



European Pharmaceutical Law Group

## Vioxx y Celebrex: La caída de los dioses

**Manuel Amarilla Gundín, Presidente del Grupo Europeo de Derecho Farmacéutico (Eupharlaw)**

**Madrid, 21 de febrero de 2005**

Probablemente con estos fármacos “estrellas” y pretenciosos incluso en sus nombres comerciales (demasiado vitales y celebres para la posteridad) ha comenzado el punto final y ocaso legal de algunos de los Dioses actuales del sector farmacéutico mundial.

Ya hemos tenido por desgracia numerosos ejemplos en los últimos años, como Lipobay (Bayer), dializadores (Baxter), Eskazine y Seroxat (Glaxo), etc. Pero habrá un antes y un después de Vioxx y Celebrex. Algunos reflejan actitudes más o menos intencionadas sobre ocultación de información terapéutica conocida por los laboratorios, que han originado graves daños para la salud e incluso numerosas muertes, lo cual es muy grave para el presente y el futuro, porque revela una actitud negligente y dolosa, que debe originar una responsabilidad legal nueva.

El 30 de septiembre de 2004, con el anuncio de la retirada de Vioxx, por la multinacional Merck, se produce la mayor convulsión conocida hasta entonces en el sector farmacéutico. Se trataba de un fármaco “superestrella” en ventas y en expectativas, nada menos que una “superaspirina”.

A continuación, esta desgracia favorece a Celebrex, de la empresa Pfizer, su gran competidora hasta ese momento, y ésta acapara el mercado mundial de los analgésicos. Pero el 17 de diciembre de 2004, en New York, esta empresa reconoce los riesgos cardíacos de su fármaco, aunque no lo retira de momento del mercado.

Esta exposición breve ha cuestionado y puesto en evidencia la necesidad de replantearnos “El Santo Grial” del sector farmacéutico mundial y sus viejos planteamientos, en especial el de que “un nuevo medicamento puesto en el mercado, es un medicamento seguro”. La realidad diaria nos refleja en algunos casos lo contrario. Los agentes implicados en esta misión, no siempre actúan correctamente en sus actividades y los profesionales sanitarios, no pueden avalar estas nuevas necesidades de información terapéutica, que desconocen, porque incluso pueden haber sido ocultadas intencionadamente, y lo que es peor, no supervisadas con garantías para la salud de los ciudadanos, por las Agencias de Medicamentos, FDA, EMEA y nacionales, en los países donde existen.

Nos preguntamos, ¿qué relación existe en la práctica entre la industria multinacional y las Agencias de Medicamentos?, ¿nuestra seguridad terapéutica está garantizada? Antes de responder a estas cuestiones, veamos lo sucedido en concreto con Vioxx y Celebrex, en relación con el conocimiento posible de los nuevos efectos adversos, como el riesgo cardiovascular.

ANÁLISIS OBJETIVO

### **A) VIOXX (Rofecoxib) – MERCK**

#### **HECHOS**

- Este famoso analgésico se lanzó al mercado en 1999 y ha sido comercializado en más de 80 países, superando en 2003 los 2.500 millones de euros en ventas.
- Un año después (marzo de 2000), aparece el primer estudio clínico “VIGOR”, que ya cuestionó la seguridad cardiovascular de este inhibidor de los Cox-2.

- Este rápido cuestionamiento no impidió que la “superaspirina Merck” se convirtiera en el fármaco más vendido mundialmente en su corta vida.
- En agosto de 2004, se presentan los datos de un estudio realizado por la FDA (APROVe), que concluye: “Las personas que consumen la dosis más alta de rofecoxib (Vioxx), triplican su riesgo cardíaco”.
- Ante esta situación, el 30 de septiembre de 2004, Merck anuncia la retirada voluntaria en todo el mundo de su medicamento.
- La argumentación de Merck es la siguiente: “Aunque creemos que hubiese sido posible seguir comercializando Vioxx incorporando estos nuevos datos en la ficha técnica, dada la disponibilidad de tratamientos alternativos y los interrogantes que surgen a raíz de estos datos, llegamos a la conclusión de que una retirada voluntaria del producto es la forma más responsable de actuar”.

#### **CUESTIONES PREVIAS**

- En agosto de 2001, una extensa revisión en la revista “JAMA”, cuestiona también la seguridad cardiovascular de los Cox-2.
- En septiembre de 2001, la FDA, amonesta a Merck por no advertir en la publicidad dirigida a los médicos directamente (DTC), minimizando los riesgos.
- En abril de 2002, la Agencia norteamericana (FDA), ordena a Merck que se modifique el etiquetado y prospecto de Vioxx. Se permite hablar de sus buenos efectos gastrointestinales, pero deben incluir una advertencia clara sobre los riesgos cardiovasculares.
- Esto no es obstáculo para que el 18 de octubre de 2002, Merck demandara al farmacólogo, D. Juan R. Laporte y al Instituto Catalán de Farmacología, por una información publicada sobre riesgos derivados de la administración de rofecoxib, siendo éstos absueltos, en sentencia de 22 de enero de 2004.

