

# מדוע תרופות טובות נעלמות?

תקציר:

תרופות ותיקות, שקיים מדע רב ערך אודותיהן בנושאי בטיחות ויעילות, נעלמות מן השוק. לדוגמה, קשה להשיג Nitrofurantoin – תרופה זולה ויעילה לטיפול בזיהומים בדרכי השתן. מספר זני החיידקים העמידים לתרופה זו קטן בהשוואה לרוב סוגי האנטיביוטיקה. השתן. מספר זני החיידקים העמידים לתרופה זו קטן בהשוואה לרוב סוגי האנטיביוטיקה. אין להשיג 1-Alpha-methyl dopa, הנחשבות עד היום לתרופות הבחירה, ומוכרות כבטוחות ויעילות לטיפול ביתר לחץ דם בהריון. Chlorthalidone הוא תיאזיד בעל פעילות ממושכת, עם עדות מדעית טובה ביותר ביחס ליעילותו בהשוואה לתרופות אחרות. תרופה זו אינה משוקת בישראל כבר מספר שנים. המעבר לתרופות חדשות בהשפעת שיווק אגרסיבי של התעשייה, גורם לאי ודאות מטרידה בנוגע לבטיחותם וליעילותם לעומת הטיפול בתרופות הישנות. באומדן כלכלי, היעלמות תרופות ותיקות עולה למערכת הבריאות בישראל מיליוני ₪. הסיבה היעלמות התרופות הישנות נובעת משילוב של כשל שיווק, כשל ייצור וכשל רגולציה. הפתרון מחייב הכרה בבעיה וצעדים מערכתיים כדי לאפשר את המשך השיווק של מוצרים ותיקים, בטוחים ויעילים.

מאיר ברזיס<sup>1</sup>  
רון תומר<sup>2</sup>  
שמואל קלנג<sup>3</sup>  
אריאל המרמן<sup>3</sup>  
מיכאל בורשטין<sup>4</sup>

<sup>1</sup>המרכז לאיכות ובטיחות קלינית, מרכז רפואי הדסה עין כרם, והפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים  
<sup>2</sup>אוניברסיטת בר-אילן, תל אביב  
<sup>3</sup>המחלקה לרוקחות, שרותי בריאות כללית  
<sup>4</sup>יחידת יתר לחץ דם, מרכז רפואי הדסה והאוניברסיטה העברית, ירושלים

תרופות ותיקות, Nitrofurantoin, Alpha-methyl dopa, Hydralazine; כשל שוק.  
Old drugs; Nitrofurantoin; Alpha-methyl dopa; Hydralazine; Market failure

מילות מפתח:  
KEY WORDS

בדלקות בדרכי השתן, Methyldopa – לטיפול ביתר לחץ דם בהריון, Hydralazine – לטיפול ביתר לחץ דם ועוד (טבלה 1). סקירת הספרות מעלה התייחסות דלה לנושא היעלמות של תרופות ותיקות. התופעה חדשה יחסית, אינה מתועדת דיה ואינה מנותחת באופן מלא. בסקירה זאת נתאר את הבעיה ואת השלכותיה, נעמוד על הסיבות העיקריות היעלמות תרופות ישנות מהשוק הפרמצבטי, ונציע דרכים אפשריות לצמצום התופעה.

## הקדמה

ישן מפני חדש תוציאו (ויקרא כו, י)

