S); trial sui farmaci clinici
- farmaci orfani, 57, 61, 74, 154
vedi anche Gleevec; Retrovir
- farmaci per il bruciore di stomaco, 36, 81-82, 87, 88, 155
vedi anche Nexium; Prilosec; Zantac
- FDA, *vedi* Food and Drug Administration (FDA)
- Federal Technology Transfer Act, 68
- Federal Trade Commission (FTC), rapporto del 2002 sulle pratiche anti-concorrenziali dell'industria farmaceutica, 160-162
 cause contro l'industria farmaceutica, 179, 183
- Filadelfia, 183
- Fleming, Thomas, 143
- Florida (Stato), 182
- Florida State University, 68
- fluoxetina (antidepressivo), 85-86
- Food and Drug Act (1906), 48
- Food and Drug Administration (FDA), 48-49
 commissioni consultive, 173-174, 194, 210-213
 critiche della, 49-50, 193
 e approvazione del marketing dei

- farmaci, 31, 37, 42, 47, 50, 55-56, 63-65, 68, 72, 75, 79, 81-85, 89, 94, 106-108, 124-125, 138-140, 142-143, 146, 151, 154, 155, 172-176, 179, 186, 193-194, 214-215
 ed elenco di farmaci «orfani», 57
 ed esame dell'etichettatura dei farmaci, 47-48, 143
 e interruzione della produzione di farmaci, 92
 e test clinici, 43-47, 50, 80-81, 84-85, 89, 94, 118, 142-143, 146, 154, 191-192, 195, 197, 214-215
 Orange Book con elenchi dei brevetti, 155, 158-162, 198
 potere dell'industria farmaceutica sulla, 32, 93, 172-176, 190, 192-193
 pressione dell'opinione pubblica sulla, 142
 proposti di riforma per la, 19, 191-195, 198
 regole per la trasmissione delle pubblicità sui farmaci, 114-115, 201
 Forest Laboratories (casa farmaceutica), 85
 formazione, come componente del marketing/commercializzazione dei farmaci, 123-137, 190, 199-201, 205
 formazione medica continua (CME), 126-128, 199
 formulari (elenchi di farmaci preferenziali), 18, 35-36, 179, 181-182, 184
 Franklin, David P., 139-141
 Frist, Bill, 168, 174
 FTC, vedi Federal Trade Commission (FTC)
 Fuhrmans, Vanessa, 75
 Furberg, Curt, 96
 Fuzeon (farmaco per HIV/AIDS), 75
 G.D. Searle (casafarmaceutica), 170
 Gaucher, malattia di, 74
 General Accounting Office (GAO), USA, 103
 General Electric, 135-136
 Genzyme (società di biotecnologie), 74-75
 Gerstein, Joseph, 121
 Gilead Sciences (società di biotecnologie), 65-66
 Gilmartin, Ray, 58-59, 62, 213
 GlaxoSmithKline (casafarmaceutica), 15, 23, 34, 41, 67, 85, 89, 110, 124, 160, 168, 171
 Glivec (farmaco per la leucemia), 65-66, 70-74, 86, 109, 122
 Glucophage (farmaco per il diabete), 36, 149, 187
 Goldberger, Mark, 92
 Goldfinger, Stephen, 133
 Goldwasser, Eugene, 69
 Goozner, Merrill, 73, 75
 governi statali
 azioni legali contro le case farmaceutiche da parte dei, 184
 e misure di contenimento dei prezzi dei farmaci, 35-36, 75, 176, 178-182
 entrate erariali dei, 35
 Greider, Katharine, 116
 Gribbin, August, 174
 gruppi di sostegno dei pazienti, 136-137
 Harris, Gardiner, 187
 Harvard Medical School, 100
 Hastings Center (istituto di ricerca bioetico), 137
 Hatch, Orrin, 32, 167-168
 Hatch, Scott, 167-169
 Hatch-Waxman Act, 31-32, 37, 47, 155-157, 160-161, 178, 183, 197-199