#### **BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS COX-2**

Asimismo, numerosa bibliografía, entre la que sobresalían los artículos científicos publicados en “The Lancet” (Julio 2002) y “British Medical Journal” (6-10-2001 y 2-8-2002), advertían de los riesgos cardiovasculares graves de los Cox-2.

En estos artículos ya se expresaba claramente, “las posibles irregularidades existentes en la publicación del estudio VIGOR, y que Merck ya conocía con anterioridad la existencia de una posible toxicidad miocárdica y que podría existir un posible sesgo en la selección para el ensayo de las personas intervinientes”. Por tanto, en este ensayo se sugerían estudios nuevos independientes, para acreditar la eficacia y seguridad de estos fármacos.

#### **LA ACTITUD DE MERCK Y DE LA FDA: INTERROGANTES LEGALES**

Resulta cuando menos alarmante, el análisis frío de la cuestión, ya que no parece muy correcto el comportamiento de ambos agentes. Es más que dudoso, en sentido negativo, saber el momento en el que se reconoce el efecto adverso cardiovascular. Merck dice que el riesgo de Vioxx apareció a los 18 meses del comienzo del ensayo, (APROVe) y que hasta entonces no había diferencias con el placebo. Pero cabe la presunción de que se conocía el riesgo con bastante antelación, incluso antes de su comercialización.

Algunos médicos evaluadores de la propia FDA habían advertido en mayo de 1999 –antes de la aprobación de Vioxx- de los efectos de riesgo cardiovascular que se habían observado en algunos ensayos.

La casuística jurídica norteamericana, empezó en 1999 con un proceso aislado, el de William Cook, de 50 años, que sufrió un infarto de miocardio, al tomar Vioxx para aliviar sus dolores articulares. Después han venido más de 600.000 pleitos solo en EEUU. Todos se basan en el presunto conocimiento del riesgo por Merck y su continua minimización, a pesar de las advertencias posteriores de la Agencia (FDA) y su no actualización continua de la ficha técnica y el prospecto con arreglo a la bibliografía científica.

Pero desde mi humilde punto de vista, la FDA también podría ser responsable, cuando menos por omisión de sus funciones en la supervisión y registro ya que la presunción legal tampoco le ampara en este caso. Nos preguntamos por qué no solicitaron estudios a más largo plazo, después de las evidencias iniciales sobre los riesgos de Vioxx. Cuál es la presión real de la industria para que esto no sucediese. ¿Quién conoce mejor la información terapéutica en el Registro? ¿Qué potestades reales tienen las Agencias para obligar a actuar correctamente a la industria, cuando ésta persiste en su actitud negativa?, ¿La industria debe estar obligada a realizar estudios a largo plazo, prudencialmente, hasta que se esté más seguro de su falta de riesgos, ello incluso antes de la respuesta en el mercado del producto?

Sólo una semana después de la retirada de Vioxx, la FDA ha reconocido más de 27.000 infartos que podían haberse evitado si los pacientes no lo hubieran tomado.

Hasta cuándo debemos seguir con estos falsos paradigmas, escenarios irreales y cuestiones de salud sin resolver, y además tener que escuchar que se ha actuado voluntariamente y por prudencia en la retirada del fármaco, lo cual es grotesco. Actitudes así deben en el futuro tener trascendencia legal clara.

En España, también se ha anunciado alguna demanda, como la de la Asociación de Errores Médicos de Galicia, aunque por defecto del producto en sí (responsabilidad objetiva), y no por defecto de información.

## **B) CELEBEX (Celecoxib) – PFIZER**

A partir de la retirada de Vioxx, su principal beneficiaria por este acontecimiento, emprendió una campaña publicitaria en todo el mundo, asegurando el perfil de seguridad de Celebex a largo plazo.

Esto no impidió que sólo unos meses después, Pfizer tuviera que reconocer, el 17 de diciembre de 2004, el riesgo de aumento de enfermedades cardiovasculares de su fármaco, aunque había asegurado públicamente lo contrario.

Curiosamente, el ensayo donde se conocen los riesgos se estaba realizando en beneficio de Pfizer, por una institución pública norteamericana ( El Instituto del Cáncer de EEUU) y para buscar nuevas indicaciones terapéuticas de la molécula en el campo de la oncología. Es obvio que no se estaba tratando de comprobar el perfil de seguridad real, ello a pesar de que los Cox-2, están en guardia desde hace años, por el nivel de conocimiento científico y su bibliografía.

Además, un estudio postautorización observacional de seguimiento prospectivo, realizado en oficinas de farmacia en España, entre marzo y junio de 2003, recientemente publicado, indica que: " el 19% de cox-2 se toma en uso no aprobado".