אישה צעירה, הלוקה בזיהומים נשנים בדרכי השתן, אינה מצליחה להשיג את התרופה אשר רשמה לה רופאת המשפחה: Nitrofurantoin. אין מדובר בתרופה יוצאת דופן, אלא בתרופת הבחירה על פי ההנחיות הקליניות של קופת חולים. יתרונותיה של התרופה הם מחירה הנמוך והמספר המועט של זני חיידקים אשר פיתחו עמידות בפניה [1, 2]. חולה, שלקתה ברעלת הריון, מתקשה להשיג methyl dopa (Aldomin) – תרופה ותיקה, שקיים מדע רב באשר ליעילותה ולבטיחותה בהריון. ועדת תרופות בבית חולים גדול בישראל תרה אחר תחליף לזריקת Hydralazine – תרופה בדוקה להורדת לחץ דם. כיוון שייצורה הופסק, נאלצת הוועדה לאשר כתחליף חוסם תעלות סידן במתן לתוך הווריד. משמעות השינוי היא עלות גבוהה יותר וטיפול בתרופה שהניסיון שנצבר באשר ליעילותה מועט יותר. תרופות ממשפחת התיאזידים מתאימות לרוב החולים הלוקים ביתר לחץ דם. למרות זאת, הטיפול בהן מצמצם בחו"ל [3] ובישראל [4]. קשה למצוא Chlorthalidone, תיאזיד בעל פעילות ממושכת, על אף העדויות המדעיות החיוביות על יעילותו בהשוואה לתרופות אחרות [5]. כל אלה הן דוגמאות שלקוחות מהמציאות בישראל. מדוע תרופות טובות נעלמות משוק התרופות?

בעשור האחרון שולטת בשוק התרופות המגמה להחזיר ולשווק תרופות פרמצבטיות חדשות, האמורות להחליף תרופות ישנות וזולות. תעשייה המונעת על ידי שיקולי רווח, מפעילה אסטרטגיה מתוחכמת עם שיווק אגרסיבי לתרופות חדשות כל עוד הפוטנציאל בתוקף [6]. במקרים רבים אין לתרופות החדשות יתרון של ממש על פני אלה הקיימות [7]. זוהי תופעה מדאיגה, אבל מדאיגה עוד יותר היא היעלמות מהמדף של תרופות מוכרות, שיעילותן הוכחה לאורך זמן רב. חולים, שהיו מאוזנים בזכות אותן תרופות, זקוקים כעת לאיזון באמצעות משטרי טיפול חדשים. פירוש הדבר הוא עלויות גבוהות הרבה יותר, אך לא תמיד תוצאה קלינית משביעת רצון. הדוגמאות הבולטות ביותר הן: Nitrofurantoin – לטיפול

## דוגמאות לתרופות ותיקות אשר נעלמות מהשוק

בטבלה 1 מובאות דוגמאות שכיחות לתרופות שהיו בטיפול נרחב, עד ששיווקן הופסק.

לחלק מהתרופות הנעלמות יש כיום ביקוש מוגבל, אולם לאחרות יש ביקוש רב. Alpha-methyl dopa<sup>1</sup> ו-Hydralazine נחשבות גם כיום לתרופות הבחירה לטיפול ביתר לחץ דם בהריון – בעיה ששכיחותה מגיעה ל-5%–10% מכלל ההריונות. Nitrofurantoin לטיפול בזיהומים בדרכי השתן ולמניעתם, נותן מענה טוב לבעיה הפוקדת 10%–20% מן הנשים במהלך חייהן. כשלושים אחוזים מהאוכלוסייה הבוגרת לוקים ביתר לחץ דם [8]. התרופה Chlorthalidone, משתנת עם יתרון בהשוואה לתרופות אחרות המשוקות בישראל, הוצאה מהשוק. למרבה האירוניה, שיווק התרופה הופסק דווקא בשנה שבה הודגם במחקר מבוקר, כי היא אינה נופלת בביצועיה מתרופות חדשות ויקרות יותר: ביכולתה לנמוע אירוע מוח (Stroke) לפחות בדומה למעכב אנזים המהפך Lisinopril, ולטפל היטב באי ספיקת הלב בהשוואה לחוסם תעלות הסידין Amlodipine [5].

