

Boletín Fármacos: *Ética y Derecho*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 22, número 2, mayo 2019



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesores de Ética

Claudio Lorenzo, Brasil
Jan Helge Solbakk, Noruega
Jaime Escobar, Colombia

Asesores en Ensayos Clínicos

Juan Erviti, España
Gianni Tognoni, Italia
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Roberto López Linares, Perú
Benito Marchand, Ecuador
Gabriela Minaya, Perú
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Xavier Seuba, España
Federico Tobar, Panamá
Francisco Rossi, Colombia

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. **Boletín Fármacos** incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

Índice

Boletín Fármacos: Ética y Derecho 2019; 22 (2)

Investigaciones

Casos administrativos: ¿una alternativa eficiente a los juicios para asegurar el acceso a los medicamentos?	
Virginia Oliveira Chagas, Mércia Pandolfo Provin, Rita Goreti Amaral	1
La guerra contra la "prediabetes" podría ser ventajosa para la industria farmacéutica, pero ¿es buena medicina?	
Charles Piller	1
Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepresivos y su impacto en la apariencia de eficacia	
Erick H. Turner, Annette M. Matthews, Eftihia Linardatos, et al	8
Clínica en Florida engaña descaradamente a pacientes acerca de un "tratamiento" contra el cáncer	
Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2019	8
Los metaanálisis deberían haber acabado con los debates científicos. Con frecuencia, solo han aumentado las controversias	
Jop de Vrieze	9
Metaanálisis: 5 cosas que hay que saber	
Christopher Labos	13
Relación médico-industria y los conflictos de interés: aspectos históricos y normativos, impactos negativos y propuestas	
Genta-Mesa G, Flórez ID	13

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Un delator de la Universidad de Duke recibe \$33,75 millones en un acuerdo extrajudicial por un fraude	13
"Sentimos nuestro retraso": PLOS ONE retira dos artículos	14
¿Es la revisión por pares solo un juego?	16
¿Están los editores dispuestos a descontaminar las revistas médicas?	17
¿Quiere saber si alguien está manipulando los datos?	19

Conducta de la Industria

Cómo los altos precios de los medicamentos aumentan los ingresos de los CEOs	20
La Campaña de Acceso de MSF analiza el Acuerdo de Licencia de Medicines Patent Pool con AbbVie para glecaprevir /pibrentasvir (G/P)	21
Cómo la industria farmacéutica paga a "los expertos" para desacreditar la reducción de precios de medicamentos	22
Los defensores de los pacientes que ayudan a las farmacéuticas	23
Ingresos y costos de desarrollo de los productos oncológicos aprobados por la FDA	24
El expediente de "espionaje comercial" que salpica a Boehringer. La multinacional lo niega, despidió a los implicados y ratifica su labor y compromiso ético	25
¿Evadió Merck la obligación de advertir sobre las 'fracturas de Fosamax'?	26
Un ex ejecutivo de Novartis gana US1,5 millones como delator en un juicio de represalia	27
Las subsidiarias de Purdue Pharma que se acaban de crear suscitan sospechas de ser una estrategia para proteger activos en caso de bancarrota	28
Argentina. Desde AAPM repudiamos la impunidad de la corporación farmacéutica y la complicidad del Gobierno de Macri	29
La FDA actualiza la lista de empresas de marca que bloquean a los solicitantes genéricos	30
EE UU. Cuando el medicamento enferma a los pacientes	30

Conflictos de Interés

No quiere decir no: las farmacéuticas globales prohíben cualquier regalo a los médicos	36
EE UU. Las grandes farmacéuticas dieron dinero a los grupos de apoyo a pacientes que se oponen a cambios en el programa de Medicare	37
EE UU. Los pagos de las compañías farmacéuticas por consultorías y conferencias influyen en la prescripción de los oncólogos	38

Publicidad y Promoción

Prestigiosos hospitales se lanzan al negocio de terapias con células madre no aprobadas	39
Publicidad de productos y servicios médicos en EE UU, 1997-2016	39
Los anuncios de medicamentos y la percepción de riesgos	41

Adulteraciones y Falsificaciones

OMS alerta de una versión falsificada de Iclusig, un medicamento para el cáncer	42
---	----

Litigación y Multas

AbbVie se enfrenta a un juicio colectivo (class action) del sindicato de vendedores de alimentos de Nueva York sobre la maraña de patentes de Humira	42
AbbVie. California demanda a AbbVie por coimas relacionadas con el medicamento Humira	43
AbbVie, creador de Mavyret, ha llevado a juicio al Servicio de Salud de Inglaterra por la compra del medicamento para la hepatitis C	44
La alemana Boehringer gana una etapa en el pleito por supuesto espionaje	44
Indivior Plc, Reckitt Benckiser Group PLC. EE UU se une a demandas relacionadas con el medicamento Suboxone de Indivior y Reckitt	45
Insys Therapeutics. Los ejecutivos de una empresa de opioides enjuiciados en Boston	46
J & J pierde la batalla de la patente de un medicamento clave para el cáncer de próstata, iniciando la competencia con los genéricos	47
La condena a Johnson & Johnson por casos de cáncer ligado a sus talcos. Esta es la mayor sanción que ha recibido, por el momento, la farmacéutica por este asunto	48
Pfizer. Pfizer pierde el juicio de una patente en la corte suprema de Reino Unido, puede que se enfrente a reclamos	50
Purdue Pharma. Sackler aceptó un plan para ocultar los efectos de OxyContin, según testimonios bajo sello judicial	50
El fiscal general de Massachusetts implica a la familia dueña de Purdue Pharma en las muertes por opiodes	54
Roche y Novartis pierden un juicio sobre el uso fuera de etiqueta de medicamentos re-empaquetados	55
Sorrento Therapeutics. Se acusa a Patrick Soon Shiong, multimillonario y dueño de Los Angeles Times, de comprar un medicamento contra el cáncer para sacarlo del mercado	56
Los ex-ejecutivos de Valeant y Philidor reciben sentencia de cárcel por un soborno multimillonario	57
Vertex lleva al ministro de salud holandés a juicio	58
UnitedHealthcare, impulsado por investigaciones federales, demanda a los fabricantes de genéricos por la fijación de precios	58
Corea. El biosimilar Samfenet gana la invalidación de la patente de Herceptin en Corea	59
EE UU. Un juicio alega que NIH, FDA ha permitido a los patrocinadores de ensayos clínicos que incumplan la ley	59
EE UU. La FDA elude la demanda, inspirada en la muerte, sobre el consentimiento informado	60
Guatemala. Un juez: el juicio sobre el experimento de la sífilis en Guatemala puede proceder en EE UU	61

Investigaciones

Casos administrativos: ¿una alternativa eficiente a los juicios para asegurar el acceso a los medicamentos?

(Administrative cases: an effective alternative to lawsuits in assuring access to medicines?)

Virginia Oliveira Chagas, Mércia Pandolfo Provin, Rita Goreti Amaral

BMC Public Health, 2019; (19):212

<https://doi.org/10.1186/s12889-019-6529-3>

Traducido por Salud y Fármacos

Antecedentes

Aunque la política pública en Brasil apoya el acceso a medicamentos esenciales, el sistema de salud no puede satisfacer toda la demanda. Cada vez más, la población usa las demandas legales para acceder a medicamentos, un enfoque que puede socavar el acceso equitativo al generar inconsistencias en las políticas (por ejemplo, otorgar acceso a medicamentos fuera del formulario SUS). En respuesta, el Poder Ejecutivo ha firmado acuerdos institucionales para establecer un proceso administrativo que permita presentar solicitudes de medicamentos directamente al Poder Ejecutivo. El objetivo de este estudio fue evaluar el grado en que al procesar estas solicitudes como casos administrativos se respetan las políticas y pautas públicas, por ejemplo, si los casos administrativos disminuyen las decisiones de compra de medicamentos fuera del formulario SUS.

Método

Este estudio descriptivo utilizó datos secundarios de las demandas presentadas contra el Poder Ejecutivo entre 2003 y 2015 y de los casos administrativos aprobados por el Poder Ejecutivo de 2010 a 2015 en la capital de un estado ubicado en la región centro-oeste de Brasil. Las variables incluían las características sociodemográficas y las enfermedades de los demandantes, así como las características de los productos médicos que se solicitaban a través de los dos procesos.

Resultados

La comparación de las solicitudes presentadas a través de juicios y de casos administrativos encontró diferencias en el nivel económico de los demandantes y en el precio de los medicamentos. Las dos modalidades registraron solicitudes de medicamentos para enfermedades del sistema endocrino y circulatorio; la única diferencia fue la frecuencia de enfermedades del sistema genitourinario en los juicios. Una mayor proporción de los juicios buscaron medicamentos fuera del formulario SUS con alternativas terapéuticas, mientras que la solicitud a través de los casos administrativos se utilizó más frecuentemente para medicamentos fuera del formulario SUS sin una alternativa.

Conclusión

Los casos administrativos se adhieren a las políticas públicas y lineamientos del SUS. Los casos administrativos resultan en menos decisiones para comprar fuera del formulario de SUS cuando hay una alternativa, y más decisiones de comprar medicamentos alternativos incluidos en el formulario. Además, los casos administrativos proporcionan mayor equidad al favorecer a los solicitantes de menores ingresos. Sin embargo, los casos administrativos también revelan deficiencias en la implementación estatal de las políticas farmacéuticas existentes. La presión pública para la implementación efectiva de las políticas existentes puede ayudar a ampliar el acceso a los medicamentos.

La guerra contra la "prediabetes" podría ser ventajosa para la industria farmacéutica, pero ¿es buena medicina?

(The war on 'prediabetes' could be a boon for pharma—but is it good medicine?)

Charles Piller

Science Magazine, 7 de marzo de 2019

<https://www.sciencemag.org/news/2019/03/war-prediabetes-could-be-boon-pharma-it-good-medicine>

Traducido por Salud y Fármacos

Mensajes Principales

Un problema de salud cuestionable

Diagnóstico generalizado. En 2004 y 2010, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) amplió el rango de niveles de azúcar en la sangre que considera signo de prediabetes, convirtiendo a decenas de millones de residentes en EE UU en pacientes potenciales. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE UU (CDC) se unieron a la ADA para dar la alarma, y presentaron esa condición como un primer paso hacia la diabetes franca.

Poco riesgo. La prediabetes por sí sola hace poco o ningún daño, y menos del 2% de los que según el rango de ADA son prediabéticos, pasan a ser diabéticos en el plazo de un año. Muchos estudios sugieren que, para la mayoría de las personas, los tratamientos habituales para la prediabetes, la dieta y el

ejercicio, sirven de poco para reducir aún más el riesgo de diabetes.

Medicamentos fuertes. La industria está desarrollando al menos 10 clases de medicamentos para la prediabetes. La ADA enumera como opciones para las personas con prediabetes los medicamentos existentes para la diabetes y la pérdida de peso, y los médicos los recetan "fuera de etiqueta". Muchos de esos medicamentos pueden tener efectos secundarios graves.

Rastreado el dinero. ADA y algunos de sus asesores médicos que han defendido los tratamientos farmacológicos para la prediabetes reciben un amplio apoyo financiero de las compañías farmacéuticas. La organización y sus asesores dicen que los pagos no han afectado sus recomendaciones.

La enfermedad crónica más frecuente después de la obesidad, que afecta a 84 millones de estadounidenses y a más de 1.000 millones de personas en todo el mundo, nació como un eslogan de relaciones públicas. En el 2001, el jefe de relaciones públicas de la American Diabetes Association (ADA) se acercó a Richard Kahn, entonces jefe científico y médico del grupo, en busca de ayuda para resolver un problema molesto, recuerda Kahn. La ADA necesitaba una frase para persuadir a los médicos complacientes y al público a que se tomaran en serio una leve elevación de la glucosa en la sangre, porque podría indicar un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Lanzar la alarma fue fácil, dado el nombre abstracto de la condición, los problemas de tolerancia a la glucosa y la falta de síntomas.

Kahn invitó a media docena de los que se consideraban líderes en diabetes para que intercambiaran ideas en una cafetería de los Institutos Nacionales de la Salud en Bethesda, Maryland. Rodeados de empleados federales hambrientos, muchos de los cuales disfrutaban alimentos grasos y bebidas azucaradas ligadas a la epidemia de diabetes, adoptaron un término poco utilizado que parecía asustar a pacientes y médicos: prediabetes.

"Justo después del almuerzo, regresamos a la oficina de ADA y comenzamos a trabajar en el cambio. En un período de tiempo relativamente corto, ... eliminamos los términos 'glucosa alterada en ayunas' y 'alteración de la tolerancia a la glucosa' y los sustituimos por 'prediabetes' en todos nuestros documentos", dice Kahn. Pronto, el término fue consagrado en los estándares de atención del grupo de Arlington, Virginia, que muchos consideran como la biblia de la diabetes. La ADA y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta declararon la guerra contra la prediabetes, con la jefa de prevención de la diabetes de los CDC, Ann Albright, miembro de la junta de ADA entre 2005 y 2009, a la cabeza. Los dos grupos etiquetaron la prediabetes como un primer paso hacia la diabetes, que puede ocasionar amputaciones, ceguera y ataques cardíacos.

En medicina, la prevención suele ser un bien puro. Pero en este caso, otros especialistas en diabetes argumentan que los datos médicos y epidemiológicos aportan como máximo un apoyo débil a estas advertencias cada vez más graves sobre la prediabetes. "Nadie pensó realmente en ese momento, ¿cómo 'pre' es prediabetes para todas estas personas?" dice Kahn, quien dejó la ADA en 2009 y ahora está en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, Suiza, y otras autoridades médicas han rechazado la prediabetes como una categoría de diagnóstico porque no están convencidos de que habitualmente se convierta en diabetes o de que los tratamientos existentes hagan mucho bien. John Yudkin, investigador en diabetes y profesor emérito de medicina en University College London, describe las ominosas advertencias de la ADA y los CDC sobre la prediabetes como "alarmismo".

Sin embargo, la ADA, una organización sin fines de lucro que financia la investigación, emite estándares de tratamiento y genera conciencia pública, ha ido ampliando gradualmente su definición de prediabetes para incluir a más gente. "El público necesita saber esto en este momento, en EE UU ... una de cada tres personas puede tener alguna anomalía en el metabolismo de la glucosa", dice William Cefalu, actual director científico y médico de la ADA. "Un gran porcentaje ... particularmente de

grupos étnicos selectos, puede tener una mayor probabilidad, o una mayor tasa de avance [hacia la diabetes]".

Los CDC han seguido el liderazgo de ADA, porque "establecieron los estándares básicos de atención en EE UU", escribió Albright en una declaración a Science. (Albright rechazó las solicitudes de entrevista y los CDC no permitieron que Edward Gregg, el principal epidemiólogo de Albright, hiciera comentarios a esta historia). En el pasado, Albright y los CDC han dicho repetidamente que entre el 15% y el 30% de los pacientes con prediabetes no tratada se convierten en diabéticos a los 5 años: una afirmación que los hospitales, organizaciones profesionales y departamentos de salud locales y estatales han adoptado y publicado. Albright se alejó de ese número en respuesta a una pregunta de Science y dijo: "Ya no usamos esa declaración para caracterizar el riesgo". De hecho, los propios datos del CDC muestran que anualmente solo un 2% de prediabéticos pasan a ser diabéticos, o menos del 10% en 5 años. (Otros estudios muestran tasas incluso más lentas).