- Health and Human Services, USA/
ministero della Sanità, 46, 119, 204
Vedi anche Ispettorato generale del
health maintenance organizations
(HMO)/compagnie assicurative sanitarie
e corruzione delle case farmaceutiche,
120-121
e prezzi dei farmaci, 119, 183
Vedi anche piani assicurativi integrati
- Health Reform Program (Boston University), 61
- Heimbold, Charles A., Jr., 34, 166
- Hepsera (farmaco per l'epatite B), 66
- HIV/AIDS
farmaci per, 41-43, 66-67, 74-75,
104, 106, 170-172
in Sudafrica, 170-172
trial clinici per, 192
- HMO, *vedi* Health Maintenance Organizations (HMO)
- Holmer, Alan F., 51, 54, 63, 65-66
- imatinib mesilato, 70, 72
Vedi anche Glivec (farmaco per la leucemia)
- Immune Response Corporation (società di biotecnologie), 106
- Indevus Pharmaceuticals (società di biotecnologie), 159
- industria farmaceutica, *vedi* case farmaceutiche
- Ingram, Bob, 67
- inibitori selettivi della recaptazione della serotonina (SSRI), 85-86, 89, 108, 159-160
- Internet, acquisto di farmaci via, 36, 178
- Interneuron Pharmaceuticals (società di biotecnologie), 159
- Interpublic (agenzia di pubblicità), 145
- Intramedit (agenziadi formazione e comunicazione medica), 146
- ipertensione, trattamento per, 87, 91-92, 95-97
- Ispettorato generale del ministero della Sanità, 119, 126, 134-136
- Istituto Pasteur, 42
- Istituto per i trial dei farmaci prescritti, 195-197, 205
- Johnson, Nancy, 168
- Johnson & Johnson (casa farmaceutica), 15, 23, 69-70, 117
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 135-136
- Kahn, Cara, 137
- Kahn, James O., 106-107
- Kaiser Permanente (HMO), 23, 183
- Kaitlin, Kenneth I., 54
- Kennedy, Edward M., 167
- Lagakos, Stephen W., 106-107
- La giungla* (Sinclair), 48
- Lauer, Matt, 112
- Lescol (statina), 23, 84
- leucemia, mieloide cronica, 70-71, 74-75, 122
vedi anche Glivec (farmaco per la leucemia)
- Levine, Sharon, 23
- Levitra (farmacoper l'impotenza), 89, 111
- Levy, Mitchell, 147
- Lexapro (antidepressivo), 85, 93, 150
- Lieberman, Joseph, 169
- Lipitor (statina), 23, 32, 84-85, 88, 90, 115, 123, 187
- Littlefield, Nick, 167
- lobbying, da parte delle case farmaceutiche, 19, 36, 38, 103, 165-168, 182, 204

- Loucks, Michael, 185
 lovastatina, *vedi* Mevacor (statina)
 Lumigan (farmaco per il glaucoma), 65
 Lupron (farmaco per il tumore alla prostata), 38, 120-121
 Lydon, Nicholas, 72
- Maine (Stato), 36, 181-182
 Massachusetts General Hospital, 100
 Massachusetts Institute of Technology (MIT), 34, 159
 McCain, John, 161
 McClellan, Mark, 170, 175, 203
 McClellan, Scott, 175
 McKillop, Tom, 156
 MECC (società di formazione e comunicazione medica), 127-128, 145-146
 Medco Health Solutions, 184
 Medicaid
 come responsabilità statale, 15, 178, 180-182, 184
 frodi sui prezzi dei farmaci a danno di, 38, 139, 183-185, 202
 Medicare
 e vendita dei farmaci, 38, 69, 74, 120-121, 163, 185
 frodi sui prezzi dei farmaci a danno di, 183, 202
 legge sul rimborso dei farmaci prescritti, 38, 103, 163-166, 179, 184, 188, 199, 204-206
 procedure di rimborso, 147
 medici
 case farmaceutiche corrompono i, 118-121, 125-126, 128, 131-132, 141, 148, 184-185, 202
 domande da fare ai, 207
 e associazioni professionali, 131-133, 140-141, 199
 e informatori scientifici/rapresentanti, 116-121, 140, 205, 207
 e trial clinici sui farmaci, 44-47, 50, 53, 72, 99, 143-145, 207
 industria farmaceutica influenza i, 35, 38, 82, 93, 97, 103, 110, 115, 124, 148-150, 190, 199-200, 205, 207
 Merck (casa farmaceutica), 15, 23, 58, 62, 65, 67, 84, 95, 97, 100, 184, 186-187, 209-211, 213-215
 metformina (farmaco per il diabete), 149
 Messico, importazione di farmaci prescritti dal, 36
 Mevacor (statina), 23, 84-86
 Michigan Cancer Foundation, 42
 Millennium Pharmaceuticals, 100
 Murray, Thomas, 137
- Naprosyn (farmaco per l'artrite), 104
 National Bureau of Economic Research, 73
 National Heart, Lung, and Blood Institute, 95
 National Institutes of Health (NIH)
 come finanziatore della ricerca sui farmaci, 30-31, 39, 66-69, 73-74, 80, 201, 205
 e accordi sulle licenze dei farmaci, 30, 74-78
 e requisiti del Bayh-Dole Act, 75-78
 e ricerca sull'AIDS, 25
 e test clinici sui farmaci, 45, 95-96, 118, 195
 legami finanziari con l'industria farmaceutica, 101-103
 ricerca per la prevenzione del diabete da parte del, 149
 studio sulla ricerca farmaceutica, 72-73
 NCI (National Cancer Institute), 42-43, 67-68
 Neupogen (farmaco per la stimolazione)