## היבט כלכלי

נראה שעלות ההחלפה של תרופות ישנות בחדשות היא גבוהה, למרות שאין נתונים רבים שפורסמו בספרות המקצועית בנושא. קהאן וחב' [1] הראו, כי מתן תרופות אחרות מ-Nitrofurantoin לטיפול בזיהומים נשנים בדרכי השתן יעלה עוד כ-346,000 ₪ לשנה

הספקים אינם נוטים לייצר חומר גלם, שהביקוש לו פוחת בהתמדה, ואשר לרוב מחירו מלכתחילה אינו גבוה. במקרים רבים נדרש יצרן של תרופה ותיקה להחליף ספק של חומרי גלם לתרופה אחת לכמה שנים (תהליך הדורש השקעה משמעותית של זמן ומשאבים), ולבסוף הוא עלול להישאר ללא שום מקור איכותי של חומרי גלם.

2. במדינות קטנות ובינוניות, דוגמת ישראל – הירידה בצריכה גורמת למכירה חלקית בלבד של אצוות יצור לפני שמגיע תאריך התפוגה, והיצרן נדרש להשמיד את הארזות הנותרות. במקרים רבים מדובר לא רק בהשמדה של סחורה ממחסני היצרן, אלא גם באיסוף התרופה שפג תוקפה מבתי המרקחת, אשר כרוך בעלויות כבדות נוספות.

במדינת ישראל. העלות של המעבר בישראל ממשחת Daivonex לטיפול בספחה (פסוריאזיס) למשחת Daivobet היא כ-2.5 מיליון ₪ לשנה. החלפת Cordil בספריי Isoket לתעוקת בית החזה, מוערכת בכמעט 6 מיליון ₪ לשנה (שני האחרונים הם אומדנים של אגף הרכש, המחלקה לרוקחות ופרמקולוגיה של שירותי בריאות כללית). תוספת העלות עקב מתן תרופות חדשות לטיפול ביתר לחץ דם עשויה להגיע לכמה מאות מיליוני דולרים בשנה עבור מיליון מטופלים בישראל [9]. כלומר, סביר מאוד שהמרת התרופות הוותיקות בתרופות חדשות עולה למערכת הבריאות יותר מסך כל התוספת השנתית לסל הבריאות (המסתכמת בכמה מאות מיליוני ₪).

## היבט של בטיחות ויעילות

בעשור האחרון רבו המקרים של תרופות שאושרו לשיווק, ושנים ספורות לאחר תחילת שיווקן התגלו השפעות לוואי קשות, שהביאו להפסקת הטיפול בהן. לא ניתן לחזות מראש את כל ההשפעות של תרופות חדשות, במיוחד כיוון שתהליך אישורן קוצר מאוד בשנים האחרונות. הסיכון לגילוי השפעת לוואי חדשה ומסכנת חיים בתרופות ותיקות, נמוך יותר, בזכות המידע והניסיון הרב שהצטברו אודותיהן. הסרת תרופות מהמדפים עקב גילוי השפעות לוואי משמעותיות מתרחשת בדרך כלל במהלך 5-10 השנים הראשונות לשיווקן. דוגמאות בולטות מהתקופה האחרונה הן התרופות Cerivastatin, Refocoxib ו־Rimonabant. Cerivastatin מיועדת לטיפול בעודף כולסטרול; תרופה זו, של חברת Bayer, הוכנסה לשוק בשנת 1997, ונחשבת יעילה יותר מהסטיטינים שקדמו לה Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin –. לאחר יותר משלוש שנות שבהן שווקה התרופה, הסתבר כי Cerivastatin גרמה למותם של 52 בני אדם כתוצאה מרבדומיאליסיס (Rhabdomyolysis). באשר לתרופות האחרות מקבוצת הסטיטינים, היו דיווחים ספורים בלבד על השפעות לוואי ואף לא דיווח אחד על פטירה של מטופל [10]. בנוסף, כדי להעריך באופן מדויק את מידת היעילות של תרופות חדשות, נדרשת על פי רוב פרספקטיבה של מספר שנים. בפרק זמן זה מתפרסמים מחקרים בלתי תלויים רבים בנושא. כמו כן, מצטבר ניסיון עשיר בפועל על מטופלים מבוגרים וחולים. כל הנתונים הללו חסרים בניסויים המבוקרים הראשוניים. תרופות ישנות כבר עמדו במבחן הזמן, המאפשר הערכה נכונה של יעילות ובטיחות.