El impulso para diagnosticar y tratar la prediabetes ha tenido un costo. Cuando las personas se enteran de que tienen esa condición, al intentar enfrentarla muchas de ellas experimentan cargas psicológicas y financieras. La ADA, los CDC y otros grupos han gastado miles de millones de dólares en programas de investigación, educación y mejoramiento de la salud, generalmente enfocados en la pérdida de peso y el ejercicio, sin mucho éxito, según la crítica. Kahn enfatiza el tema con franqueza retórica: gastar grandes sumas de dinero público en tales programas de prevención "tiene casi el mismo efecto que quemarlo en un incendio ... en general, [es] una terrible pérdida de dinero".

ADA ha defendido que, para reducir el azúcar en sangre, se tomen cada vez medidas más agresivas, como los medicamentos de venta con receta, lo que ha llevado a que se la acusara de conflictos de interés. Science descubrió que el grupo y sus expertos que promueven el tratamiento agresivo de la prediabetes aceptan grandes cantidades de fondos de los fabricantes de medicamentos para la diabetes. Hasta el momento, no se han aprobado medicamentos específicamente para la prediabetes, lo que significa que los médicos se ven limitados a recetar "fuera de etiqueta" medicamentos para la diabetes u otros medicamentos para tratar esta condición. Pero las compañías farmacéuticas están testando docenas de medicamentos dirigidos a la prediabetes con la esperanza de aprovechar un posible mercado mundial de cientos de millones de personas.

Dada la avalancha de gastos cuestionables y la ola de ansiedad que se ha desatado, Kahn ahora dice que lamenta el día en que ayudó a promover el término prediabetes, calificándolo de "un gran error".

Problema accidental

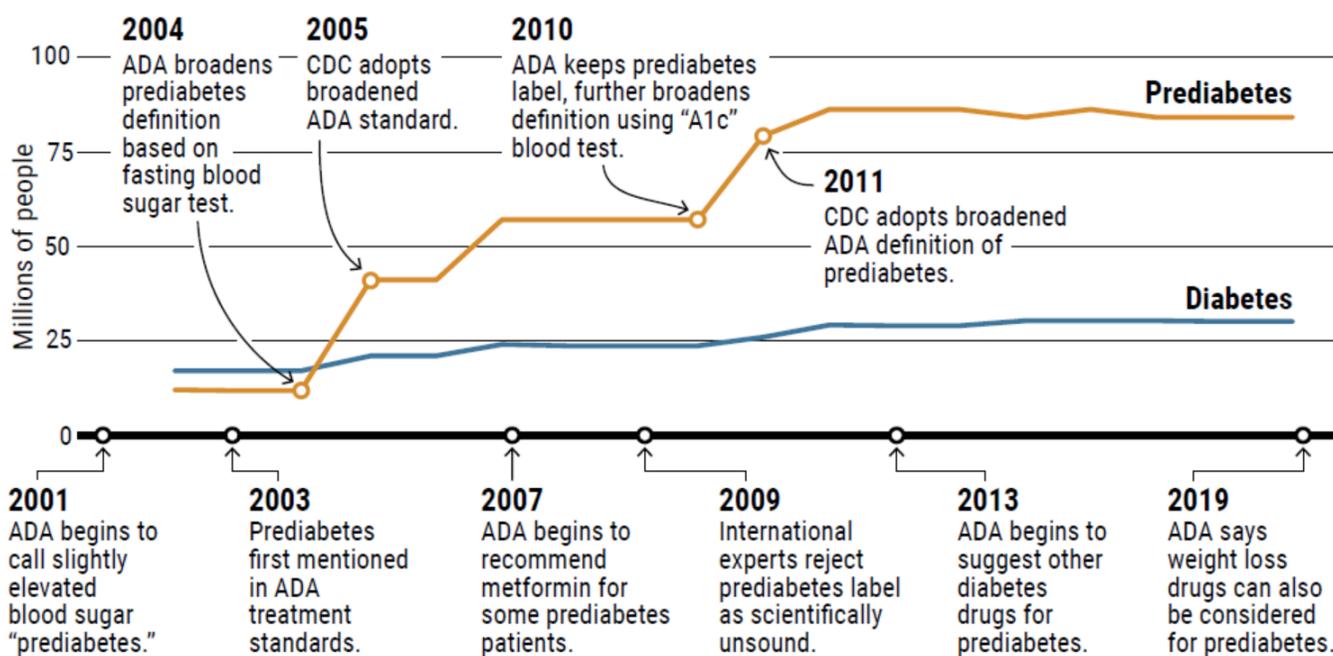
La definición actual de prediabetes de la ADA nació en 2009, cuando ADA, con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF), convocaron a un comité de expertos para revisar la investigación de una prueba diagnóstica de azúcar en la sangre: A1c. Representa una mejora en relación con pruebas anteriores porque no requiere ayuno. La hemoglobina A1c es una forma de la proteína de los glóbulos rojos que se une a la glucosa; su nivel

indica el promedio de azúcar en la sangre de una persona durante los últimos 3 meses. El comité de expertos instó a las personas con lecturas de A1c del 6% o más a que fueran consideradas para intervenciones preventivas. Pero rechazó por unanimidad el término prediabetes, diciendo que implica que los pacientes prediabéticos eventualmente tendrán diabetes y todos los demás no, "y ninguno de los dos escenarios es cierto".

ADA fue en dirección opuesta. Mantuvo el término y redujo el umbral de A1c para la prediabetes de 6,1% a 5,7%, algo que sus dos socios en el informe de expertos nunca aceptaron. La evidencia favoreció a la cifra más baja, dice Cefalu, señalando que la prediabetes comprende un "continuo de riesgo", con lecturas de A1c más altas que justifican un tratamiento más agresivo. El nuevo estándar para la A1c de ADA, combinado con la adopción que había hecho unos años antes de un estándar amplio en otra prueba de azúcar en la sangre, creó aproximadamente 72 millones de posibles pacientes prediabéticos nuevos solo en EE UU, y podría generar cientos de millones más si se adoptara en todo el mundo.

Una de esos estadounidenses fue Nance Yuan, una residente de cirugía en Los Ángeles, California. En 2018, en medio de una carrera exigente, Yuan decidió congelar algunos óvulos por si más tarde quisiera tener un bebé. Un análisis de sangre antes del procedimiento aportó noticias no deseadas: prediabetes. Su resultado fue limítrofe, por lo que normalmente se le recomendaría simplemente mejorar su dieta y hacer más ejercicio. Pero a la luz de sus planes de recolección de óvulos, el ginecólogo de Yuan también le recetó metformina, un medicamento que a menudo se administra a pacientes con diabetes declarada.

"Fue un pequeño shock", dice la delgada médica de 34 años. "Pienso en la metformina como algo que consumen los pacientes obesos de mediana edad". El uso del medicamento durante unos pocos meses hizo que Yuan desarrollara empatía por sus propios pacientes que no toman los medicamentos según lo prescrito. "Aleatoriamente, experimentaba estos horribles efectos secundarios y me sentía realmente mal", dice. Incluso en los días buenos, el diagnóstico añadió un poco de ansiedad a su vida.



(GRAPHIC) N. DESAI/SCIENCE; (DATA) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; D. NATHAN, *DIABETES CARE*, 32, 1327, (2009)

- 2001: ADA se empieza a referir al azúcar ligeramente alto como prediabetes
- 2003: Se menciona la Prediabetes por primera vez en los estándares de tratamiento de ADA
- 2004: ADA amplía la definición de prediabetes utilizando el nivel de glucosa en ayunas
- 2005: CDC adopta el estándar ampliado de ADA
- 2007: ADA empieza a recomendar metformina para algunos pacientes prediabéticos
- 2009: Expertos internacionales rechazan la etiqueta de prediabetes como poco científica
- 2010: ADA mantiene la etiqueta de prediabetes, y amplía aún más su definición utilizando la prueba de la A1c
- 2011: CDC adopta la definición ampliada de diabetes
- 2013: ADA empieza a sugerir otros medicamentos contra la diabetes para la prediabetes
- 2019: ADA dice que los medicamentos para bajar de peso también se pueden considerar para la prediabetes

Albright, durante muchos años, ha sugerido en entrevistas y declaraciones públicas que tal ansiedad está justificada. Ella ha descrito la prediabetes como un tren fuera de control. Los pacientes están "caminando hacia el borde del acantilado", dijo

en una conferencia médica de 2016. Los medios de comunicación han informado, ampliamente y con poco escepticismo, que la prediabetes, tal como la definen ADA y los CDC, es una amenaza grave para la salud. Incluso Nutrition

Action, un popular boletín informativo que desacredita las afirmaciones de salud extravagantes describió a la diabetes como la punta de un iceberg con el gigante de la prediabetes acechando a continuación.

Aumento alarmante

Según se fue ampliando la definición de prediabetes, el número de pacientes potenciales en EE UU ha ido aumentando considerablemente, según las estimaciones de los CDC. Las autoridades en diabetes, como la ADA ahora enumeran las opciones de medicamentos para esos pacientes.

La definición ampliada de prediabetes ha provocado cambios de gran alcance en el entorno médico. El presupuesto de los CDC para la prevención de la diabetes pasó de US\$66 millones en 2010 a US\$173 millones en 2017, un aumento del 123%, en dólares constantes. (Al mismo tiempo, el presupuesto de prevención del cáncer de la agencia se desplomó). Muchas personas diagnosticadas con prediabetes van al médico con más frecuencia para hacerse análisis de azúcar en la sangre y recibir consejos sobre dieta y ejercicio. Y se ha abierto una gran oportunidad para el marketing. Las compañías han presionado a la FDA para obtener el sello de aprobación para alimentos o suplementos, como el café, los productos lácteos y los sustitutos del azúcar, que según dicen pueden ayudar a prevenir la diabetes. También surgió una industria artesanal de entrenadores físicos especializados en atender a una multitud de pacientes preocupados por la prediabetes.

Varias compañías se dirigen a pacientes con prediabetes para venderles monitores continuos de glucosa que se adhieren al cuerpo y transmiten los datos a teléfonos inteligentes. Los analistas de mercado dicen que los fabricantes de los dispositivos, que pueden costar miles de dólares al año, podrían agregar US\$25 millones de clientes en los próximos 12 años solo en EE UU, con perspectivas de un mercado global mucho más grande, incluyendo a China. Los medidores de glucosa caseros más simples, como los que se usan cuando se pinchan las yemas de los dedos, es como proponer una brocha y hojas para afeitar. Un modelo de inicio cuesta solo US\$11,55 en Amazon, pero requiere tiras de marca. Un médico y consultor de nutrición escribía recientemente en *Psychology Today* promocionando las pruebas de glucosa en el hogar después de cada comida, como una necesidad médica importante para todos, independientemente del estado de salud o de glucemia.

A medida que el mercado se expande, los pacientes individuales y la sociedad en general se enfrentan a una factura elevada. En 2014, ignorando su propio papel en la ampliación del grupo de pacientes, la ADA advirtió sobre el "alarmante" gasto en la prediabetes en EE UU, estimado en US\$44.000 millones en 2012 (el año más reciente para el que se dispone de datos): aproximadamente el 1,6% del costo de toda la atención de salud y un 74% más alto que en 2007. Incluso si eso es una exageración, como dicen algunos, los costos son sustanciales y van en aumento.

Cefalu dice que se necesitan intervenciones más baratas, pero describe muchos programas actuales como costo-efectivos, y como necesidad médica y moral. En un artículo reciente sobre la prevención de la diabetes, invocó el pronunciamiento de Winston Churchill sobre la guerra: "No sirve de nada decir: 'Estamos

haciendo nuestro mejor esfuerzo'. Tiene que tener éxito en hacer lo que sea necesario".

Conflictos científicos

Sin embargo, muchos científicos cuestionan la necesidad de identificar y tratar la prediabetes, tal y como la define la ADA. Todos respaldan las dietas saludables y el ejercicio regular, y dicen que los niveles de glucosa sustancialmente elevados pueden llevar a la diabetes. Pero los investigadores divergen en preguntas cruciales: ¿Con qué frecuencia y qué tan rápido avanza la prediabetes a la diabetes? ¿La prediabetes en sí misma causa daño, especialmente cuando los niveles promedio de glucosa de una persona se encuentran en el extremo inferior del espectro de resultados de la prueba, según lo define la ADA?

Por un lado, están el CDC y ADA, poderosos guardianes financieros y líderes de opinión. Las revistas de ADA son las más influyentes en el campo, y las dos organizaciones financian gran parte de las investigaciones y programas nacionales sobre la prevención de la diabetes. En el otro lado están las autoridades de salud pública y atención primaria, incluyendo la OMS, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención Médica del Reino Unido, EASD y la FID. Esos grupos no usan o no enfatizan el término prediabetes, y normalmente recomiendan tratamiento solo cuando los niveles de azúcar en la sangre se acercan a los de la diabetes de verdad.

Los investigadores escépticos de la definición de ADA apuntan a una revisión comprehensiva de 2018 realizada por la Biblioteca Cochrane en Londres que incluyó 103 estudios, y mostró que la mayoría de las personas que califican como prediabéticas nunca avanzan hacia la diabetes en ninguno de los períodos estudiados. Las personas que progresan generalmente comienzan en el extremo más alto del rango del test de prediabetes de ADA. La revisión también observó que los estudios en personas etiquetadas como prediabéticas a menudo no tienen en cuenta el peso, la edad y la actividad física, lo que puede afectar la glucosa, al igual que el estrés diario, la inflamación y otros factores. Según la revisión, hasta el 59% de los pacientes con prediabetes volvieron a los valores glucémicos normales en 1 a 11 años sin tratamiento alguno.

"Los médicos deben tener cuidado al tratar la prediabetes, porque no sabemos si aportará más beneficios que daños", concluyeron los autores de Cochrane, "especialmente cuando si se hace a escala global".

Kahn agrega que incluso las personas cuyos niveles elevados de azúcar en la sangre acaban siendo diabéticos progresan lentamente. "Si se realiza una prueba de detección de diabetes cada 3 a 5 años, está bien", dice. La prediabetes en sí no aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares u otras complicaciones de la diabetes, dice el ex presidente de la ADA, Mayer Davidson, médico de la Facultad de Medicina y Ciencia de la Universidad Charles R. Drew en Los Ángeles.

Para respaldar el valor del tratamiento agresivo, ADA y CDC citan un ensayo clínico de la prediabetes muy reconocido, el Estudio de Resultados del Programa de Prevención de la Diabetes (DPPOS, por sus siglas en inglés), que comenzó en 2002 y todavía sigue recopilando datos. Patrocinado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y del

Riñón y realizado por investigadores en 25 centros de todo el país, incluyó cerca de 3.000 sujetos prediabéticos separados al azar en tres grupos. Uno recibió intervenciones intensivas de dieta y ejercicio, otro tomó metformina y un grupo de control no obtuvo ninguno de los dos. Menos personas en los grupos de tratamiento evolucionaron a diabetes en un periodo de 6 años: 5.3% por año en el grupo de estilo de vida y 6.4% para el grupo de metformina, en comparación con 7.8% en el grupo de control, informaron los científicos de DPPOS en *The Lancet* en 2009.