- ne della crescita dei globuli bianchi), 77
- Neurontin (farmaco per l'epilessia), 139-141, 143, 146, 150, 183
- nuove entità molecolari (NME), 55-56, 58, 64-65, 143, 154
- Nexium (farmaco per il bruciore di stomaco), 81-83, 86, 88, 91, 112, 119, 123, 155-158, 181
- Nicholson, Jim, 166
- NIH, *vedi* National Institutes of Health (NIH)
- Norvasc (farmaco per l'ipertensione), 95-96, 103
- Novartis (casa farmaceutica), 23, 34, 65, 70-72, 74, 84, 86, 100, 112-113, 122, 146, 209
- obesità, farmaci prescritti per la, 154
- Omnicom (agenzia pubblicitaria), 145-146
- Oregon Health & Sciences University, 71
- organizzazioni di ricerca a contratto (CRO), 45-46, 99, 101, 145, 196
- ormoni, come farmaci, 38, 69-70, 120-121
- Palmeiro, Rafael, 111
- Pandya, Anand, 132
- Parke-Davis (casa farmaceutica), 139-140
- Parry, Romani (società di lobbying), 168
- Partners Health-Care, 100
- Patient Channel, The, 135-137
- Paxil (antidepressivo), 85-86, 89-90, 108, 115, 123-124, 132, 159-160
- PBM, *vedi* Pharmacy Benefit Management company (PBM)
- Pennsylvania, University of, 71
- Peterson, Kelly, 136
- piani assicurativi integrati, 35, 82
- vedi anche* Health Maintenance Organizations (HMO)/compagnie assicurative sanitarie
- Pfizer (casa farmaceutica), 15, 23, 67, 84-85, 95, 105, 111, 115, 124, 132, 139, 141, 170, 186-187, 209-211, 216
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) attività di lobbying di, 167-168, 176-178, 182
- dati sulle spese di marketing da, 113
- dati sulle spese di R&S da, 52-54, 56, 59
- e copertura dei media, 177
- e regali ai medici, 121, 125, 132-134
- legami politici di, 165, 169-170, 175
- membri di, 35, 41, 65-66
- opposizione alla legge Maine Rx, 181-182
- opposizione alla regolamentazione dei prezzi, 52, 63, 169
- Pharmacia (casa farmaceutica), 105, 170, 186-187
- Pharmacy Benefit Management company (PBM), 165, 184
- Pingree, Chellie, 181
- PMDD, *vedi* disordine disforico premenstruale (PMDD)
- polifarmacia, 149
- Pravachol (statina), 23, 84-85
- «preceptorship», 117
- Prescription Access Litigation Project, 184-185
- Prescription Drug User Fee Act, 172-173, 193-194
- prezzomedio all'ingrosso, 20, 163, 202
- Prevacid (farmaco per il bruciore di stomaco), 88