## מעגל קסמים של כשל שיווק וכשל ייצור

תרופות ותיקות אינן זוכות לשיווק נמרץ מצד התעשייה הפרמצבטית. לאחר פקיעת הפטנט המחיר יורד, קמות חלופות גנריות, והרווח הפוטנציאלי אינו מצדיק מאמץ שיווקי. לעומתן, התרופות החדשות נתמכות על ידי מערכות שיווק משומנות, החותרות להרחבת הטיפול בהן ולשינוי הרגלים בקהילה הרפואית. היעד השיווקי הוא להפוך את התרופות הללו ל־Standard of care ולקו הטיפול הראשוני, גם אם הן אינן מציגות יתרונות מהותיים על פני הטיפולים הישנים [11, 12]. מהלך כזה מניע רופאים לרשום את התרופות החדשות במקום הישנות, אפילו בחולים שמצבם מאוזן, וגם כאשר היתרון של התרופה החדשה על פני זו הוותיקה טרם הוכח בוודאות. שינוי דפוסי הרישום של תרופות גורם, כצפוי, לצמצום משמעותי בטיפול בתרופות הוותיקות.

**ירידה בביקושים לתרופות הוותיקות מביאה לירידה בזמינות המסיבות להלן:**

1. צמצום המקורות של חומרי הגלם – כתוצאה מן הירידה בצריכה, מספר ספקי חומרי הגלם של התרופות הישנות קטן והולך.

## מלכוד רגולטורי

מכשול נוסף המקשה על המשך שיווקם של מוצרים ישנים, נעוץ בנושא הרגולטורי. תחום התרופות נמצא תחת השגחה וביקורת מתמדת וקפדנית. הדרישות הרגולטוריות מתעדכנות עם השנים, ועל פי רוב מתווספות דרישות נוספות, כתנאי לרישומן של תרופות חדשות. במדינות שבהן נדרשים בעלי

הרישום לחדש את רישיון השיווק אחת לזמן מה (בישראל פעם בחמש שנים), דורשים לעיתים הרגולטורים להתאים את נתוני התרופה לתקנים המעודכנים בכל מועד של חידוש הרישום. עדכון כזה עלול להיות כרוך בעבודה רבה, אפילו בהחזרת התרופה למחלקת הפיתוח, ובעלויות גבוהות. לעיתים מדובר בתרופה המשווקת במשך עשרות שנים ללא כל בעיות או סיכון, אשר עונה על כל הדרישות שהיו מקובלות עד למועד חידוש הרישום. שדרוג תיק כזה עלול להוסיף מעמסה כספית כבדה למוצר ישן, המשווק בהיקפים לא גבוהים ומחירו בדרך כלל נמוך. דרישה בלתי מתפשרת של רשות הבריאות

■ **תרופות ותיקות, בטוחות, יעילות וזולות, נעלמות והולכות בהדרגה מן השוק.**

■ **החלפת תרופות ותיקות ואיכותיות בתרופות חדשות, מגדילה עלויות, ומלווה באי ודאות מסוימת באשר לבטיחות וליעילות של הטיפול בתרופה החדשה בהשוואה לתרופה הישנה.**

■ **הסיבה להיעלמות תרופות ותיקות נובעת משילוב של כשלים בתחומים שונים, ולכן נדרשים צעדים מערכתיים לתיקון הבעיה.**