Los pacientes del estudio fueron seleccionados según los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa, ahora poco utilizada, cuyos resultados son inconsistentes con los de la A1c que ahora se utiliza más. En promedio, las personas estudiadas eran menos sanas que la mayoría de las personas que cumplen con la definición amplia de prediabetes de la ADA: obesidad, con niveles de glucosa en sangre cercanos a la definición de diabetes. La muestra también estaba sesgada con etnias más propensas a la diabetes. Para críticos como Yudkin, esas características del estudio plantean dudas sobre si sus resultados justifican el tratamiento de todas las personas diagnosticadas con prediabetes.

Los médicos deben tener cuidado al tratar la prediabetes porque no estamos seguros de si esto resultará en más beneficios que daños.

Biblioteca Cochrane

David Nathan, un especialista en diabetes de la Escuela de Medicina de Harvard en Boston y presidente del grupo de investigación DPPOS, explicó a *Science* que los investigadores eligieron una cohorte con riesgo relativamente alto "para poder estudiar una población manejable/de tamaño asequible durante un período de tiempo realista". Los datos, agregó, mostraron beneficios de tratamiento en todas las etnias.

Sin embargo, el 38% en el grupo de tratamiento de estilo de vida no logró mantener el régimen estricto a los 6 meses. Ese resultado fue a pesar de un costoso e intensivo apoyo médico, psicológico y de ejercicio, que los programas basados en la comunidad no pueden proporcionar. Henry Kahn (sin relación con Richard Kahn), ex médico del CDC que se retiró de trabajar con Albright en 2018 dice que el DPPOS demostró "eficacia, no diré 'efectividad', para retrasar la diabetes a través de un programa de educación muy intensivo y costoso para un grupo seleccionado". Según él, la relevancia de los hallazgos de DPPOS para el mundo real no está clara.

Richard Kahn va más allá. "Nunca se ha realizado un estudio para demostrar que una población puede perder suficiente peso y mantenerlo durante más de unos pocos años para prevenir la diabetes a largo plazo. Nunca. Ni uno solo". Gojka Roglic, médico responsable del programa de diabetes de la OMS, dice que la definición de prediabetes de la ADA aumenta considerablemente el número de personas que se dice que están en riesgo a pesar de que no hay "una intervención preventiva que haya demostrado que funciona en las personas identificadas por estos criterios".

Cefalu reconoce que "es un enfoque diferente al del mundo real. Hay muchos obstáculos adicionales: preocupaciones socioeconómicas, finanzas, adhesión, cumplimiento". Pero él y

Albright dijeron a *Science* que el DPPOS demostró que, en principio, los cambios en el estilo de vida pueden retrasar o prevenir la diabetes. "Necesitamos encontrar maneras de asegurar que estos programas puedan [ser exitosos]", dice Cefalu.

El DPPOS aún no ha informado si los cambios en el estilo de vida o la metformina redujeron las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares (complicaciones clave de la diabetes), pero esas intervenciones no han tenido impacto en la mortalidad. Las mujeres en el grupo control tuvieron más cambios microvasculares, que se observan en pequeños vasos sanguíneos, y que eventualmente pueden dañar los ojos, los riñones y los nervios, que las del grupo de cambios en el estilo de vida. Pero este efecto fue apenas estadísticamente significativo, y surgió el patrón opuesto en los hombres. "Si después de 15 años de seguimiento, la tasa de daño en los ojos, los riñones y los nervios es exactamente la misma en los tres grupos", dice Yudkin, "entonces hay 2.000 personas que reciben tratamiento sin beneficios".

Cefalu dice que, en otros estudios, los investigadores han encontrado una relación entre un nivel promedio de glucosa en la sangre dentro del rango de prediabetes de ADA y la enfermedad cardiovascular muchos años después. Pero muchos de los estudios fueron observacionales, basados en registros médicos, y tales estudios generalmente se consideran más débiles que los ensayos controlados, como el DPPOS. La mayoría de los estudios no mostraron daño a niveles estadísticamente significativos.

Cefalu y Albright citaron otro artículo, un estudio chino de larga duración de personas diagnosticadas con prediabetes que se publicó en 2014 en *The Lancet*, y que según Albright "mostró que los cambios en el estilo de vida mejoraron los resultados cardiovasculares". Después de 23 años, los investigadores del estudio encontraron menos muertes en general y menos muertes por causas cardiovasculares que en el grupo de control. Pero el estudio fue pequeño, solo 577 personas, y el beneficio fue marginalmente significativo y se observó solo en las mujeres.

Opciones de medicamentos

Mientras la disputa científica se mantiene, las compañías farmacéuticas están compitiendo para satisfacer la demanda creada por la definición de prediabetes de la ADA. El registro federal ClinicalTrials.gov enumera ensayos clínicos en humanos con más de 100 medicamentos, suplementos y otros remedios para la prediabetes, incluyendo dispositivos como las bandas gástricas. Los fabricantes de medicamentos, ADA y otros han financiado ensayos para al menos 10 clases de medicamentos.

Hasta ahora, la FDA no ha aprobado ningún medicamento o dispositivo para la prediabetes. El calendario de aprobación sigue siendo confuso porque la agencia aún tiene que definir objetivos terapéuticos claros, dice Todd Hobbs, oficial médico en EE UU para Novo Nordisk, un importante fabricante de medicamentos para la diabetes con sede en Bagsværd, Dinamarca. Se pregunta "¿Atrasa el desarrollo de prediabetes entre los pacientes que tienen glucosa normal? ... ¿Disminuye el porcentaje de personas con prediabetes que desarrollarán diabetes tipo 2 en un período de tiempo definido?". Hobbs dice que la FDA eventualmente escogerá algunos criterios. La prediabetes "ya es un tema

importante, y la epidemia de obesidad está claramente impulsando todo esto", dice. "Sin duda, sólo aumentará la atención".

Mientras tanto, los médicos pueden tratar la prediabetes con un número creciente de medicamentos prescritos fuera de la etiqueta, la mayoría aprobados para la diabetes o la obesidad. En 2007, ADA comenzó a recomendar la metformina como una opción a largo plazo, relativamente segura y barata para los pacientes con prediabetes y otros factores de riesgo para la diabetes, como la obesidad. Luego, en 2013, ADA se sumó a otros defensores de la prevención agresiva de la diabetes para incluir opciones de medicamentos más potentes y costosos.

Cefalu dice que la ADA no recomienda el uso de ningún medicamento, excepto la metformina para la prediabetes. Pero desde 2013, los estándares de atención de la ADA han incluido de manera consistente una variedad de medicamentos para la diabetes y la obesidad que, según se dice, pueden disminuir la incidencia de diabetes entre los prediabéticos. ADA insta a los médicos a considerar "el costo, los efectos secundarios y la falta de persistencia del efecto", pero no desaconseja la prescripción de medicamentos, como lo hizo en el pasado.

Algunos médicos están probando nuevas opciones de medicamentos de la lista de ADA. Por ejemplo, un estudio observacional de 2018 publicado en *The Lancet* estudió a 222 pacientes prediabéticos de una práctica médica comunitaria del sur de California que, en promedio, tenían resultados en el extremo más bajo de la escala A1c de la ADA: apenas prediabéticos. Se les dio un cóctel de dos o tres medicamentos para la diabetes. En promedio, su azúcar en la sangre disminuyó ligeramente.

Cualquier medicamento para la prediabetes probablemente tendría que tomarse durante años, tal vez toda la vida, por lo que estos beneficios modestos deben sopesarse frente a los daños potenciales del tratamiento crónico. Además, varias de las opciones de tratamiento de la prediabetes que describe ADA y otros presentan peligros graves. La pioglitazona, un medicamento para disminuir el azúcar en la sangre desarrollado por Takeda Pharmaceutical Company con sede en Tokio, que se vende con el nombre de marca Actos, lleva en su etiqueta una advertencia de "caja negra" porque uno de sus efectos secundarios es el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. El medicamento también puede aumentar el riesgo de fracturas óseas y cáncer. Exenatide (marca Bydureon de AstraZeneca, con sede en Cambridge, U.K.) reduce la glucosa en la sangre y suprime el apetito, lleva una advertencia de recuadro negro por el riesgo de cáncer de tiroides. La liraglutida (vendida como Victoza por Novo Nordisk) también contiene advertencias de efectos secundarios potencialmente letales.

Yudkin dice que el énfasis creciente en los medicamentos para la prediabetes refleja en parte un falso sentido de urgencia sobre sus riesgos para la salud. Roglic de la OMS también duda de que los beneficios para los pacientes con prediabetes de tomar un medicamento para la diabetes superen los riesgos. "Parece contraintuitivo tomar un medicamento para prevenir algo por lo que usted tomaría ese medicamento. El razonamiento es un poco retorcido".

Conflictos financieros

El impulso a los tratamientos farmacológicos para la prediabetes tiene lugar en un entorno lleno de conflictos de interés financieros. Durante años, los especialistas en ética han criticado a la ADA por su dependencia financiera de los fabricantes de medicamentos para la diabetes. En los últimos años, según ADA, ha recibido entre US\$18 millones y US\$27 millones anuales de las compañías farmacéuticas, incluyendo muchas donaciones de US\$500.000 a US\$1 millón por año. El grupo también recibe hasta US\$500.000 al año de cada una de las más de una docena de empresas en el mercado de la diabetes y la prediabetes, incluyendo los fabricantes de productos médicos y de consumo, laboratorios de análisis, compañías de seguros y minoristas de medicamentos.

El American College of Physicians recientemente revisó las pautas de tratamiento de la diabetes y la prediabetes de varias autoridades y evaluó cada una de ellas según los conflictos de interés financieros con las compañías farmacéuticas. Calificó los conflictos de ADA entre los más extremos. Un representante de ADA escribió en un correo electrónico a Science que sus patrocinadores no tienen influencia sobre "el resultado final" del trabajo de ADA.

Muchos médicos prominentes que ahora recomiendan medicamentos para la prediabetes también habrían recibido grandes pagos en años recientes de compañías cuyas ventas podrían verse afectadas por tales apoyos. Science documentó parte de esa compensación al examinar los datos de mediados de 2013 hasta 2017 en Open Payments, una base de datos federal que rastrea el dinero que los fabricantes de medicamentos o dispositivos pagan a los profesionales clínicos por consultas, pagos por actividades educativas, viajes y otros fines. La base de datos también muestra fondos canalizados a través de sus instituciones para la investigación.

Ralph DeFronzo, un endocrinólogo del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio y coautor de las pautas de tratamiento para la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE) y del Colegio Americano de Endocrinología (ACE), es uno de los investigadores más influyentes en diabetes. Sus artículos sobre el uso generalizado de medicamentos para la prediabetes, incluyendo el estudio del sur de California publicado en *The Lancet*, se han citado más de 3.000 veces. DeFronzo recibió alrededor de US\$5 millones de los fabricantes de medicamentos para la diabetes, incluyendo US\$1,3 millones en honorarios pagados directamente a él por consultorías, enseñanza y viajes. Aproximadamente la mitad del total fue para el trabajo asociado con los medicamentos que ha citado como efectivos para algunos pacientes con prediabetes, como la pioglitazona, exenatida y liraglutida. DeFronzo se negó a comentar si esas ganancias pudieran haber influido en sus puntos de vista.

Muchos médicos que escribieron los estándares de atención de ADA para la prediabetes en 2018, que recomiendan que los médicos consideren recetar esos mismos tres medicamentos, también recibieron grandes sumas de los fabricantes de medicamentos. Siete de los 14 expertos de ADA obtuvieron entre US\$41.000 y US\$6,8 millones entre mediados de 2013 y 2017 de los fabricantes de medicamentos para la diabetes o de medicamentos o dispositivos candidatos para tratar la

prediabetes. Los pagos cubrieron consultorías, viajes e investigación e incluyeron un promedio de US\$276.000 para gastos personales.

Guillermo Umpiérrez, quien trabajó en el panel de estándares de la ADA y es endocrinólogo en la Universidad de Emory en Atlanta (también fue miembro del panel de AACE-ACE), recibió la mayor cantidad durante ese período, según Open Payments: US\$6,8 millones, incluyendo aproximadamente US\$123.000 en consultorías y gastos de viajes. Alrededor de US\$5,3 millones provinieron de los fabricantes de medicamentos de las clases que ADA ahora recomienda como opciones para la prediabetes, para la investigación o consultorías. Umpiérrez le dijo a Science que planea disputar algunas cifras de Open Payments, que a veces han incluido errores, pero no dio detalles. Umpiérrez dijo que los pagos de la compañía farmacéutica no le influyeron.

La ADA dice que no considera que ningún financiamiento para investigación provisto por el fabricante de medicamentos, ni los fondos recibidos el año antes de que se redactaron las pautas o los pagos inferiores a US\$10.000 fueran conflictos de interés. Incluso según esos criterios limitados, el 41% de los que escribieron los estándares de atención durante los últimos 5 años estaban en conflicto, según ADA. El grupo puede exigir que dichos panelistas se retiren de la discusión y se abstengan de votar, pero en los últimos 2 años, ninguno lo hizo.

John Ioannidis, médico y experto en medicina basada en la evidencia de la Universidad de Stanford en Palo Alto, California, califica a la prediabetes como un ejemplo clásico de cómo las pautas clínicas de grupos como ADA pueden aumentar los costos para la sociedad, en beneficio de profesionales especializados y compañías farmacéuticas. "Usted tiene una combinación de dos fuerzas. Una es ampliar la definición de enfermedad y clasificar a más personas como enfermas o necesitadas de tratamiento. Y, segundo, respaldar directamente las intervenciones específicas con las que [los autores de las guías] tienen conflictos de interés directos", dice. "Es realmente muy preocupante".

Victor Montori, médico clínico de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota dice que la definición ampliada de prediabetes de ADA representa una ganancia financiera para los médicos, las empresas que realizan pruebas de laboratorio, las compañías farmacéuticas, los desarrolladores de dispositivos y aplicaciones (apps), las clínicas y los hospitales, dice. "Las personas que pierden son las personas que pasan de ser personas sanas a ser pacientes. Ahora tienen el papel de enfermos. Tienen que ir a

chequeos, exámenes y tratamientos", a menudo a un costo considerable.

Yuan, residente de la cirugía, congeló sus óvulos después de unos meses de tratamiento para la prediabetes. Con gran alivio, dejó de tomar metformina, lo que, según varios expertos en diabetes y fertilidad, fue un tratamiento excesivo en su situación. Pero el diagnóstico y la prescripción para la prediabetes permanecen en su registro médico, lo que podría afectar sus futuras primas de seguro. Otras personas que reciben un diagnóstico de prediabetes enfrentan mayores desafíos: por ejemplo, según un estudio reciente, Medicare reembolsa solo una pequeña fracción de los costos de su propio programa de prevención de la diabetes.

El problema del seguro es una señal de lo que sucede cuando el resultado límite de una prueba médica se "medicaliza", convirtiendo a muchas personas básicamente sanas en pacientes estresados, según los críticos de la definición de prediabetes de la ADA. "Setenta a 80% de ellos nunca van a tener diabetes, entonces se pregunta Davidson, ex presidente de ADA ¿es un estrés innecesario?".

Muchas organizaciones de salud pública creen que un enfoque principalmente clínico para la prevención de la diabetes es ineficaz. La OMS, por ejemplo, favorece las soluciones a nivel de toda la sociedad, que apuntan a abordar los impactos en la salud de la estratificación social y los fracasos de la planificación urbana. Respalda las leyes que ayudan a reducir el consumo de bebidas azucaradas y alimentos poco saludables.