- Prilosec (farmaco per il bruciore di stomaco), 88, 91, 109, 112, 155-157, 212
- Prinivil (farmaco per l'ipertensione), 95, 97
- Procrit (farmaco per l'anemia), 69-70, 77
- Procter & Gamble, 157
- prodotto biologico, 69
- professione medica, vedi medici
- Proworx (agenzia di formazione e comunicazione medica), 146
- Prozac (antidepressivo), 23, 36, 73, 85-86, 88-89, 108, 132, 146, 154-155, 160, 191-192
- Public Citizen (associazione di difesa dei consumatori), 53, 72, 167
- pubblicità, *vedi* pubblicità diretta al consumatore (DTC); commercializzazione/marketing dei farmaci; formazione
- pubblicità diretta al consumatore (DTC), 114-116, 124, 149, 175, 200, 208-211, 214
vedi anche commercializzazione/marketing dei farmaci
- Reagan, amministrazione, 29, 31
- Rebetron (farmaco per l'epatite C), 137
- Remune (farmaco per l'AIDS), 106
- Retrovir (farmaco per la cura dell'HIV/AIDS), 41, 57
- Rezulin (farmaco per il diabete), 173, 176
- ricerca e sviluppo (R&S) sui farmaci
centri importanti per la, 30-31, 35, 37, 39, 42, 66-67, 72-73, 152, 188
come processo a più fasi, 39-50
costi della, 40, 51-62, 112-113, 121-122, 175, 204
deducibilità fiscale della, 53, 57
investimenti dell'industria nella, 33-34, 74, 179, 187, 201, 205-206
risultati parziali della, 19, 47
sostenuta con le imposte, 30-31, 35, 38-39, 61, 67-69, 73, 76-78, 201, 205
vedi anche farmaci «me-too»; industria delle biotecnologie; National Institutes of Health (NIH); ricerca genetica; ricerca medica; trial sui farmaci clinici
- ricerca genetica, 153
vedi anche industria delle biotecnologie
- ricerca medica
centri accademici per la, 99-101
influenza dell'industria farmaceutica sulla, 19, 31, 98-103, 146-147
vedi anche organizzazioni di ricerca a contratto (CRO); ricerca genetica; National Institutes of Health (NIH); trial sui farmaci clinici
- Roche (casa farmaceutica), 23, 34, 75
- Rumsfeld, Donald, 170
- Ryan, Tim, 169
- Safer, Morley, 111
- Safire, William, 52
- Sager, Alan, 61
- Salix Pharmaceuticals, 144
- Sanchez-Scott, Azucena, 117
- Sanders, Bernard, 178
- Sanofi-Synthelabo (casa farmaceutica), 23, 66
- Sarafem (antidepressivo), 86, 88, 155, 159-160
- Schering-Plough (casa farmaceutica), 20, 37, 83, 117, 137, 155, 157-158, 169, 185-186
- Schumer, Charles, 161
- SCIREX (organizzazione di ricerca a contratto), 145
- Scully, Tom, 82
- Serzone (antidepressivo), 108