לעדכן את תיק הרישום של מוצר ותיק, עלולה להוביל את החברה להחלטה להפסיק את הייצור מסיבות כלכליות. מדינות שונות נוהגות לתת הקלות לתרופות ותיקות. אחת הדוגמאות המובהקות לכך היא ארה"ב, שבה תרופות המשווקות 50 שנה ויותר (כגון אספירין) אינן נדרשות כלל ברישום. תרופות אלה מקבלות הגדרה של GRAE/GRAS – Generally Recognized as Safe and Effective, או זוכות לכינוי Grandfather Drugs [13], ומשווקות ללא שום פיקוח. ה־FDA נקט במקרים רבים גישה מעשית: גם כאשר החמיר בדרישות הרישום לתרופות חדשות, איפשר לתרופות קיימות להישאר בשוק שנים רבות מבלי שתיאלצנה לעמוד באותן דרישות (כגון Levothyroxine) [14].

## כשל מקצועי וחינוכי של רופאים

מצויה ספרות מקצועית עשירה על השפעת מידע תעמולתי על הרגלי רישום תרופות של רופאים [15, 16]. בלכתם שבי אחרי תעמולת השיווק של החברות לתרופות חדשות, תורמים הרופאים חלק נכבד לבעיית ההחלפה של תרופות ותיקות בחדשות. לא בכדי משקיעה תעשיית התרופות מדי שנה בשיווק יותר מסך כל התקציב

מבטחי הבריאות אינם ששים לאשר עליות מחירים כאלה, ובדרך כלל יצרני התרופות אינם ששים להתעמת עם המבטחים רק כדי להשאיר את התרופות הוותיקות בשוק [20].

הפסקת השיווק בישראל של תרופות ותיקות מאלצת את ספקי שירותי הרפואה לייבא תחליפים דומים ממדינות אחרות, לפי סעיף 29 א (3) לתקנות הרוקחים. עלות תרופות ביבוא אישי גבוהה עשרות מונים ממחיר התרופה ששיווקה הופסק. תרופות אלה מיובאות ללא שום בקרת איכות בארץ. כתוצאה מכך, מטופלים חולים בתרופות שאין מידע לרגולטור על איכותן ותנאי יצורן, במקום התרופות הוותיקות, שהיו טובות במשך שנים רבות. מטופלים אחרים מתחילים טיפול בתרופות חדשות ויקרות יותר, אם כי לא בהכרח טובות יותר. קשישים, הנוטלים מספר רב של תרופות, עלולים לאבד את האיזון התרופתי שאלו הגיעו, והדבר עלול לגרום להוצאות נוספות למערכת הבריאות בעקבות פגיעה בבריאותם של החולים הללו [20].

**לסיכום**

המצב שעליו מדווח במאמר זה מצביע על פגיעה אפשרית בקיומה של רפואה יעילה, בטוחה וזולה יותר. הבעיה של היעלמות תרופות ותיקות והחלפתן בחדשות, מהווה דוגמה מובהקת לכשל שוק. כוחות השוק החופשי אינם חותרים לתוצאה מיטבית (אופטימאלית) עבור המטופלים. אין די נתונים על היקף הטיפולים המוחלפים כתוצאה מכך, ועל השפעת התהליך על בריאות הציבור וכלכלת הבריאות. ניתן וצריך לצמצם את ממדי התופעה על ידי מתן סמכות לגוף מפקח במשרד הבריאות לשקול כל מקרה לגופו, במטרה למנוע היעלמות תרופות ותיקות מהשוק. לשם כך, יש להעניק לאותו גוף את הסמכות לאשר הקלות רגולטוריות ברישום של התרופות שתימצאנה ראיות לכך, ואולי אף לשקול מתן תמריץ ליצרנים, כדי שימשיכו לשווק את התרופות הוותיקות, הנעלמות והולכות.

תודות: המחברים מודים לד"ר רבקה שובל ולד"ר נתן קאהן, על עזרתם בגיוס נתונים המובאים במאמר.