Un estudio de 2011 publicado en JAMA examinó los resultados en la salud de las mujeres que vivían en condiciones estresantes, en proyectos de vivienda pública de bajos ingresos y que se habían asignado al azar a tres grupos: uno recibió un cupón para una mejor vivienda y ayuda para mudarse, otro un cupón para mudarse a cualquier área sin ayuda, y el grupo control no recibió nada. Las mujeres que recibieron la mayor asistencia de vivienda tuvieron la menor tasa de obesidad y diabetes: durante 20 años, aproximadamente el 15% se había vuelto diabética, en comparación con el 20% en el grupo de control.

"Ninguna de esas personas recibió consejos sobre cambios en el estilo de vida. Ninguna recibió consejos sobre cambios en la dieta o en sus actividades. Ninguna recibió medicamentos para la diabetes", dice Montori. La diabetes puede y debe prevenirse, dice. "Simplemente no creo que hagamos eso al transformar a cada persona sana en un paciente".

Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepresivos y su impacto en la apariencia de eficacia*(Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy)*

Erick H. Turner, Annette M. Matthews, Eftihia Linardatos et al

N Engl J Med 2008; 358:252-260, DOI: 10.1056/NEJMsa065779

Traducido por Salud y Fármacos

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa065779?utm_content=buffer40934&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer**Justificación**

La medicina basada en la evidencia es valiosa en la medida en que la base de la evidencia es completa e imparcial. La publicación selectiva de ensayos clínicos y sus resultados pueden ocasionar que las estimaciones de la efectividad del fármaco sean poco realistas y afectar la relación aparente riesgo-beneficio.

Métodos

Obtuvimos las revisiones de la FDA de los estudios de 12 agentes antidepresivos con 12.564 pacientes. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar las publicaciones correspondientes. Para los ensayos que se reportaron en la literatura, comparamos los resultados publicados con los resultados de la FDA. También comparamos el tamaño del efecto según los informes publicados con el tamaño del efecto calculado a partir de todo el conjunto de datos de la FDA.

Resultados

Entre los 74 ensayos registrados por la FDA, el 31%, que incluyeron a 3.449 participantes, no se publicaron. La decisión de publicar los ensayos y de cómo publicarlos se asoció con el resultado del ensayo. Se publicaron un total de 37 estudios que

según la FDA aportaban resultados positivos; no se publicó 1 ensayo que según la FDA era positivo. Los ensayos que la FDA consideró que aportaban resultados negativos o cuestionables, con 3 excepciones, no fueron publicados (22 ensayos) o se publicaron de manera que, en nuestra opinión, aparentaron tener un resultado positivo (11 ensayos). Según la literatura publicada, parece que el 94% de los ensayos realizados fueron positivos. En cambio, el análisis de la FDA mostró que el 51% fueron positivos. Otros metaanálisis separados de los datos de la FDA y de las revistas mostraron que el aumento en el tamaño del efecto varió de 11 a 69% para medicamentos individuales y en general fue del 32%.

Conclusiones

No podemos determinar si el sesgo observado es el resultado de que los autores y los patrocinadores no sometieron los manuscritos a ninguna revista para su publicación, o de las decisiones de los editores y los revisores de no publicarlos, o una combinación. La información selectiva de los resultados de los ensayos clínicos puede tener consecuencias adversas para los investigadores, los participantes en los experimentos, los profesionales de la salud y los pacientes.

Clínica en Florida engaña descaradamente a pacientes acerca de un “tratamiento” contra el cáncer *(Florida clinic brazenly deceives patients about a cancer “treatment”)**Worst Pills Best Pills Newsletter*, enero de 2019

Traducido por William Louth

Hoy en día, se supone que la medicina debe ser basada en evidencia, lo que significa que las recomendaciones de tratamiento deben estar basadas en datos actualizados y confiables, derivados de investigaciones clínicas bien diseñadas. Sin embargo, con demasiada frecuencia, médicos charlatanes engañan a los pacientes promoviendo tratamientos “milagrosos” para los cuales no existe evidencia de su seguridad o de su efectividad.

Recientemente expusimos el caso de una clínica que llevó el engaño de los pacientes a un nuevo nivel, falsificaron referencias bibliográficas científicas para promover un fármaco cardiotoxico, ahora ilegal, llamado cloruro de cesio para el tratamiento del cáncer [1]. Utopia Wellness—localizada en las afueras de Tampa, FL—promovía en su sitio web el uso intravenoso de cloruro de cesio como un tratamiento alternativo para el cáncer, refiriéndose al fármaco como “seguro” [2] a pesar de que científicos de la FDA encontraron que puede causar alteraciones fatales del ritmo cardíaco y provocar muerte súbita. El cloruro de sodio por vía intravenosa no es un fármaco aprobado por la FDA y solamente ha estado disponible en farmacias donde se elaboran productos magistrales (droguerías).

El sitio web de Utopia Wellness también afirmó que, “tal y como se ha evidenciado en numerosos estudios citados a continuación,

esta poderosa... terapia ha tenido asombrosos resultados en ciertos tipos de cáncer” [3]. Pero no existe evidencia de ningún ensayo clínico bien diseñado que respalde esta afirmación. Además, 30 referencias bibliográficas de artículos científicos que aparecen en el sitio web como supuesta evidencia de esta afirmación fueron claramente falsificadas deliberadamente. Específicamente, todos los artículos referenciados son acerca de los usos médicos del ozono, pero la palabra “ozono” en el título de cada cita bibliográfica fue reemplazada con las palabras “cloruro de cesio”. Estos artículos no tienen nada que ver con el cloruro de cesio.

Es importante señalar que, en julio, la FDA adoptó acciones reguladoras [4] prohibiendo el uso del cloruro de cesio en composiciones farmacéuticas, porque científicos de la agencia determinaron hace más de dos años que el producto químico “no es seguro para el uso humano” y no ha demostrado ser efectivo “para la prevención o el tratamiento de ningún tipo de cáncer” [5]. Como resultado, el cloruro de cesio ya no puede ser utilizado legalmente en composiciones farmacéuticas.

El 9 de octubre hicimos un llamado a la Comisión Federal de Comercio para que investigara las prácticas publicitarias de Utopia Wellness e instamos a la agencia a exigir que la clínica cesara la promoción del cloruro de cesio de manera engañosa [6].

También le pedimos a la FDA, en julio, que examinara el uso de cloruro de cesio en la clínica y que tomara las medidas necesarias si la agencia determinaba que la clínica continuaba formulando cloruro de cesio después de que la prohibición de su uso en composiciones farmacéuticas hubiera entrado en vigor [7].

La falsificación deliberada de referencias a artículos científicos en el sitio web de Utopia Wellness representó un intento descarado de engañar a pacientes de cáncer vulnerables para que creyeran que el cloruro de cesio es seguro y efectivo para tratar el cáncer. Los reguladores federales deben asegurarse de que Utopia Wellness encare severas consecuencias por promover dicha charlatanería y por poner en riesgo las vidas de los pacientes.

Referencias

1. Public Citizen. Florida medical center fabricated study citations to make illegal, life-threatening cancer treatment appear safe and effective. October 9, 2018. [https://www.citizen.org/media/press-](https://www.citizen.org/media/press-releases/florida-medical-center-fabricated-study-citations-make-illegal-life-threatening)

2. Utopia Wellness. Cesium chloride. <https://utopiawellness.com/cesium-chloride-for-cancer-2/>. Accessed November 5, 2018.
3. *Ibid.*
4. Food and Drug Administration. FDA alerts health care professionals of significant safety risks associated with cesium chloride. July 23, 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm614211.htm>. Accessed November 5, 2018.
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document, Pharmacy Compounding Advisory Committee (PCAC) meeting. FDA. June 23, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PharmacyCompoundingAdvisoryCommittee/UCM505041.pdf>. Accessed November 5, 2018. PDF page 70.
6. Public Citizen. Letter to the Federal Trade Commission. <https://www.citizen.org/sites/default/files/2448.pdf>. Accessed November 5, 2018.
7. Public Citizen. Letter to the Food and Drug Administration. <https://www.citizen.org/sites/default/files/2449.pdf>. Accessed November 5, 2018.

Los metaanálisis deberían haber acabado con los debates científicos. Con frecuencia, solo han aumentado las controversias (*Meta-analyses were supposed to end scientific debates. Often, they only cause more controversy*)

Jop de Vrieze

Science Magazine, 18 de septiembre de 2018

<https://www.sciencemag.org/news/2018/09/meta-analyses-were-supposed-end-scientific-debates-often-they-only-cause-more>

Traducido por Salud y Fármacos

El término metaanálisis fue acuñado en 1976 por el estadístico Gene Glass de la Universidad de Colorado en Boulder, quien lo describió como "un análisis de análisis". Glass, que trabajaba en psicología de la educación, se había sometido a un tratamiento psicoanalítico y pensó que era muy bueno; se sentía molesto con los críticos del psicoanálisis, entre ellos Hans Eysenck, un famoso psicólogo del King's College de Londres, quien según Glass escogía estudios selectivamente para demostrar que el psicoanálisis no era efectivo, mientras que la terapia conductual sí lo era.

En ese momento, la mayoría de las revisiones de literatura tenían un enfoque narrativo; un científico prominente guiaría al lector a través de su selección de estudios disponibles y al final se sacaban conclusiones. Glass introdujo el concepto de una revisión sistemática, en la que se analiza la literatura utilizando criterios predefinidos de búsqueda y selección. Los trabajos que no cumplan con esos criterios no se incluyen; y de los incluidos se extraen los datos clave. Si el proceso produce suficientes datos cuantitativos razonablemente similares, el revisor puede hacer el metaanálisis real, un análisis combinado en el que se ponderan los tamaños del efecto de los estudios.

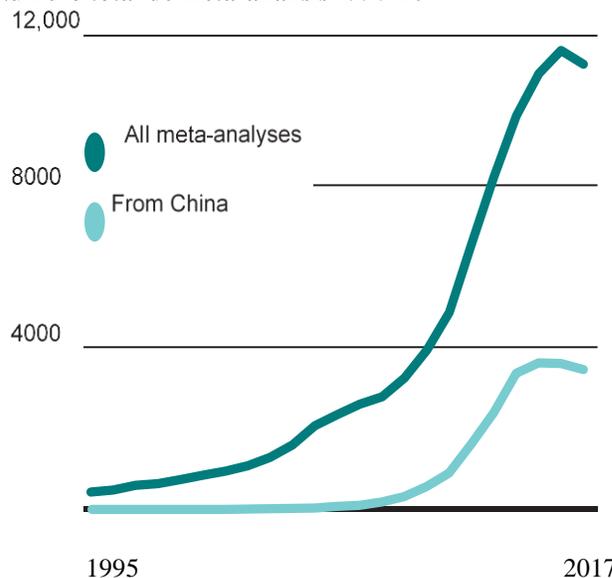
Ávido de respuestas

Prácticamente desconocidos hasta la década de 1990, los metaanálisis son cada vez más populares. El año pasado se publicaron más de 11.000, un tercio de ellos por autores de China.

Cuando Glass hizo esto para los estudios de psicoanálisis, el resultado confirmó su experiencia personal: es eficaz. "Todos los terapeutas del comportamiento estaban indignados y todos los freudianos dijeron que siempre lo habían sabido", dice Glass, ahora con 77 años y jubilado. Eysenck no estaba impresionado;

llamó a los metaanálisis "un ejercicio de mega tontería" y "un abuso de la integración de la investigación" [1].

Número total de meta-análisis 1995-2017



Sin embargo, a lo largo de las décadas, el tándem de la revisión sistemática y el metaanálisis se ha aceptado ampliamente como una forma estandarizada y menos sesgada de sopesar la evidencia; ahora sirven para elaborar miles de pautas de tratamiento y políticas sociales. Gran parte del respeto que tienen se debe al trabajo de Cochrane, una organización multinacional con sede en Londres que realiza revisiones sistemáticas de las intervenciones de atención médica y pruebas de diagnóstico, que se publican en la Biblioteca Cochrane. (Cochrane se vio envuelto en una crisis cuando su Junta de Gobierno votó para expulsar a

Peter Gøtzsche, un miembro prominente). La Colaboración Campbell, con sede en Oslo, produce revisiones similares para las ciencias sociales. Ambos grupos siguen protocolos estrictos e intentan reunir expertos del tema en estudio, por ejemplo, cardiólogos cuando el metaanálisis se trata de un producto para el corazón, siempre acompañados de expertos en metodología.

Hoy en día, los metaanálisis son una industria en crecimiento. Su número ha aumentado de menos de 1000 en el año 2000 a unos 11.000 el año pasado. El aumento fue más pronunciado en China, que ahora representa aproximadamente un tercio de todos los metaanálisis. El investigador John Ioannidis, de la Universidad de Stanford en Palo Alto, California, ha sugerido que los metaanálisis podrían ser tan populares porque se pueden hacer con poco o ningún dinero, se pueden publicar en revistas de alto impacto y se citan con frecuencia [2].

Sin embargo, son menos fidedignas de lo que aparentan, en parte debido a lo que los metodólogos denominan "los muchos grados de libertad del investigador". "Los científicos tienen que tomar varias decisiones y determinaciones que influyen en el resultado de un metaanálisis", dice Jos Kleijnen, fundador de la empresa Kleijnen Systematic Reviews en Escrick, Reino Unido. Por ejemplo, pueden incluir o excluir ciertos tipos de estudios, limitar el período de tiempo, incluir solo publicaciones en inglés o artículos revisados por pares, y aplicar criterios de calidad estrictos o menos precisos. "Todas estas decisiones tienen un cierto grado de subjetividad", dice Kleijnen. "Cualquiera que quiera manipular los resultados tiene infinitas posibilidades de hacerlo".

Su compañía analizó 7.212 revisiones sistemáticas y concluyó que, excluyendo las revisiones Cochrane, solo el 27% de los metaanálisis tenían un "bajo riesgo de sesgo". Entre las revisiones Cochrane, el 87% tenían un bajo riesgo de sesgo.

Un buen metaanálisis comienza con criterios claros para la inclusión y exclusión de los estudios, dice el estadístico Robbie van Aert, un investigador que está haciendo su postdoctorado en la Universidad de Tilburg en Holanda. "Si lo hace después de haber recopilado los estudios, puede obtener casi cualquier resultado que desee". Pero según Van Aert el sesgo puede ocurrir incluso cuando los criterios de inclusión se eligen de antemano; porque los expertos conocen la literatura relevante en un campo y pueden ajustar los criterios de manera consciente o inconsciente para incluir los estudios que les gustan o excluir aquellos de los que desconfían.

El dinero es una fuente potencial de sesgo. Puede que no afecte los resultados reales de los autores, pero parece afectar su entusiasmo cuando sacan sus conclusiones. En 2006, por ejemplo, el Nordic Cochrane Center en Copenhague comparó los metaanálisis sobre la eficacia de los medicamentos de Cochrane, que nunca reciben financiamiento de la industria, con los producidos por otros grupos. Encontró que siete revisiones financiadas por la industria concluían con una recomendación sin reservas del medicamento; y ninguno de los análisis de los mismos fármacos realizados por Cochrane lo hizo [3].

Las revisiones sistemáticas financiadas por la industria también tendieron a ser menos transparentes. Ioannidis descubrió en una revisión de 2016 que los metaanálisis sobre la eficacia de los

antidepresivos patrocinados por la industria casi nunca incluían en sus resúmenes los problemas de los medicamentos [4]. "Este es un claro ejemplo de un área donde los metaanálisis están emergiendo como una poderosa herramienta de marketing", escribió.