- Shah, Hemant K., 152
- Shiseido (azienda di cosmetici), 100
- Sudafrica, politiche dei farmaci contro l'epidemia HIV/AIDS, 170-172
- SSRI, *vedi* inibitori selettivi della recaptazione della serotonina (SSRI)
- Stabenow, Debbie, 25
- statine, 32, 83-85, 104, 109
- Stevenson-Wydler Act, 66, 68, 75
- studi di sorveglianza, 143-144
vedi anche trial sui farmaci, clinici
- TAP Pharmaceuticals (casa farmaceutica), 38, 120-121, 125-126, 185
- Taxol (farmaco anticancro), 68-70, 73-74, 76-77, 109, 138, 142, 187
- terapia di sostituzione ormonale, 108
- Temple, Robert, 92
- Thomas, Bill, 167
- Thompson, Tommy, 170, 174
- Torricelli, Robert, 169
- «trasferimento di tecnologia», 29, 31
- trattamento dell'alta pressione sanguigna, 32, 87, 91, 95-96
vedi anche Capoten; Vasotec
- trial sui farmaci, clinici, 215-216
come strumenti di marketing, 46, 53, 89, 142-148, 192, 194-195
costi dei, 39, 46-47
di farmaci per la pressione alta, 95-97
e approvazione del marketing dei, 49, 82-84, 89-90, 94, 142-143, 146-148, 192
e licenze dei, 67
Fase IV, 45-46, 53, 138, 142-145, 148, 192
fasi dei, 43-44
gruppi placebo, 191-192, 194-195
raccomandazioni di riforma dei, 94, 97, 191-192, 194-197, 201
risultati parziali dei, 19, 47, 82-84, 94, 97-105, 109, 190, 194-196
- ruolo delle case farmaceutiche nei, 41, 91
- sfide dell'industria farmaceutica ai, 105-107
- sui bambini, 155, 157, 160, 197
- sui COX-2 inibitori, 209, 213-214
- volontari per, 43-47
vedi anche Food and Drug Administration (FDA); National Institutes of Health (NIH); organizzazioni di ricerca a contratto (CRO); ricerca e sviluppo (R&S) sui farmaci
- Tufts Center for Study of Drug Development
analisi del costo per lo sviluppo di un farmaco da parte del, 54-58
- United Seniors Association, 169
- USPTO (US Patent and Trademark Office), 31, 115, 151, 153-154, 191, 193
- vaccini, 92-93, 109
- Varmus, Harold, 102
- Vasella, Daniel, 34, 74
- Vasotec (farmaco per l'ipertensione), 72
- Velazquez, Ivonne Muiiez, 131-132
- Vermont (Stato), 178, 181
- vertenze
contro le case farmaceutiche, 179
- Veterans Affairs (VA), sistema, e prezzi dei farmaci, 164
- Viagra (farmaco per l'impotenza), 17, 89, 111
- Viread (farmaco anticancro), 65
- Visudyne (farmaco per la degenerazione maculare), 112
- Walker Martin & Hatch (società di lobbying), 168
- Warner-Lambert (casa farmaceutica), 139, 173
- Washington Legal Foundation, 49

- Waxman, Henry, 32, 52
 Williams, Roger L., 152
 Willman, David, 101-103
 WJMK (società di marketing), 111
 Wood, Alastair, 174
 Woosley, Raymond, 174
 World Trade Organization, 170-171
 WPP (agenzia pubblicitaria), 145-146
 Wurtman, Judith, 159
 Wurtman, Richard, 159
 Wyden, Ron, 77
 Wyeth (casa farmaceutica), 23, 34, 93,
 137, 186
- Xigris (farmaco per la sepsi), 146-147
- Zantac (farmaco per il reflusso acido),
 72
 Zelnorm (farmaco per la sindrome del-
 l'intestino irritabile), 65
 Zestril (farmaco per l'ipertensione), 95
 zidovudina, **uedi** AZT (farmaco per il
 trattamento dell'HIV/AIDS)
 Zocor (statina), 23, 84-85, 88, 91
 Zoladex (farmaco anticancro), 120-
 121
 Zoloft (antidepressivo), 32, 85-86, 89,
 108, 115, 124, 159, 192
 Zometa (farmaco anticancro), 65
 Zovirax (farmaco per l'herpes genita-
 li ~ γ 2)

Avvertenza per l'edizione italiana

Rispetto all'edizione originale, la presente non contiene alcuni riferimenti specifici del contesto statunitense e pertanto non esemplificativi per un pubblico

WWW.INFORMA-AZIONE.INFO

ANGELL, Marcia

Farma&Co : storie straordinarie di ordinaria corruzione / Marcia Angell ; traduzione di Stefano Viviani. – Milano : il Saggiatore, 2006. – 256 p. – (Infrarossi). – Trad. di: The Truth About the Drug Companies. – ISBN 88-428-1381-8

1. Industria farmaceutica – Costi e prezzi
2. Farmacologia – Aspetti economici

I. Viviani, Stefano II. Tit.

338.4 (Industrie derivate)

Ristampa

1 2 3 4 5

Anno

2006 2007 2008 2009

Finito di stampare nel novembre 2006
presso  Grafica Veneta SpA, Trebaseleghe (PD)

WWW.INFORMA-AZIONE.INFO