הצהרת המחברים בנושא ניגוד עניינים פוטנציאלי: פרופ' מאיר ברזיס, ד"ר שמואל קלנג, אריאל המרמן, ופרופ' מיכאל בורשטיין מצהירים על היעדר כל ניגוד אינטרסים. ד"ר רון תומר מצהיר שהוא סמנל' אוניפרס בע"מ - חברה ישראלית העוסקת בגנריקה.

**מחבר מכתב: מאיר ברזיס**  
 המרכז לאיכות ובטיחות קלינית  
 הדסה והאוניברסיטה העברית, ירושלים  
 טלפון: 02-6777110  
 פקס: 02-6439730  
 דוא"ל: brezis@vms.huji.ac.il

**ביבליוגרפיה**

1. Kahan NR, Kahan E, Waitman DA & Chinitz DP, Economic evaluation of an updated guideline for the empiric treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. IMAJ,2004;6:588-91.  
 2. Rock W, Colodner R, Chazan B & al, Ten years surveillance of antimicrobial susceptibility

<b>טבלה 1:</b> דוגמאות שכיחות לתרופות שהיו בטיפול נרחב, עד ששיווקן הופסק			
שם גנרי	שם מסחרי	הוריה	שנת הפסקת השיווק
<b>Alpha Methyl dopa</b>	Aldomin	Toxemia of Pregnancy	2008
<b>Amatadine</b>	Symmetrel / Paritrel	Parkinson's Disease Influenza A Virus	2007/2003
<b>Betanecol</b>	Urecholine	Acute Urinary Retention	2003
<b>Beclometasone</b>	Becloforte	Asthma	2006
<b>Calcipotriol</b>	Daivonex Ung	Psoriasis Vulgaris	2008
<b>Chlorthalidone</b>	Aquadon	Hypertension	2004
<b>Dapsone</b>	Avlosulfon	Dermatitis Herpetiformis Leprosy	2002
<b>Hydralazine</b>	Apresoline /Alphapress	Hypertension	2003/1997
<b>Isosorbide Dinitrate</b>	Cordil	Angina Pectoris	2007
<b>Mexiletine</b>	Mexilen	Arrhythmia	2007
<b>Nitrofurantoin</b>	Macrochantin	Urinary Tract Infections	2003
<b>Penicillamine</b>	Cupramine	Rheumatoid Arthritis Wilson's disease Cystinuria	2002
<b>Quinidine Bisulfate</b>	Quiniduran	Arrhythmia	2008

השנתי של כל בתי הספר לרפואה בארה"ב, ויותר מאשר במחקר ובפיתוח [17]. אחת הבעיות החמורות היא הכחשת הרופאים את השפעת התעמולה עליהם [15]. הועלתה אף טענה, שאי אפשר לארגן כנסים, הרצאות ואמצעי חינוך נוספים ללא חסויות מהתעשייה. מומחים מציעים להשאיר בידי תעשיית התרופות את מה שהיא יודעת לעשות – פיתוח תרופות חדשות, ולא הערכת יעילותן ובטיחותן או תעמולה בשבחן [18]. בשנים האחרונות, קוראים יותר ויותר קולות להפרדה בין התעשייה לבין חינוך רופאים, כדי להחזיר בכתיבת המרשמים את השיקול המקצועי הטהור – המבוסס על ספרות רפואית בלתי תלויה [19]. צעד זה מחייב גיוס משאבים ממקורות חלופיים לחינוך רופאים. צעד זה, אם יצלח, יחזיר את הביקוש לתרופות ישנות ויעילות, שעליהן אין היום כל פרסומת או עידוד לטיפול על ידי תועמלנים.