Incluso cuando un estudio no está financiado por la industria, los revisores individuales pueden tener conflictos de interés. Las políticas de Cochrane a veces permiten que los investigadores que tienen vínculos financieros con una compañía, como subvenciones, honorarios, o acciones, participen en un metaanálisis de los productos de esa compañía, siempre que la mayoría de los autores de la revisión y el autor principal no tengan dichos conflictos. Las políticas de la mayoría de las revistas para prevenir conflictos de intereses financieros son incluso menos estrictas.

Y a la propia Cochrane ha sido acusada de sesgo. Los críticos dicen que algunos revisores tienen una actitud anti-industria que resulta en evaluaciones excesivamente negativas de medicamentos y vacunas. En una revisión de 2017 sobre el efecto de una nueva generación de medicamentos antivirales contra la hepatitis C, por ejemplo, los autores concluyeron que los medicamentos curaban a los pacientes del virus, pero llamaron a esto un "resultado indirecto"; dijeron que no había evidencia de que los medicamentos alargaran la vida [5].

Los resultados se divulgaron ampliamente, pero algunos clínicos estaban indignados. Los autores dijeron que los estudios tendrían que durar muchos años para mostrar un efecto sobre la supervivencia, y que los ensayos anteriores con medicamentos más antiguos habían demostrado claramente que los pacientes que eliminan el virus viven más tiempo. "Desde mi punto de vista, han sido demasiado estrictos y han exagerado sus conclusiones", dice Andrew Hill, de la Universidad de Liverpool en Reino Unido. "Debido a este informe, los pacientes con hepatitis C podrían no haber accedido a una terapia que salva vidas", escribió en el *British Medical Journal* un grupo llamado The Hepatitis C Coalition [6].

Incluso cuando no hay dinero en juego, los investigadores pueden estar interesados en el resultado de un metaanálisis, por ejemplo, porque pueden esperar confirmar lo que sus propios estudios mostraron anteriormente o porque han respaldado ciertas políticas.

Analice, por ejemplo, la controversia en torno a si en la "lucha contra las lombrices" las campañas masivas de desparasitación de los niños en los países en desarrollo son clínicamente efectivas. Docenas de países endémicos han organizado campañas de desparasitación masiva por recomendación de la OMS. Pero en 2015, un equipo dirigido por David Taylor-Robinson de la Universidad de Liverpool concluyó en una revisión actualizada Cochrane que la desparasitación masiva no mejora el estado nutricional promedio, ni el rendimiento escolar, ni la supervivencia de los niños; tildaron a la creencia en sus impactos positivos de "delirante". Un año más tarde, un equipo del economista Edward Miguel de la Universidad de California, Berkeley, publicó un metaanálisis que mostró claros beneficios [7]. Para Miguel, quien dice que el estudio de Liverpool observó cosas equivocadas y carecía de poder estadístico, había más en juego que la salud pública: había dirigido varios ensayos de

desparasitación masiva y se había convertido en un firme defensor de la política de la OMS.

El psicólogo James Coyne, del University Medical Center Groningen de Holanda, dice que los científicos no deberían participar en los metaanálisis que incluyen su propio trabajo; ha criticado duramente a Cochrane por no tomarse los "conflictos de interés intelectuales" lo suficientemente en serio. "Los metaanálisis se han convertido en una herramienta para académicos con intereses creados", dice.

Miguel dice que sus propios estudios no deberían descalificarlo. "Deberíamos juzgar el análisis en función de la calidad y debatir

en términos científicos", dice. Pero el editor jefe de la Biblioteca Cochrane, David Tovey, reconoce el problema. Cochrane no prohíbe a los científicos participar en los metaanálisis que incluyen sus propios trabajos, pero no pueden participar en la evaluación de sus ensayos, lo que a veces significa que tienen que abandonar temporalmente la sala, y se debe reconocer el conflicto en el artículo de revisión. "Reconocemos que esto en sí mismo es insuficiente", dice Tovey. "Vamos a presentar una propuesta más completa. Pero tengo que decir que es un gran desafío". Encontrar a los autores adecuados para un metaanálisis es difícil cuando se excluye a las personas con más experiencia en un área, explica.

Cuando los metaanálisis aportan resultados opuestos: el caso de la respuesta placebo

Algunos estudios sugieren que, en ensayos recientes de antidepresivos, un número creciente de pacientes mejoran con solo tomar un placebo, lo que dificulta saber si el medicamento que se está probando es eficaz. Dos metaanálisis clave sobre el tema utilizaron diferentes enfoques y llegaron a conclusiones opuestas.

	FURUKAWA ET AL., LANCET PSYCHIATRY, 2016	KHAN ET AL., WORLD PSYCHIATRY, 2017
Number of studies included	 252	 85
Type of studies	Every published and unpublished randomized clinical trial done between 1978 and 2015 that the team was able to collect	Only studies reported in Food and Drug Administration reviews, for drugs approved between 1987 and 2013
Number of patients on placebo		 = 2000 patients
Outcome measure	Proportion of patients who had a 50% or greater reduction of symptoms	Average decrease of symptoms, expressed as a percentage
Statistical method	Metaregression	Linear regression
Key finding	Placebo response stable since 1991; on average, 36% of patients on placebo were cured.	Average placebo response has increased by 6.4 percentage points since 2000.

J. YOU/SCIENCE

Al igual que otros científicos que realizan metaanálisis, Ferguson y Kilburn han utilizado varios métodos estadísticos para medir el sesgo de publicación y corregirlo. En uno de los casos, graficaron los resultados de todos los estudios en función de su tamaño de muestra. Sin el sesgo de publicación, los resultados se habrían distribuido simétricamente, y el gráfico se vería como un embudo invertido, centrado en la media. Pero no fue así; el gráfico era asimétrico. Para corregir este sesgo, esencialmente agregaron un estudio "faltante" (y supuestamente no publicado) para cada estudio que carecía de una contraparte en el otro lado de la media. Con esa y otras correcciones, se evaporó la evidencia de que los juegos y las películas vuelven a las personas más agresivas, concluyeron en su metanálisis de 2009.

Bushman y Anderson utilizaron un acercamiento diferente: intentaron encontrar todos los estudios no publicados, principalmente preguntando a los autores de los estudios publicados si no habían publicado otros y verificando si las tesis doctorales incluían capítulos no publicadas en revistas científicas. Después incluyeron lo que habían recogido en su metaanálisis. Aplicaron un método estadístico para mostrar que los resultados de los estudios se distribuían de manera uniforme

alrededor de la media, lo que les aseguró que habían superado el sesgo de publicación. El vínculo aparente entre los videojuegos y la agresión persistió.

n resultados deseables y de "sobrestimar y sobre publicitar" el efecto, lo que Bushman y Anderson dijeron que era "una señal de alarma". Muchos otros científicos intervinieron, al igual que los entusiastas de los juegos y los opositores. Ambas partes también llevaron sus resultados a espacios no científicos. El año pasado, Ferguson publicó un libro titulado "Combate moral: por qué la guerra contra los videojuegos violentos está mal [Moral Combat: Why the War on Violent Video Games Is Wrong]". (El título era de un videojuego: Mortal Kombat). Bushman era miembro del comité del presidente Barack Obama sobre la violencia con armas de fuego, testificó ante el Congreso de EE UU sobre el tema de la violencia juvenil y fue entrevistado frecuentemente en la televisión.

Las cosas se complicaron aún más después de que un tercer investigador se uniera a la refriega en 2016: Joseph Hilgard, psicólogo de la Universidad Estatal de Illinois en Normal. Hilgard, quien estudia los aspectos patológicos de los juegos,

incluida la adicción, dice: "Tenía curiosidad: ¿Me persuadiría más uno que otro? Así que traté de encontrar la respuesta mezclando los datos". (Las preguntas que formuló sobre otro artículo en 2017 provocó a una de las tres retractaciones de artículos de Bushman).

Con dos colegas, Hilgard reexaminó el metaanálisis de Bushman en 2010, aplicando varias técnicas estadísticas novedosas para corregir el sesgo de publicación, incluyendo una desarrollada por Van Aert. En base a esos resultados, concluyeron en un artículo publicado en *Psychological Bulletin* de 2017 [8] que Bushman y Anderson no habían logrado recopilar todos los estudios no publicados, y que el sesgo de publicación todavía desempeñaba un papel. Después de corregir ese sesgo, la relación entre los juegos violentos y la agresión resultó ser "muy pequeña", dijeron. Bushman y Anderson rechazan el análisis de Hilgard [9] y respaldan los resultados de su metaanálisis.

Las muchas batallas han enfrentado a Glass, el inventor del metaanálisis. "He llegado a pensar en los metaanálisis como una herramienta para convencer a los indecisos", dice. "Para darles algo útil". La psicóloga Hannah Rothstein de Baruch College en la ciudad de Nueva York, una consultora de metaanálisis que colaboró con Bushman en la producción del metaanálisis de 2010, dice que no ha perdido la fe en el método, pero que ha cambiado sus expectativas. "Solíamos hacer los metaanálisis de la forma más objetiva posible. Ahora, tratamos de hacerlos lo más transparentes posible", dice ella.

"Cualquier persona que no esté de acuerdo con una determinada decisión tendrá que poder rehacerla y ver si eso influye en los resultados".

Ioannidis está de acuerdo. Los protocolos de revisión sistemática deberían publicarse por adelantado, dice; cada paso analítico y cada toma de decisiones deben ser informadas. "Si se hace esto, uno puede ver exactamente los grados de libertad que pueden ocasionar el sesgo, y tener eso en cuenta para juzgar la credibilidad de los resultados". En casos controvertidos, agrega, los investigadores rivales deberían hacer juntos un metaanálisis. O incluso mejor, podrían olvidarse de los muchos estudios ya publicados y hacer nuevos estudios, utilizando protocolos estandarizados, y luego realizar un metaanálisis de los resultados, utilizando una metodología acordada y publicada de antemano.

Ese enfoque se adoptó para resolver un debate de larga data sobre si el autocontrol puede agotarse, al igual que los músculos. Investigadores de 23 laboratorios de todo el mundo realizaron el mismo experimento estandarizado y un metaanálisis. Publicado en 2016 [10], mostró que el efecto es cercano a cero, un resultado ahora ampliamente aceptado.

Eso es exactamente lo que Hilgard aboga para resolver el debate sobre la violencia y la agresión en los medios. "No podemos soportar la idea de otro estancamiento de 30 años", escribió. Rothstein no confía en que esto termine con la controversia, pero al menos haría avanzar la discusión, dice ella. "Aunque no sé si Ferguson y Bushman podrán permanecer juntos en una habitación sin matarse unos a otros".

Science Fund for Investigative Reporting apoyó este estudio.

Jop de Vrieze es un periodista científico que reside en Ámsterdam.

Referencias

1. Eysenck, H. J. (1978). An exercise in mega-silliness. *American Psychologist*, 33(5), 517. <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.33.5.517.a>
2. Ioannidis, J. P. (2016), The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *The Milbank Quarterly*, 94: 485-514. doi:10.1111/1468-0009.12210
3. Jørgensen Anders W, Hilden Jørgen, Gøtzsche Peter C. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review *BMJ* 2006; 333 :782
4. Ebrahim S, Bance S, Athale A, Malachowski C, Ioannidis JP. Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. *J Clin Epidemiol*. 2016 Feb;70:155-63. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.08.021. Epub 2015 Sep 21.
5. Jakobsen JC, Nielsen E, Feinberg J, Katakam KKumar, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss K, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg S, Liu J, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3
6. Hawkes Nigel. Are new hepatitis C drugs all they're cracked up to be? *BMJ* 2017; 357 :j2961
7. Croke K, Hicks JH, Hsu E, Kremer M, Miguel E. Does Mass Deworming Affect Child Nutrition? Meta-Analysis, Cost-Effectiveness, and Statistical Power. *Policy Research Working Papers*. December 2016
8. Hilgard, J., Engelhardt, C. R., & Rouder, J. N. (2017). Overstated evidence for short-term effects of violent games on affect and behavior: A reanalysis of Anderson et al. (2010). *Psychological Bulletin*, 143(7), 757-774. <http://dx.doi.org/10.1037/bul0000074>
9. Kepes, S., Bushman, B. J., & Anderson, C. A. (2017). Violent video game effects remain a societal concern: Reply to Hilgard, Engelhardt, and Rouder (2017). *Psychological Bulletin*, 143(7), 775-782. <http://dx.doi.org/10.1037/bul0000112>
10. Hagger, M. S., Chatzisarantis, N. L. D., Alberts, H., Anggono, C. O., Batailler, C., Birt, A. R., . . . Zwiener, M. (2016). A multilab preregistered replication of the ego-depletion effect. *Perspectives on Psychological Science*, 11, 546-573.

Metaanálisis: 5 cosas que hay que saber

Christopher Labos

Medscape en español, 15 de noviembre de 2018

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903386?nlid=125995_4165&src=WNL_esmdpls_181121_mscpedit_peds&uac=276446CZ&impID=1809453&faf=1#vp_3

En contra de la creencia predominante, los buenos metaanálisis no son rápidos ni fáciles. Para hacerlo correctamente, un metaanálisis precisa una preparación meticulosa y una evaluación exhaustiva y detallada de la bibliografía médica. En las últimas décadas se ha disparado el número de revisiones sistemáticas y de metaanálisis publicados, con un incremento superior a 2.000%. Por desgracia, el incremento de su popularidad se ha acompañado de un descenso global de la calidad y, en algunos casos, de un fraude absoluto.

No obstante, es más preocupante que la multitud de metaanálisis publicados se contradigan a menudo entre sí y generen confusión, en vez de aclarar la base de evidencia científica

existente. Aunque, por lo general, los metaanálisis se consideran más fiables que los estudios aleatorizados en la graduación de la evidencia científica, es importante reconocer que solo pueden ser tan fiables como las técnicas empleadas. Un conocimiento más apropiado de estas técnicas puede ayudar a los profesionales que consultan la bibliografía médica a juzgar qué metaanálisis son válidos y cuáles es mejor ignorar.

El resto del artículo se puede acceder sin pago en el enlace https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903386?nlid=125995_4165&src=WNL_esmdpls_181121_mscpedit_peds&uac=276446CZ&impID=1809453&faf=1#vp_3

Relación médico-industria y los conflictos de intereses: aspectos históricos y normativos, impactos negativos y propuestas

Genta-Mesa G, Flórez ID

Iatreia. Marzo 2019 DOI. 10.17533/ udea.iatreia.16.

<https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/333905>

El presente artículo revisa de manera narrativa y general la relación entre los médicos y la industria (RMI); se incluye a la industria farmacéutica, de dispositivos, de suplementos y los conflictos de intereses que surgen de dicha relación. Se aborda el tema mediante algunas definiciones y un breve recuento histórico de cómo la RMI se ha convertido en un problema importante en el ejercicio médico y los sistemas de salud.

El artículo expone los diversos roles dentro de los escenarios más comunes en los que ocurre la RMI: en la investigación biomédica, las guías de práctica clínica, la educación médica continua, la visita médica, los líderes de opinión, así como en la interacción directa, la exposición indirecta y la que denominamos exposición temprana. Se mencionan, posteriormente, algunas técnicas que utiliza la industria para modificar los hábitos de prescripción basadas en elementos de psicología social, así como el papel que ejercen los obsequios y otras estrategias de mercadeo.