La actitud de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Española (AEMPS), en estos casos es absolutamente patética, por el elevado desconocimiento inicial sobre la información terapéutica y los efectos adversos de estos nuevos fármacos. La debilidad legal es patente en sus actuaciones posteriores, limitándose a abrir expedientes formales de investigación que son archivados finalmente, sin utilidad alguna para los ciudadanos.

Paradójicamente, Celebex aún no ha sido retirado del mercado porque las conclusiones sobre los ensayos clínicos son preliminares y bajo el argumento de que los beneficios son mayores que sus riesgos. Este planteamiento es demagógico e irreal ya que se escuda en el desconocimiento científico que debería tener esta Agencia para tomar una decisión. Mientras tanto la salud de los ciudadanos sigue en peligro, sin que hagan nada las Autoridades Sanitarias competentes.

En este escenario, nos preguntamos de buena fe, quién garantiza la seguridad de los medicamentos ante la acción u omisión en la ocultación intencionada de graves efectos

adversos. En este momento, no queda otra vía que la reclamación penal o civil por el daño ocasionado.

Pero, ¿estamos en la actualidad suficientemente protegidos por esta vía? La respuesta es no. Los arquetipos nos hacen creer que sí, pero evidentemente las Leyes de Consumidores y de Productos defectuosos, amén de las Aseguradoras y Reaseguradoras, se han preocupado de que la ficción legal también funcione en nuestras creencias que naturalmente son de desinformación en la materia y profundo desconocimiento.

## CONCLUSIONES

- Casi ningún agente implicado en la información terapéutica realiza con absoluta fiabilidad su cuota de actividad.
- Las justificaciones son numerosas, pero es un hecho objetivo que los fabricantes de medicamentos son los únicos que conocen o pueden conocer primero los graves efectos adversos de sus fármacos.
- La cuestión clave es si siempre realizan esta función de comunicación a los demás agentes con prontitud y veracidad.
- Las Agencias de Medicamentos deben replantearse sus funciones y su nueva responsabilidad legal, como Organismos Autónomos y las de sus funcionarios por acción y omisión, o desaparecer, creándose nuevas instituciones que realicen correctamente estas misiones de salud y las garanticen.
- Se debe fomentar la información terapéutica directa al ciudadano (ITDC) principalmente a través del prospecto, ayudada por el acto de prescripción y el consejo farmacéutico en su caso (Atención Farmacéutica).
- Los fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos deben actualizarse rápidamente con arreglo al nivel de conocimiento que refleje la bibliografía científica respecto a efectos adversos, interacciones, etc.
- La publicidad directa de medicamentos (DTC) en Estados Unidos debe limitarse, en relación con el conocimiento científico de cada momento, o prohibirse si sigue originando graves problemas de salud a los ciudadanos, al no hacerse correctamente.
- La información terapéutica debe regularse de forma autónoma en las Leyes de Autonomía, por su origen y consecuencias diferentes a la clínica, como demuestran clara y continuamente estos casos analizados.
- La responsabilidad terapéutica debe ser de carácter contractual, teniendo como modelo "la corresponsabilidad", ya que los actores implicados realizan diferentes funciones en su cuota de actividad y conocimiento.

Si no se hace así, el efecto boomerang que están anunciando estos casos, ya legales, producirán una hecatombe que derrumbará el escenario actual del medicamento y sus planteamientos caducos de responsabilidad objetiva. Ni los médicos ni las Agencias de Medicamentos pueden avalar una realidad terapéutica que no funciona, por mucho que así interese.

Los ciudadanos del siglo XXI ya lo sabemos, y cuando esto ocurre caen Dioses e Imperios poderosos y empieza una nueva realidad.

Espero y deseo que esto no pase traumáticamente, aunque la experiencia me dice que será "inevitable", porque no sabemos aprender de nuestros errores y de los de otros.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Amarilla Gundín, Manuel y Amarilla Mateu, Nuria: *La responsabilidad contractual terapéutica en el Siglo XXI*. Editada por Eupharlaw. Madrid. Julio 2002.
- 2) *Suplemento El Mundo-Salud n° 588*. 2 de octubre de 2004.
- 3) *ADS, n° 102/Febrero 2004*. "Absuelto un médico de la demanda de rectificación de un laboratorio".
- 4) *DM*, 6 de octubre de 2004. Pág 32
- 5) *El Mundo-Salud*. 5 de octubre de 2004
- 6) *El País*, 6 de noviembre de 2004. Pág. 35
- 7) *Correo Farmacéutico*, Semana del 11 al 17 de octubre de 2004. Pág. 11
- 8) *La Razón*, 18 de diciembre de 2004. Pág. 37
- 9) *Correofarmacéutico.com*. 3 de enero de 2005
- 10) *El País*, 28 de diciembre de 2004, Sociedad. Pág. 29
- 11) *Elglobal.net*. Año V, n° 235, "Eupharlaw propone un sistema de responsabilidad compartida para la información en salud".