

## Obituario de Jacques Servier

# Conflicto de intereses: el escándalo del benfluorex

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;3:188-190

Fecha de recepción: 17/05/2014 - Fecha de aceptación: 23/05/2014

LÓPEZ TRICAS JM<sup>1</sup>, ÁLVAREZ DE TOLEDO BAYARTE A<sup>2</sup>

1 Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria. Zaragoza. España

2 Farmacéutica. Farmacia Las Fuentes. Zaragoza. España

El fallecimiento el pasado 16 de abril de 2014, a los 92 años de edad, del Dr. *Jacques Servier*, creador del laboratorio patronímico (*Laboratoires Servier*) trae a la actualidad las luces y sombras del mundo farmacéutico. La brillante trayectoria empresarial del Dr. *Servier* se ensombreció al final de su vida cuando hubo de afrontar un juicio en el año 2009 por acusación criminal, en relación con un fármaco desarrollado por el laboratorio del que fue creador y Presidente hasta su muerte. Además, el asunto destapó una compleja red de intereses en el antiguo Organismo Regulador de Medicamentos en Francia que, por esta razón, se sometió a una importante remodelación.

*Jacques Servier*, quien había estudiado medicina y farmacología, fundó la Compañía farmacéutica en el año 1954. La empresa, casi familiar en sus inicios, prosperó hasta convertirse en una importante multinacional, con una plantilla de 17.000 personas y una facturación de 5,8 billones de dólares (datos del año 2013).

*Laboratoires Servier* fue aclamado por varias generaciones de políticos franceses como un

paradigma de la tecnología y competencia científica de Francia. *Jacques Servier* siempre mantuvo su independencia, rechazando convertir su Compañía en una empresa pública, y reinvertiendo en investigación una parte sustancial de sus beneficios, en una proporción muy superior al de otras empresas similares.

*Nicolas Sarkozy* reconoció la labor del Dr. *Jacques Servier* con la *Gran Cruz de la Legión de Honor* en el año 2009. El propio *Nicolas Sarkozy* había trabajado como abogado para *Laboratoires Servier* antes de llegar a ser Presidente de la República Francesa.

Pero no todo fueron honores para el Dr. *Servier*. En los últimos años de su vida hubo de encarar un juicio de acusación criminal (homicidio involuntario) tras la retirada del Mercado Farmacéutico de un medicamento de su Compañía, *Mediator*<sup>®</sup> (*Benfluorex*), al que se vinculó con la muerte de entre 500 y 2.000 personas como consecuencia de los efectos adversos sobre las válvulas cardíacas<sup>1</sup>.

*Benfluorex (Mediator*<sup>®</sup>) se vendió como fármaco de prescripción durante 33 años, primero para el tratamiento de las hiperlipidemias, más adelante para la diabetes tipo 2; y en los últimos

Correspondencia:  
 Ángela Álvarez de Toledo Bayarte  
 Farmacia Las Fuentes  
 Florentino Ballesteros, 11-13  
 50002 Zaragoza  
 Correo electrónico: tricastrizar@telefonica.net

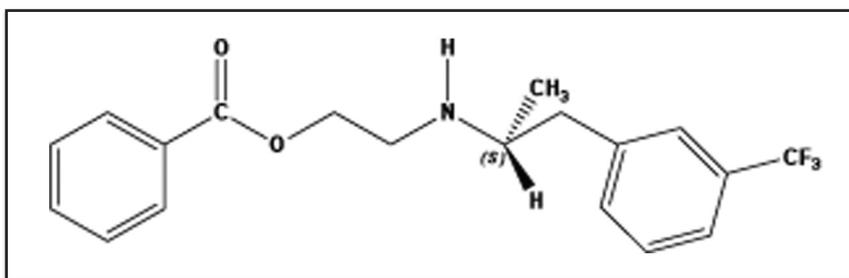
años, antes de su retirada del Mercado Farmacéutico, para reducir peso. Se estima que, solo en Francia, más de cinco millones de personas llegaron a estar tratadas con *Mediator*<sup>®</sup> (Figura 1).

Durante las más de tres décadas que *Mediator*<sup>®</sup> estuvo comercializado, la promoción de *Laboratoires Servier* hacía hincapié a los médicos sobre su eficacia para perder peso. De hecho, el fármaco se prescribía cada vez más como adelgazante y menos para las indicaciones para las que fue autorizado (hipolipemiante y antidiabético oral). Los estudios clínicos fase IV mostraron pronto la asociación entre *Benfluorex* y un tipo de *valvulopatía* que derivaba en hipertensión pulmonar. Estos hallazgos determinaron la suspensión de comercialización. Cuando se retiró del Mercado Farmacéutico, en el año 2009, todavía se mantenían alrededor de 300.000 prescripciones activas en tres países, Francia, Luxemburgo y Portugal. La retirada del fármaco causó poca conmoción. El asunto trascendió tras la publicación, al año siguiente (2010) de un libro titulado en su versión inglesa "Mediator 150mg: How Many Dead?", escrito por la neumóloga *Irène Franchon*. La publicación de este libro dio lugar a numerosas demandas de pacientes que derivó en una investigación gubernamental. *Laboratoires Servier* (y el propio *Jacques Servier* como Presidente) fueron acusados de haber ocultado premeditadamente informaciones acerca de estos riesgos.