Se revisó la literatura que muestra el impacto y el efecto que estas técnicas tienen en el ejercicio médico. Finalmente, se plantean algunas propuestas que se han desarrollado desde la normatividad y recomendaciones para afrontar el problema que podrían contribuir a mitigar los efectos negativos de una RMI muy estrecha. Estas propuestas son prohibir el contacto de los estudiantes con la industria, la inclusión del tema de conflictos de intereses (CI) en los currículos de medicina, financiación alternativa de la educación continua, declaración de conflictos como norma, campañas de concientización, uso de evidencia sintetizada y analizada transparente e independientemente, entre otras.

Puede leer el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones**Un delator de la Universidad de Duke recibe \$33,75 millones en un acuerdo extrajudicial por un fraude** (*Duke whistleblower gets more than \$33 million in research fraud settlement*)

Bill Chappell

National Public Radio (NPR), 25 de marzo de 2019

<https://www.npr.org/2019/03/25/706604033/duke-whistleblower-gets-more-than-33-million-in-research-fraud-settlement>

Traducido por Salud y Fármacos

La Universidad de Duke paga US\$112,5 millones para resolver las alegaciones de que violó la Ley de Reclamaciones Falsas al presentar datos de investigación falsificados para ganar o conservar subvenciones federales.

El acuerdo también aportará un pago de US\$33.750.000 a Joseph Thomas, el informante que delató el fraude cuando trabajaba para Duke.

Thomas, un ex analista del laboratorio de Duke, demandó a la universidad en nombre del gobierno federal, diciendo que un investigador de Duke falsificó datos para ayudar a la universidad a obtener grandes subvenciones de dos agencias federales, los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health NIH) y la Agencia de Protección Ambiental.

Las docenas de subvenciones recibidas eran para estudiar la función pulmonar de los ratones. El Departamento de Justicia

dice que la demanda de Thomas alegó que "entre 2006 y 2018, Duke presentó a sabiendas e hizo que se presentaran" facturas de pagos a agencias federales, que sin saberlo estaban otorgando subvenciones a cambio de datos de investigación falsos. Añade que, si bien el acuerdo resuelve el caso judicial, no quiere decir que se haya establecido que la Universidad de Duke es responsable.

La universidad dice que "descubrió la posible mala conducta en la investigación en 2013, cuando se despidió al técnico [de investigación] por malversar dinero de la universidad".

En una declaración a National Public Radio (NPR), los abogados de Thomas dicen que lo que motivó su demanda fue el alcance del fraude, así como su preocupación de que la universidad no fuera lo suficientemente transparente, después de que "la administración y los investigadores de Duke se enfrentaran a la realidad de que datos recabados durante siete años eran falsos o poco fiables".

Hablando sobre los estándares éticos de la universidad en una declaración sobre el caso, el presidente de Duke, Vincent E. Price, dijo que prácticamente todos los investigadores de la escuela tienen interés en cumplirlos.

"Cuando los individuos no respetan esos estándares", agregó, "y los que tienen conocimiento de posibles errores no los informan, como sucedió en este caso, debemos aceptar la responsabilidad, reconocer que nuestros procesos de identificación y prevención de conductas indebidas no funcionaron, y tomar medidas para mejorar".

En una carta a la comunidad universitaria, Price dijo: "Este es un momento difícil para Duke. Al citar el "impacto devastador del fraude en la investigación", también dijo que la Universidad había dado numerosos pasos para proteger la integridad científica, mejorar la capacitación y la investigación con datos de archivo.

Debido a que Thomas presentó la demanda original en virtud de las disposiciones de la Ley de Reclamaciones Falsas 'qui tam' o de denunciantes, podía recibir parte del dinero recuperado de la Universidad. Por presentar y hacer el seguimiento del caso en nombre del gobierno de EE UU, ahora recibirá US\$33.750.000, dijo el Departamento de Justicia.

Los abogados de Thomas dicen que siguió con el caso después de que el gobierno optó por no iniciar su propia investigación después de que él hiciera sus denuncias y presentara la demanda.

"En muchos casos meritorios, el gobierno decide 'intervenir' en esa etapa del proceso, básicamente asumiendo el liderazgo del caso", dijeron los abogados de Thomas. "Pero aquí, eso nunca sucedió. Esto dejó al Sr. Thomas y a sus abogados en una situación peligrosa al enfrentarse con una institución académica venerada y con enormes recursos".

Los abogados de Thomas, de los bufetes de abogados Gentry Locke; Healy Hafemann Magee y Thomas; y Brooks Pierce, dijeron que por sus declaraciones, Joseph Thomas se vio "vilipendiado y sufrió situaciones personales muy difíciles, ya que estuvo sin trabajo por más de un año".

Thomas estaba trabajando como analista de investigación de laboratorio para Duke University Health Systems cuando, según su demanda, se enteró de que un investigador de la división pulmonar había violado la Ley de Reclamaciones Falsas, estafando al gobierno millones de dólares.

En una demanda sellada que se presentó en 2013, Thomas y sus abogados dijeron que, como ex coordinador de investigación clínica de la división pulmonar, Erin Potts-Kant debía certificar la validez del trabajo de la división y garantizar el cumplimiento de los requisitos gubernamentales. En cambio, la demanda declaró: "Potts-Kant se involucró en un fraude de investigación sistemático y casi universal", incluso, en algunos casos, se inventaba directamente los datos" en lugar de realizar los experimentos".

La demanda también acusó a los supervisores de Potts-Kant de ignorar las señales de posible fraude o mala conducta.

El caso también ha tenido repercusiones más amplias en el mundo académico, porque según la demanda, la investigación supuestamente falsificada se utilizó para algo más que cumplir con las pautas federales. También ayudó a Potts-Kant a publicar 38 artículos en revistas académicas con colegas investigadores de Duke, que, a su vez, cuando se presentó la demanda en 2013 habían sido citados en 417 artículos.

Como señala el sitio web Retraction Watch, ha habido 17 retracciones de artículos científicos relacionados con el trabajo de Potts-Kant.

El caso de Thomas contra Duke en nombre del gobierno de EE UU se resolvió provisionalmente en noviembre pasado. Pero el Departamento de Justicia tardó en aprobar el acuerdo, según documentos judiciales.

La historia de la litigación de este caso incluye cerca de 300 mociones, órdenes y otros documentos judiciales.

"Sentimos nuestro retraso": PLOS ONE retira dos artículos
 ("We regret our delay: "PLOS ONE retracts two papers")

Retraction Watch, 16 de enero de 2019

<https://retractionwatch.com/2019/01/16/we-regret-our-delay-plos-one-retracts-two-papers/>

Traducido por Salud y Fármacos

PLOS ONE ha retirado dos artículos por problemas con las imágenes, que por lo que sabemos, se dieron a conocer a la revista hace más de cuatro años.

El primer artículo era de un grupo de investigadores de cáncer en China, y resulta que tiene errores más graves que unas pocas figuras dudosas. El segundo también es sobre investigación de cáncer.

Consultado sobre el retraso, PLOS ONE dijo a Retraction Watch:

Los casos que involucran inquietudes sobre la integridad de un documento que se ha publicado son complejos y requieren un manejo cuidadoso;

investigamos todas las inquietudes de manera integral, según las recomendaciones del Comité de Ética de Publicaciones (COPE). Dependiendo de las inquietudes planteadas y el tiempo transcurrido desde la publicación del artículo, el seguimiento puede llevar mucho tiempo debido, por ejemplo, a la necesidad potencial de recuperar datos de archivos de laboratorio y consultar a expertos.

En estos dos casos, se nos notificaron las inquietudes en 2014-2015. Lamentamos nuestro retraso en solucionarlos y tomar medidas con los artículos publicados. PLOS ONE reconoce la importancia de corregir el documento lo más rápidamente posible, una vez se han planteado y validado las inquietudes, pero desafortunadamente nuestro seguimiento en esos casos se retrasó debido a la escasez de personal en ese momento. Desde entonces, hemos realizado varios cambios para mejorar la eficiencia con la que resolvemos los casos, incluyendo la constitución a principios de 2018 de un equipo editorial de ética en las publicaciones de la revista y un aumento significativo de nuestros recursos disponibles.

De hecho, la revista nos informó el año pasado de la creación del equipo de ética de publicaciones, que forma parte de una pequeña pero creciente tendencia en varias revistas.

El documento de China, “La proteína 4 de unión a fosfatidiletanolamina humana promovió la radioresistencia del cáncer rectal humano mediante la activación de Akt de manera dependiente de ROS (*Human phosphatidylethanolamine-binding protein 4 promoted the radioresistance of human rectal cancer by activating Akt in an ROS-dependent way*)”, fue publicado en 2014 por los autores del Tercer Hospital Popular de Hangzhou y ha sido citado cinco veces, según la Web of Science de Clarivate Analytics.

Según los autores:

En este estudio, examinamos el estado de expresión de hPEBP4 en muestras de cáncer rectal y de la mucosa normal adyacente, así como también la inmunohistoquímica, y exploramos si la hPEBP4 tiene un papel en la radiorresistencia de las células humanas de cáncer rectal. Nuestros datos indican que la hPEBP4 se expresó relativamente en los tejidos de cáncer rectal y participó en la radioresistencia del cáncer de recto, que dependía de Akt y ROS. Nuestro estudio implica que la modulación farmacológica o genética de hPEBP4 puede tener importantes implicaciones terapéuticas para mejorar el efecto curativo de la radioterapia preoperatoria para el cáncer de recto.

Excepto que la elección de los verbos en ese pasaje es un poco, digamos, liberal. El aviso de retirada señala tres figuras que generaron inquietudes en varios paneles, incluyendo similitudes y empalmes sospechosos:

Los autores explicaron que subcontrataron los experimentos reportados en este artículo a cuatro

compañías externas. La participación de empresas externas no fue declarada en el artículo. Los autores no pudieron explicar las inquietudes planteadas y no tienen acceso completo a los datos en bruto en que se apoyan las figuras de este artículo.

De hecho, el único reconocimiento en el papel es este:

Agradecemos al profesor Wang Fan por su útil discusión y a la Srta. Yu por su apoyo en el programa de trabajo.

La notificación concluye: En vista de estas preocupaciones, los editores de PLOS ONE retraen este artículo.

JQ, GY, AL, DW, LD no respondieron. ZS no pudo ser localizado.

Una segunda y segunda retracción, quizás

El segundo retiro es “Los macrófagos median un cambio entre las secuencias Wnt canónicas y no canónicas en los tumores mamarios caninos (*Macrophages mediate a switch between canonical and non-canonical Wnt pathways in canine mammary tumors*)”, de un grupo internacional de autores, muchos de ellos de la Universidad de Ciencias de la Vida de Varsovia, Polonia. El artículo se ha citado 14 veces.

Al igual que con el primer artículo, el aviso de retracción cita múltiples imágenes problemáticas:

Después de la publicación de este artículo [1], surgieron varias inquietudes acerca de las imágenes presentadas en las Figuras 1B y 2B.

Se observaron similitudes entre las siguientes imágenes en la Figura 1B:

Planteamos estas preocupaciones con los autores, que proporcionaron algunos datos sin procesar que respaldan los resultados en las Figuras 1 y 2, pero observamos que las imágenes originales que respaldan los paneles de las Figuras en cuestión ya no están disponibles.

Las similitudes anteriores cuestionan la integridad y confiabilidad de los resultados reportados en estas imágenes

Las preocupaciones no se pueden resolver porque los datos no están disponibles.

Además, el artículo no cumple con la política de disponibilidad de datos de la revista, que estaba vigente en el momento de la publicación del artículo.

En vista de estas preocupaciones, los editores de PLOS ONE retiran este artículo.

JM, KM, AH, MB, AM, MG, EH estuvieron de acuerdo con el retiro. M. Pietrzak, M. Perszko, KR, KP, TM no respondieron. MK no estuvo de acuerdo con el retiro. No nos pudimos comunicar con EM.

Esta retracción es la segunda del coautor Tomasz Motyl – de alguna forma. Su nombre apareció en un artículo de 2009 en la revista *Transplantation Proceedings*, pero una investigación realizada por la Warsaw Medical University concluyó que él y otros dos investigadores habían sido agregados "sin consentimiento y en contra de sus deseos".

El aviso completo de ese retiro anterior dice:

El Oficial de Integridad en Investigación de la Universidad Médica de Varsovia contactó a la La Oficina Editorial de Procedimientos de Trasplante. Una investigación interna realizada en la Universidad, así como un comité de revisión ad-hoc, concluyeron que la Sra. Solowiej falsificó los datos mientras trabajaba en el Laboratorio de Investigación Quirúrgica de la universidad. Además, Tomasz Motyl, Kazimierz Jaskiewicz y Teresa Kasprzycka-Guttman se agregaron como coautores sin consentimiento y en contra de sus deseos. La Sra. Solowiej abandonó la institución y se negó a dar su consentimiento para la retracción. Además, su hermano Jaroslaw Solowiej, también autor, no respondió a la solicitud de retiro. M. Godlewski, T. Motyl, A. Perkowska-Ptasińska, K. Jańkiewicz, T. Kasprzycka-Guttman y W. Rowiński han firmado declaraciones de retiro.

Al falsificar todo el conjunto de datos, el primer autor ha infringido los códigos éticos profesionales normales y ha cometido una falta de conducta científica grave al presentar un expediente científico que no refleja con precisión las observaciones.

¿Es la revisión por pares solo un juego? (*Is journal peer-review now just a game?*)

Milton Packer

Medpage Today, 30 de enero de 2019

<https://www.medpagetoday.com/blogs/revolutionandrevelation/7711>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Muchos creen que hay algo sagrado en el proceso que siguen las revistas para que los manuscritos sean revisados por pares. Un artículo reflexivo de una investigación rigurosa se envía a los principales expertos, quienes lo leen atentamente y brindan comentarios imparciales. El proceso se lleva a cabo con honor y en un tiempo apropiado.

Suena bien, pero la mayoría de las veces no es lo que sucede.

He experimentado el proceso de revisión por pares desde la perspectiva de autor, revisor y editor. Es un proceso enormemente desafiante e impredecible.

Vamos a empezar con los autores. Si los autores son conscientes de las fortalezas y debilidades de su manuscrito, no escribirán el documento de manera desapasionada. En cambio, estará diseñado para su publicación en una revista específica. Los autores diseñan y dirigen su artículo a la revista con la mayor probabilidad de estar receptiva a su contenido y mensaje. Los

autores saben emparejar muy bien el tema del artículo con la revista apropiada, y también son buenos vendedores. En su carta de presentación, a menudo venden el artículo a los editores.

Los editores reciben una enorme cantidad de artículos. Las principales revistas reciben docenas de manuscritos cada día. Los editores realizan una revisión inicial y rechazan muchos artículos, electrónicamente, en un instante. Más de la mitad de los artículos que se someten a las revistas no sobreviven al proceso de selección. Se notifican las malas noticias rápidamente a los autores, pero no reciben comentarios. Muchos autores relativamente desconocidos creen que este proceso es una forma de deshacerse de ellos.

Si el documento supera el obstáculo inicial, el editor lo envía a "revisión por pares", es decir expertos externos. ¿Pero quiénes son estos compañeros? Es casi imposible encontrar expertos que estén bien informados y sean perspicaces, y que también estén dispuestos a tomarse el tiempo para hacer una revisión exhaustiva y reflexiva. Las luminarias generalmente rechazan la mayoría de las invitaciones para revisar manuscritos. Sus apretadas agendas no les permiten hacer un buen trabajo, y muchos creen que no merece la pena invertir su tiempo y esfuerzo en un trabajo que les reditúa tan poco.