**כשלי שוק נוספים**

תרופות ותיקות בישראל מיוצרות במקרים רבים רק על ידי חברות גנריות, לאחר שהיצרן המקורי כבר איבד את העניין השיווקי בהן. במקרים רבים תרופות אלו חדלות להיות רווחיות, ולעיתים חברות ממשיכות לשווקן רק מתוך תחושת אחריות כלפי החולים. עם זאת, השילוב של הגורמים המפורטים לעיל הופך לעיתים את המצב לבלתי כדאי לחלוטין מבחינה עסקית, אם המשך שיווק התרופה כרוך בהפסדים ניכרים. אם מרבית אצוות הייצור עוברות את תאריך התפוגה ולא נמכרות, ו/או כאשר נדרשת השקעה לא מבוטלת בהחלפת מקור חומרי הגלם או שדרוג תיק הרישום, התוצאה המעשית היא ההחלטה להפסיק את השיווק התרופה הוותיקה.

תיאורטית, קיימת אפשרות להעלות את מחירן של תרופות ותיקות כפיצוי על העלויות הנוספות הרבות; אולם בגלל היקף המכירות הנמוך, נדרשת עלייה מהותית מאוד של עשרות או מאות אחוזים כדי שהמשך שיווק התרופה יהיה כדאי מבחינה כלכלית.

- of community-acquired *Escherichia coli* and other uropathogens in northern Israel (1995-2005). *IMAJ*, 2007;9:803-5.
3. *Morgan S, Bassett KL, Wright JM & Yan L*, First-line first? Trends in thiazide prescribing for hypertensive seniors. *PLoS Med*, 2005;2:319-24.
  4. *Shuval K, Berkovits E, Netzer D & al*, Evaluating the impact of an evidence-based medicine educational intervention on primary care doctors' attitudes, knowledge and clinical behaviour: a controlled trial and before and after study. *J Evaluation Clin Pract*, 2007;13:581-98.
  5. *Probstfield JL, Cushman WC & al*, ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med*, 2009;169:832-42.
  6. *Brezis M*, Big pharma and health care: unsolvable conflict of interests between private enterprise and public health. *Isr J Psychiatry & related Sci*, 2008;45:83-9.
  7. *Hunt M*, Changing patterns of pharmaceutical innovation. *NIHCM Foundation Research Report Washington: National Institute for Health Care Management*. 2002; Available at: <http://www.nihcm.org/innovations.pdf>, accessed May 7, 2009.
  8. *Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M & al*, Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control Rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*, 2008;52:818-27.
  9. *Fischer MA & Avorn J*, Economic Implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA*, 2004;291:1850-6.
  10. U.S. Food and Drug Administration. FDA Talk Paper T01-34. Bayer voluntarily withdraws Baycol. August 8, 2001.
  11. Anonymous, New drugs from old. *Drug & Therapeutics Bull*, 2006;44:73-7.
  12. Anonymous, The medical letter, Prilosec, Nexium, and stereoisomers. *Med Lett Drugs Ther*, 2003;45:51-2.
  13. U.S. Food and Drug Administration. CFR 21 U.S.C. 321(p). Title 21-- food and drugs, chapter 9-- federal food, drug, and cosmetic act, subchapter ii-- definitions available at <http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdcact1.htm#ftn3>, accessed May 7, 2009.
  14. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Levothyroxine Sodium Products. July 2001.
  15. Brody H, Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry: Rowman & Littlefield 2008.
  16. *Lo B & Field MJ*, Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, DC: National Academies, Institute of Medicine 2009. available at [http://kurse.fh-regensburg.de/kurs\\_20/kursdateien/coi/2009-05IOM\\_coi.pdf](http://kurse.fh-regensburg.de/kurs_20/kursdateien/coi/2009-05IOM_coi.pdf), accessed August 11, 2009
  17. *Angell M*, The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it: Random House, 2004.
  18. *Kassirer JP*, On the Take: how America's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health: Oxford University Press, USA 2005.
  19. *Angell M*, Relationships with the drug industry: Keep at arm's length. *BMJ*, 2009;338:326-7.
  20. *Lyndon B*, Withdrawal of useful drugs from the market Australian Prescriber, 2003;26:50-1.