El escándalo surgido a raíz del problema con este medicamento (*Mediator*<sup>®</sup>) afectó gravemente al prestigio del Organismo Regulador de Fármacos en Francia, entonces denominado *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssap)*. A raíz de este escándalo, se remodeló, cambiando incluso su denominación que pasó a llamarse *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (acrónimo *ANSM*). En Francia, a diferencia de Estados Unidos, el incumplimiento de las Leyes, no siempre conlleva acciones punitivas. Así, en relación con el escándalo de *Fen-Phen* (véase

**Figura 1**

*Benfluorex (Mediator<sup>®</sup>) [mezcla racémica de los dos enantiómeros (R) y (S)] (S)-2-((1-(3(trifluorometil)fenil)propan-2-il)amino)etil benzoato*



más adelante en este texto), durante la década de 1990, mientras *Wyeth* (que vendía *Fen-Phen* en Estados Unidos) tuvo que pagar más de 20 billones de dólares para satisfacer las demandas de los pacientes, en Francia *Laboratoires Servier* resolvió el problema con tan solo 2,7 millones de dólares (menos de 2 millones de euros).

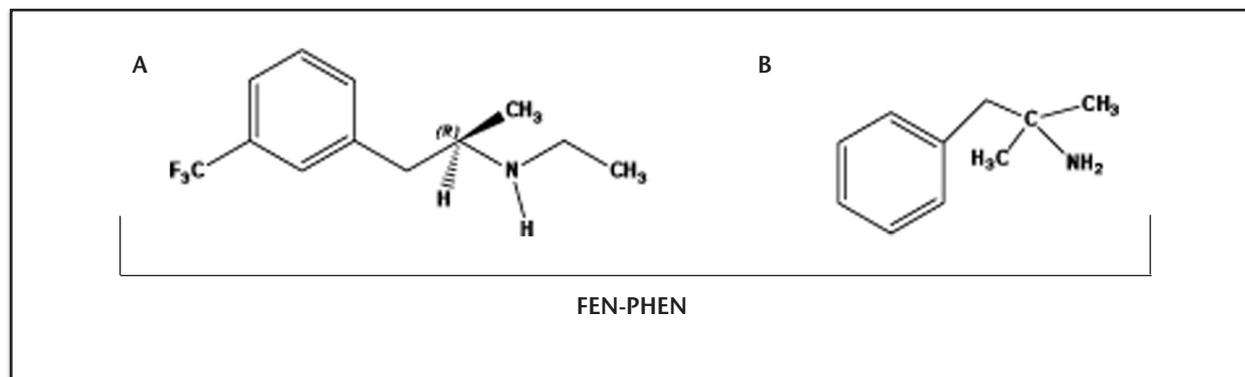
A diferencia de los Organismos Reguladores de otros países, en la antigua Agencia francesa de Medicinas (*Afssap*), sus miembros no estaban obligados a declarar "conflictos de intereses", lo que llevaba a que muchos de ellos compaginaran su trabajo en la Agencia con su actividad como consultores, incluso empleados, en Compañías Farmacéuticas.

El problema con *Mediator*<sup>®</sup> dio lugar en Francia a cambios legislativos, inspirados en la *American Physicians Payment Sunshine Act*<sup>2</sup>. Se pretendió así garantizar la independencia de los miembros de la Agencia Reguladora, tratando de olvidar los vicios del pasado, cambiando para ello incluso su denominación (la *Afssap* del pasado pasó a denominarse *ANSM*).

Además, *Laboratoires Servier* fue también responsable del desarrollo de un fármaco relacionado con *Benfluorex*, denominado *Fenfluramina*<sup>3</sup>, uno de los dos principios activos que formaban parte del preparado farmacéutico *Fen-Phen*. [*Fen-Phen* era un tratamiento farmacológico para adelgazar que asociaba dos medicamentos, *Fenfluramina* y *Phentermina*. *Laboratoires Servier* desarrolló *Fenfluramina*, pero no el otro principio activo, *Phentermina*] (Figura 2).

En Estados Unidos, millones de personas fueron tratadas con *Fen-Phen* hasta el año 1997. Investigadores de *Mayo Clinic*, en *Rochester (Minnesota, USA)*, dieron cuenta de

**Figura 2**  
**A) Fenfluramina [mezcla equimolar de los dos enantiómeros (R) y (S)] (R)-N-etil-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-amina.**  
**B) Phentermina 2-Metil-1-fenilpropan-2-amina**



una evidente relación entre este preparado adelgazante y enfermedad cardíaca valvular<sup>4</sup>. Wyeth, poseedor de la licencia para la comercialización del producto en Estados Unidos tuvo que pagar más de 20 billones de dólares como resultado de las demandas judiciales presentadas. [Fen-Phen fue adquirido inicialmente por *American Home Products*, cuya división farmacéutica pasó a denominarse *Wyeth*, siendo adquirida por *Pfizer* en el año 2009].

En diciembre del año 2012, un tribunal francés acusó al Dr. *Servier* y a seis Compañías pertenecientes al grupo farmacéutico, de homicidio involuntario e injurias. El consorcio farmacéutico arguyó que los peligros del medicamento (*Mediator*®) solo se pudieron evidenciar tras el desarrollo de modernas técnicas electrocardiográficas.

Este caso puso en entredicho la independencia de la Organización francesa de Regulación de Medicamentos, con revelaciones de

connivencia entre el laboratorio y algunos altos funcionarios gubernamentales.

#### Bibliografía

1. Anonymus. Benfluorex: increasing reports of valve disorders. *Prescrire Int* 2010; 19(105):17.
2. American Physicians Payment Sunshine Act. En: <https://www.ama-assn.org/ama/pub/advocacy/topics/sunshine-act-and-physician-financial-transparency-reports.page>. American Medical Association. Consultado: abril 2014.
3. Fenfluramine (Ponderax Pacaps), Dexfenfluramine (Adifax) and Pulmonary Hypertension. Committee on Safety of Medicines; number 34, June 1992.
4. Connolly HM, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337(9): 581-8.