En una experiencia reciente como editor, sugerí cuatro expertos bien conocidos como revisores, pero ninguno aceptó. Luego propuse cuatro investigadores diferentes y uno aceptó. Después de tres rondas de sugerencias, finalmente encontré a dos o tres personas que estuvieron de acuerdo en hacer la revisión.

Los editores exitosos han identificado un grupo central de personas que están dispuestas a hacer revisiones regularmente, pero, lamentablemente, el tamaño del grupo no es muy grande. Con demasiada frecuencia, los editores dependen en gran medida de investigadores que inician o están en medio de su carrera, que están ansiosos por ganarse el favor de la revista, con la esperanza de ganar puntos que les puedan ser útiles cuando más adelante envíen su propio trabajo.

Estos investigadores de principio o a mediados de su carrera ¿hacen un trabajo decente? Muchos de ellos son excelentes, pero en demasiadas circunstancias, el joven crítico simplemente no conoce bien el campo o puede que no esté familiarizado con los métodos apropiados. Leen el artículo como novatos, y se nota su falta de experiencia.

Cuando actúo como revisor, me envían copias de los comentarios de las otras personas que evaluaron el documento. En una proporción alarmantemente alta de casos, me sorprende la mala calidad de las críticas. Algunos revisores no parecen invertir un mínimo de tiempo en revisar el manuscrito. Muchos envían respuestas predecibles, que no proporcionan ninguna crítica o comentario útil. Muchos revisores pasan por alto deficiencias importantes y obvias, mientras que otros acribillan el documento con comentarios impertinentes. Incluso para un solo revisor, el rigor del proceso de evaluación no es consistente, probablemente porque el tiempo que pueden pasar varía según su calendario.

Al final, la revisión está sujeta a la suerte, es una lotería, y el editor se encuentra con revisiones que varían enormemente en calidad. Si las evaluaciones son claramente deficientes, se

ignoran. Algunos prometen una revisión, pero no cumplen. Otros envían comentarios privados al editor, pero ninguno a los autores. Si el editor es afortunado, al menos un revisor hace realmente una buena revisión.

¿La parte que es realmente sorprendente? Por lo general, los revisores realizan su evaluación sin ninguna capacidad de saber si los autores describieron con precisión sus métodos o sus datos. A menudo, los críticos actúan como los jueces en un concurso de belleza. Saben qué se ve bien, pero a veces, pueden preguntarse si es real.

Como autor, a menudo me sorprenden las críticas que recibo. Muchos críticos parecen no haberse tomado el tiempo para leer el documento. Algunos ofrecen ideas tangenciales que tienen poco que ver con el manuscrito, probablemente para mostrar que pensaron en el tema. Otros insisten en que se cite su propio trabajo. (La naturaleza egoísta de algunos comentarios puede ser espantosa). A menudo, no puedo determinar cómo los pobres editores tomaron alguna vez una decisión informada.

Sin embargo, si la revista ha expresado interés en el documento, los autores ahora deben revisar el manuscrito y escribir una carta que responda a los comentarios de los revisores. Independientemente de la estupidez de cualquier comentario individual, los autores deben respetuosamente (con frecuencia con reverencia) abrazar cada frase del evaluador y agradecer al revisor por ello. Con demasiada frecuencia, en su afán por complacer a los revisores, los autores revisan el documento y lo empeoran.

Una vez que termina todo el proceso, los autores pueden recibir una carta de aceptación. Esta carta les ofrece la oportunidad de publicar el artículo, pero a menudo, solo si pagan una tarifa (incluso en las revistas mejor clasificadas). Y cuando el documento finalmente aparece en línea o impreso, los autores tienen el privilegio de ver que su trabajo es ignorado.

¿Suena esto como un juego ridículo? Lo es.

Como en la película de 1983 "WarGames", es un "juego extraño", en el que "la única forma de ganar es si no se juega".

¿Cree que exagero? ¿Cree que no es un juego?

Los editores de revistas británicas no se refieren a aquellos que proporcionan comentarios externos como "revisores". Los llaman "árbitros". En EE UU, el término "árbitro" se utiliza para identificar a las personas que observan un juego de cerca para garantizar que se cumplen las reglas. Pero cuando actúo como crítico, no me considero un árbitro. Los árbitros no tienen permitido celebrar públicamente una gran jugada o gemir cuando un jugador se equivoca. El proceso de revisión por pares puede (y se supone que debe) hacer estas cosas.

Me encanta escribir artículos. Adoro mirar los datos, investigar la literatura y trabajar con becarios y profesores jóvenes. Me encanta cuando descubro nuevas formas de sintetizar y presentar un concepto. Y estoy realmente encantado cuando mi trabajo es aceptado. Pero dado todo lo que acabo de escribir en este ensayo, claramente disfruto cuando me castigan.

El proceso de revisión por pares está horriblemente estropeado. Mi querido amigo Harlan Krumholz, MD, de la Universidad de Yale, ha escrito sobre esto durante años. En un artículo famoso ("The End of Journals"), argumentó que las revistas son demasiado lentas, demasiado caras, demasiado limitadas, poco fiables, demasiado parroquiales y demasiado estáticas.

En su esfuerzo por forjar una solución, Harlan ha sido el principal defensor de los servidores de preimpresión, una plataforma que permite que los autores publiquen una versión de un artículo académico antes de la revisión por pares. La idea tiene un mérito real, y cada vez hay más gente que se adhiere al concepto.

Si piensa que la revisión por pares es un juego, entonces el servidor de preimpresión es fácil de entender. Si le gusta el fútbol o el béisbol, piense en ello como una "repetición instantánea". Puede ver el artículo de forma inmediata y repetida en su estado original desde todos los ángulos posibles. Pero en el caso de los servidores de preimpresión, la "reproducción instantánea" ocurre antes de que haya empezado el juego.

¿Lo ha entendido? La revisión por pares es un juego, con un montón de talento y abundancia de oportunidades. Entonces, ¿siente que hoy ha tenido suerte?

Packer ha sido consultor de Actavis, Akcea, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cardiorientis, Daiichi Sankyo, Gilead, J&J, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Synthetic Biologics, and Takeda. Preside el Comité Ejecutivo Emperador para ensayos clínicos de empagliflozin para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Antes, fue co-investigador principal de ensayo clínico PARADIGM-HF y forma parte del Comité Directivo del ensayo PARAGON-HF, pero no tiene ninguna relación financiera con Novartis.

¿Están los editores dispuestos a descontaminar las revistas médicas? (*Are editors determined to sanitize medical journals?*)
Milton Packer

MedPage, 6 de marzo de 2019

<https://www.medpagetoday.com/blogs/revolutionand revelation/78393>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

Tradicionalmente, las editoriales eran artículos de opinión escritos por los editores de un periódico o una revista. A menudo pedían que se hiciera algo, condenaban cierto estado de las cosas o aprobaban o criticaban una posible ley o candidato para un cargo público. Según los estándares periodísticos convencionales, las editoriales se presentaban como ensayos sin firma, para que los lectores se centraran en el mensaje y no en el autor.

Durante décadas, lo que motivó a los lectores de revistas médicas leer los editoriales fue el mensaje. Si los editores de una publicación con buena reputación se tomaban el tiempo de escribir un artículo reflexivo, el mundo de la medicina prestaba atención. Todavía existen editoriales importantes de este estilo que se publican de vez en cuando.

Pero para la mayoría de las revistas, la naturaleza de las "editoriales" ha cambiado. Muchos editores de revistas colocan rutinariamente una "editorial" después de cada trabajo de investigación original. Los comentarios no están escritos por los editores, sino por una de las personas que revisaron el documento. Algunos tienen títulos pegadizos, tal vez con la esperanza de que algunas personas puedan leerlos. (¡Ciertamente soy culpable de esto!)

¿Qué dicen estas editoriales? ¿Cómo se beneficiarán los lectores al leerlas?

Recientemente, en una evaluación totalmente acientífica, revisé alrededor de 100 editoriales publicadas en seis revistas de cardiología durante un período de dos años. Más del 80% de los editoriales se adherían a la siguiente fórmula:

- Este es un tema interesante.
- Este artículo representa una contribución a la literatura médica.
- Las limitaciones del trabajo ya han sido discutidas por los autores.
- No tengo mayores críticas al trabajo.
- Se necesita más investigación.

¿Suena aburrido? Lo es.

Entonces, ¿por qué existen estas editoriales? Tienen dos propósitos principales. Primero, el editorial sirve para resaltar la investigación original, por lo que a los autores les gustan. Segundo, permiten que el editor recompense a algunos de sus revisores que trabajan arduamente con una oportunidad de que sean reconocidos. Para los autores, revisores y editores, es una situación en que todos ganan.

¿Quién pierde? Con demasiada frecuencia, quien pierde es el lector. Si esperaban nuevas ideas enriquecedoras, una perspectiva diferente o una opinión contraria de la editorial, lo más probable es que se desilusionen.

¿Qué pasa si el estudio es terriblemente defectuoso y el editor no se da cuenta? ¿Pueden los lectores presentar críticas o un punto de vista alternativo?

Ciertamente pueden intentarlo, y les deseo suerte.

Si desea plantear inquietudes sobre un artículo publicado, puede escribir una carta al editor. Pero necesita hacerlo rápido. La mayoría de los editores no aceptarán las cartas que reciban más de 3 a 6 semanas después de la publicación. Y deciden qué cartas se publican. Muchos se muestran reacios a reconocer errores.

Si desea escribir un artículo más largo (es decir una editorial) que esté en desacuerdo con un artículo publicado, puede enviar una solicitud a los editores. Pero no espere una respuesta positiva. Incluso si tiene críticas válidas, los editores pueden no ser receptivos. ¿Por qué publicarían un editorial que cuestione su decisión de haber publicado el trabajo original en primer lugar?

Por supuesto, podría decidir escribir una editorial crítica y enviarla a una revista diferente. Pero a menudo eso no funcionará. Muchas revistas tienen una política permanente de

que no considerar editoriales críticas con el trabajo publicado en otras revistas. (Aclaración: Tengo cargos editoriales en *Circulation* y en el *European Heart Journal*)

Entonces, si tiene un punto de vista contrario, ¿qué puede hacer?

Podría decidir escribir una "comunicación" (*perspective* en inglés). Esto se llama una opinión editorial, la cual se centra en un tema en lugar de en un artículo específico, pero ciertamente puede incluir inquietudes sobre un estudio específico. A muchos editores no les gustan estas "comunicaciones" porque se sienten bombardeados por ellas. Sin embargo, hay que darles crédito, otros crean un lugar especial para opiniones alternativas. (Propuse a la revista *Circulation* que incluyera una columna "Lo que pienso" (*On my mind*), que ha tenido un gran éxito).

Pero si envía una comunicación como un artículo de opinión, prepárese.

Cuando la revista reciba su comunicación, es probable que la envíe para una "revisión por pares", a menudo a las personas específicas que su artículo critica. Así que no le sorprenda si a los revisores no les gusta su opinión. Cuando los editores reciben las críticas negativas, simplemente pueden rechazar su artículo porque "no pasó la revisión por pares".

Imagine eso. Escribe un artículo de opinión que se basa en tu interpretación de la evidencia médica, pero no puede publicarlo, ya que lo revisa las personas cuyo trabajo está desafiando.

El resultado final: es realmente difícil publicar un punto de vista contrario o poco convencional en la literatura médica.

Los revisores no deben rechazar un artículo porque les hace sentirse incómodos. Se supone que deben emitir juicios basados en las fortalezas o debilidades de la evidencia y los argumentos del autor. Lamentablemente, muchos revisores y editores han olvidado que puntos de vista contrarios pero reflexivos son parte de la esencia de las revistas y un componente esencial de la misión de la ciencia.

El resultado: gran parte de la literatura médica ha sido esterilizada.

No me malinterpreten. A nivel personal, no me quejo. Hago mi tarea. Preparo argumentos convincentes. Tiendo a ser muy persistente. Mi antigüedad permite un cierto privilegio (con razón o no). Y todos mis puntos de vista y perspectivas se publican finalmente en revistas muy respetadas. Pero, ¿qué tan típico soy? ¿Cuántos autores son tan afortunados?

Imagine solo cómo será para un escritor menos veterano, menos persistente y menos persuasivo que desee presentar y puede respaldar válidamente un importante punto de vista opuesto, pero no puede encontrar una plataforma receptiva. ¿Cuántos autores que están empezando su carrera se negarían a incorporar opiniones que los editores exigieran específicamente como condición para la aceptación de su artículo?

La medicina necesita desesperadamente una plataforma protegida para publicar abiertamente posiciones contrarias a las que mantienen la mayoría y un diálogo cortés. Los editores de

revistas deberían abrazar esta idea con gusto. Si lo hacen, revitalizarán la ciencia de la medicina y mejorará dramáticamente la diversidad de opiniones y la amplitud de la discusión. Si no damos la bienvenida a puntos de vista contrarios, moriremos escuchando el eco de nuestras voces en nuestra propia cámara. ¡Qué horrible muerte!

¿Quiere saber si alguien está manipulando los datos? (*Want to know if someone is manipulating data?*)

Milton Packer MD

Medpage Today, 27 de febrero de 2019

<https://www.medpagetoday.com/blogs/revolutionand revelation/78239>

Traducido por Salud y Fármacos

Los magos son maestros del engaño, y nosotros adoramos que nos engañen. ¿Cómo logran los magos ejecutar sus ilusiones? La clave de cada truco de magia es orientar al espectador en la dirección equivocada. Si les dice a los miembros de la audiencia que miren A, entonces no mirarán B. Y es B lo que hace que el truco funcione.

Por eso muchos magos prohíben los teléfonos celulares durante sus actuaciones. Si puede tomar un video del truco y verlo repetidamente, es posible que descubra cómo funciona. Puede seguir buscando B, aunque el mago esté haciendo todo lo posible para asegurarse de que está centrado en A.

¿Por qué estoy hablando de magos en un blog dedicado a la medicina?

Hace dos semanas, escribí un post sobre mis experiencias como investigador principal en ensayos clínicos grandes. Varios lectores pensaron que mis experiencias personales no representaban la norma. Muchos pensaron que frecuentemente se manipulan los datos de los ensayos clínicos para presentar los mejores resultados posibles. Tuve que reconocer que sus preocupaciones eran válidas.

Un amigo a quién respeto me sugirió que dedicase un blog a describir cómo alguien podría manipular los datos para que un ensayo negativo aparezca como positivo. Mi desafío: ¿cómo podría describirlo en un blog?

Pronto la respuesta se hizo evidente. Engañar a la audiencia al presentar un ensayo clínico se basa en la misma estrategia de desvío de atención que los magos utilizan para que sus actuaciones funcionen.

Lo crea o no, hay docenas de formas distintas de desviar la atención cuando se presentan los resultados de un ensayo clínico. Podrían llenar un libro entero. Pero hoy, voy a mencionar las dos más importantes, que cualquier lector u oyente puede tratar de identificar.

Lo primero y lo más importante es el truco de los datos que faltan. La mejor manera de hacer que los datos se vean mejor es eliminar los que no le gusten o ni siquiera molestarse en recopilarlos. Si la presentación no incorpora los datos que faltan, es posible hacer todo tipo de travesuras.

Digamos que en un ensayo ha asignado a 600 pacientes al azar. Según el principio de intención de tratar que gobierna la integridad de los ensayos clínicos, debe mostrar los datos de 600 pacientes. Pero, a menudo, los investigadores le mostrarán datos sobre 550 pacientes, habiendo eliminado a 50 pacientes del análisis.

Los investigadores clínicos pueden dar todo tipo de razones para justificar la ausencia de 50 pacientes. Pueden decir que los pacientes nunca regresaron para el seguimiento, o que violaron el protocolo y fueron retirados del análisis. Los investigadores pueden ser muy creativos al idear razones que parecen creíbles, pero están sesgadas. Incluso pueden afirmar que los datos faltantes no importan si afectan a ambos grupos de tratamiento por igual, aunque eso no es cierto.

La verdad: la falta de datos nunca es aleatoria, y si es lo suficientemente grande, siempre es una fuente de sesgo. ¿El paciente no regresó para su seguimiento porque murió o sufrió un efecto adverso grave? El investigador puede que ni siquiera lo sepa. La integridad de un ensayo clínico depende de la capacidad del investigador para describir completamente lo ocurrido y dar cuenta de todos los datos faltantes. Un investigador fuerte se preocupa por los datos faltantes; un investigador descuidado ignora el problema.

¿Cuándo es importante la falta de datos? Cuando la cantidad de datos faltantes es una proporción significativa del tamaño del efecto del tratamiento. Ejemplo: si el grupo de tratamiento tuvo 25 muertes menos que el grupo de control, la falta de datos de 15 pacientes es significativa. Si el grupo que recibe el tratamiento tuvo 200 muertes menos que el grupo de control es muy poco probable que la falta de datos de cinco pacientes sea relevante.

El segundo truco es no mostrar un plan de análisis, o alternativamente, mostrar un análisis que no fue planeado. En cada ensayo clínico, las reglas que rigen el análisis de los datos se describen con anticipación en un protocolo y en un plan estadístico formal. Estos documentos proporcionan evidencia de que los investigadores planean examinar una variable de impacto muy específica, que se define de una manera muy específica y se analiza de una manera muy específica en una secuencia muy específica. Estas reglas se definen antes de que alguien tenga la oportunidad de ver los datos.

¿Cómo sabe si los investigadores siguieron las reglas preespecificadas? Necesita leer el protocolo y el plan de análisis estadístico. Y si puede, debe consultar las fechas en que estos documentos se presentaron con antelación a las agencias reguladoras.

Estos documentos pueden revelar que los investigadores definieron cuatro medidas de impacto de una manera muy específica, y que intentaron analizarlos en la secuencia: A, D, C, B.

Entonces, ¿se preocuparía si los investigadores solo presentaran los resultados de A y C? ¿se preocuparía si cambiaran la definición de A post-facto? ¿se preocuparía si analizaran C de una manera que no fue planeada? ¿y se preocuparía si el presentador le dijera que centrara tu atención en una nueva

medida de impacto, llamémosla E, que nunca se planificó de antemano?

Debe preocuparse en cualquiera de esas circunstancias.

¿Cómo puede saber si los investigadores siguieron fielmente su plan? Algunas revistas de primer nivel requieren que los investigadores proporcionen archivos de su protocolo y un plan de análisis estadístico en el momento de la revisión inicial por pares, y se publican como suplementos en línea al publicar el documento que informa los resultados principales del estudio. Lamentablemente, la mayoría de las revistas no tienen este requisito. E incluso cuando se publican estos documentos, la mayoría de los lectores no se molestan en mirarlos.

Hay cuatro cosas importantes que recordar acerca de estos documentos.

- Los investigadores saben que estos documentos serán estudiados de cerca. Por lo tanto, algunos podrían sentirse tentados a especificar un análisis inadecuado de antemano. Especificar algo estúpido en el plan estadístico no lo convierte en válido.

- Los investigadores deben resumir la esencia de estos documentos en una diapositiva que se muestra al hacer su presentación en una reunión científica. Es una de las diapositivas más importantes, pero también es la que la mayoría de las personas de la audiencia ignorarán. Y con demasiada frecuencia, no se presenta.

- Si el medicamento o dispositivo es aprobado, la FDA debe poner sus análisis a disposición del público. Por lo tanto, es posible comparar los análisis de una publicación con los análisis realizados por la FDA. Para todos los análisis preespecificados, estos deben ser muy similares entre sí. Los análisis de la FDA son particularmente fáciles de acceder si el medicamento o dispositivo ha sido considerado por un comité asesor público, ya que se publican simultáneamente en el sitio web de la FDA.

- El plan estadístico se centra únicamente en los análisis que son relevantes para demostrar la eficacia de la intervención para una indicación específica. Muchos artículos secundarios de un ensayo clínico describen análisis destinados a conocer otros efectos de la

intervención o la enfermedad en sí. Estos análisis no forman parte del proceso de aprobación reglamentaria, y sus conclusiones siempre deben considerarse en el contexto de la totalidad de la evidencia en la literatura médica. Algunos son generadores de hipótesis; algunos confirman observaciones similares en otros ensayos.

Así que, en resumen, aquí hay dos reglas simples.

Primero, ¿faltan datos y la proporción de datos que faltan es significativa?

Segundo, ¿los autores especificaron un plan de análisis válido por adelantado y lo siguieron?

Si estas dos reglas simples no se siguen, debería cuestionarlo y preocuparse. ¿El presentador quiere que me centre en A, cuando debería mirar B? Si los presentadores quieren desviar a la audiencia, es algo muy simple de hacer, especialmente en una presentación que dura entre 10 y 15 minutos.

Para ser claros, estos no son los únicos dos trucos que las personas pueden usar para manipular los datos de un ensayo clínico. Pero cubren mucho terreno.

Este es el concepto más importante de todos. Es posible que los investigadores que apuntan en la dirección equivocada no estén conscientemente intentando engañar a la gente.

Sorprendentemente, a menudo son los que están siendo engañados. Con demasiada frecuencia, los investigadores son susceptibles al autoengaño, especialmente si no conocen las reglas de un análisis adecuado y están dispuestos a encontrar una manera de demostrar que la intervención funciona (incluso cuando no es así).

Apuntar en la dirección equivocada es esencial para el éxito de los magos. Cuando se hace con perfección, es una delicia. El público realmente disfruta de ser engañado.

Pero, cuando escuchamos los resultados principales de un ensayo o leemos la publicación de los resultados en una revista, no estamos interesados en el entretenimiento o en las ilusiones. Estamos interesados en datos y análisis imparciales. Esto es lo que hace que la ciencia sea diferente a la magia.

Conducta de la Industria

Cómo los altos precios de los medicamentos aumentan los ingresos de los CEOs (*How high drug prices inflate CEOs' pay*)

William Lazonick, Öner Tulum

The New York Times, 26 de febrero de 2019

<https://www.nytimes.com/2019/02/26/opinion/drug-pricing-senate-hearing.html> (Requiere suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

Los ejecutivos de las compañías farmacéuticas se enfrentaron a preguntas difíciles en el Congreso de EE UU cuando intentaron explicar por qué, gracias a los altos precios de los medicamentos, el gasto per cápita en productos farmacéuticos en EE UU es el doble del promedio en otros países de altos ingresos. Durante décadas, los fabricantes estadounidenses de medicamentos han

justificado los altos precios afirmando que las grandes ganancias que obtienen se necesitan para investigar y acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos. Nuestros datos muestran, sin embargo, que estas compañías gastan cada céntimo de sus ganancias en pagar dividendos a sus accionistas y en la auto-compra de sus acciones.

Debido a que la mayor parte de la compensación que otorgan a los gerentes de sus empresas está relacionada con el precio de las acciones, los principales beneficiarios de estas ganancias abusivas corporativas son los ejecutivos que afirman que los altos precios de los medicamentos redundan en beneficio del bien común. Al mismo tiempo, las grandes farmacéuticas, como Merck y Pfizer, parecen haberse centrado más en comprar

compañías con nuevos medicamentos exitosos en lugar de desarrollar los suyos.

El Congreso ha cuestionado duramente los precios de los medicamentos durante años. En 1985, el representante Henry Waxman, un demócrata de California que era presidente del subcomité de salud de la Cámara de Representantes, acusó a la industria farmacéutica de "atacar al público estadounidense", impulsada por una "codicia sin límites". Pero la escalada de los precios de los medicamentos no ha hecho más que seguir aumentado, como lo documentan varias investigaciones del Senado.

A pesar de sus afirmaciones, las grandes compañías farmacéuticas estadounidenses no han estado utilizando los beneficios de los altos precios para aumentar la inversión en el desarrollo de medicamentos. Nuestra investigación muestra que, desde 2008 hasta 2017, 17 compañías farmacéuticas en el Estándar and Poor's 500 distribuyeron un poco más del 100% de sus ganancias a auto compra de acciones (US\$300.000 millones) y US\$290.000 millones a dividendos. Estas distribuciones fueron un 12% mayores que lo que estas compañías gastaron en investigación y desarrollo.

Como la mayor parte de la compensación de los altos ejecutivos proviene del ejercicio de opciones sobre las acciones y de la adjudicación de acciones, esto les beneficia enormemente. Obtuvimos datos sobre los 500 ejecutivos que entre 2008 y 2017 estuvieron mejor pagados en EE UU. El número proveniente de la industria farmacéutica aumentó de 21 (en 2008 y 2011) a 42 (en 2014). El promedio de la compensación total de esos 42 ejecutivos era unos US\$73 millones, en comparación con un promedio de US\$32 millones para los 500 ejecutivos en 2014.

El 88% de la compensación de 2014 se basó en acciones. En 2017, 28 ejecutivos de las farmacéuticas que figuran entre las 500 principales recibieron un promedio de US\$41 millones en compensación total, y un 83% de ese pago fue en acciones. Al aumentar los precios de los productos y distribuir el aumento de las ganancias a los accionistas y reducir el número de las acciones con la auto compra sube el precio de las acciones y el ingreso de los ejecutivos.

Nuestra investigación para el Institute for New Economic Thinking demuestra que estas compañías, incluso cuando en sus libros aparece un gasto sustancial en I & D, no tienen forma de mostrar resultados.

Por ejemplo, Merck distribuyó el 133% de sus ganancias a los accionistas desde 2008 hasta 2017, y Pfizer el 107%. Aunque ambas compañías registraron grandes gastos en R & D, Merck US\$80.000 millones y Pfizer US\$81.000 millones a lo largo de la década, estas compañías generaron la mayor parte de sus ingresos al adquirir compañías con medicamentos patentados en el mercado, en lugar de desarrollar sus propios medicamentos nuevos. Desde 2001, según nuestro análisis, Pfizer ha tenido ingresos significativos de solo cuatro productos originales que desarrollaron internamente. Desde la fusión de Merck con Schering-Plough en 2009, solo ha sacado dos medicamentos de gran éxito, de los cuales solo uno fue el resultado de su propia investigación.

El público paga la factura de este comportamiento. No solo pagamos los altos precios de los medicamentos, sino que nuestros impuestos aportan más de US\$30.000 millones al año para la investigación en ciencias de la vida a través de los Institutos Nacionales de la Salud. Sin embargo, como la mayoría de las compañías estadounidenses, la industria farmacéutica afirma que sus corporaciones deben pagar impuestos corporativos más bajos para seguir siendo competitivas a nivel mundial.

Las compañías farmacéuticas europeas, como Roche y AstraZeneca, por otro lado, han utilizado el mismo modelo que EE UU, se han beneficiado de los altos precios de los medicamentos y de los avances científicos resultantes de la financiación gubernamental de la investigación, para convertirse en líderes en innovación médica. Roche domina el mercado de medicamentos de especialidad en oncología e inmunoterapia, mientras que AstraZeneca tiene un programa fuerte en I & D para las últimas fases de desarrollo. Merck y Pfizer, en comparación, se han quedado muy rezagadas.

El Congreso debería poner fin a esta locura. El gobierno financia la investigación médica y otorga patentes y otras protecciones de propiedad intelectual que hacen que los productos de la industria farmacéutica sean económicamente viables. Por lo tanto, el gobierno debe regular los precios de los medicamentos.

EE UU también debe rediseñar el pago a los ejecutivos para recompensar a los líderes de las compañías farmacéuticas que realmente desarrollan auténticas innovaciones y prohibir la mayoría de las formas de auto-compra de acciones, que no son más que una manipulación del mercado de valores que hace que los ricos sean aún más ricos. Reinvertir los cientos de miles de millones de dólares que las compañías farmacéuticas estadounidenses están desperdiciando en recompras sería un gran paso en el camino hacia una atención médica asequible.

Lazonick es profesor emérito de economía de la Universidad de Massachusetts, Tulum es un becado de postdoctorado de la School of Oriental & African Studies de la Universidad de Londres

La Campaña de Acceso de MSF analiza el Acuerdo de Licencia de Medicines Patent Pool con AbbVie para glecaprevir /pibrentasvir (G/P) (*MSF Access Campaign analysis of the MPP Licence Agreement with AbbVie for glecaprevir/pibrentasvir (G/P)*)

Médicos Sin Fronteras MSF, 11 de marzo de 2019

<https://msfaccess.org/msf-access-campaign-analysis-mpp-licence-agreement-abbvie-glecaprevirpibrentasvir-gp>

Traducido por Salud y Fármacos

El glecaprevir (GLE) y el pibrentasvir (PIB) son compuestos terapéuticos aprobados para el tratamiento del la VHC crónico en adultos. GLE y PIB fueron aprobados por primera vez por la FDA como una combinación a dosis fija en 2017.

Para los pacientes de MSF a quienes actualmente no se les puede tratar satisfactoriamente con regímenes basados en sofosbuvir, el acceso al régimen de rescate glecaprevir / pibrentasvir (G/P) puede ser un tratamiento necesario; sin embargo, AbbVie aún no

ha aceptado solicitudes de adquisición de G/P para proyectos de MSF en países de bajos ingresos, ni ha proporcionado información sobre cómo acceder a G/P por la vía de "uso compasivo".

Las versiones genéricas asequibles tardarán en desarrollarse y habrá que esperar hasta que estén disponibles.

Con el fin de abordar las barreras de propiedad intelectual y facilitar la disponibilidad de versiones genéricas asequibles, Medicines Patent Pool (MPP) anunció en noviembre de 2018 un acuerdo de licencia con la compañía farmacéutica originaria AbbVie para glecaprevir / pibrentasvir (G/P).

La licencia MPP-AbbVie está disponible públicamente en el sitio web de MPP, lo que permite hacer un examen exhaustivo de sus términos y condiciones.

La Campaña de Acceso de MSF ahora está compartiendo su análisis, que describe una serie de aspectos desafiantes de la licencia con las partes interesadas y los responsables de decidir sobre políticas

Por ejemplo, esta es la primera vez que una licencia voluntaria entre MPP y una compañía farmacéutica ha escogido a India como país de fabricación exclusiva. Se ha adoptado un enfoque similar con China para las licencias de tenofovir alafenamida (TAF) de Gilead, DTG de ViiV, lopinavir/ritonavir de AbbVie (LPV/r) y atazanavir (ATV) de Bristol-Myers Squibb.

Esta práctica, ahora respaldada y ampliada por los acuerdos de licencia voluntaria del MPP, plantea cuestiones éticas ya que se aprovecha de la capacidad de los países en desarrollo para desarrollar, producir y suministrar medicamentos de calidad y al mismo tiempo prohibir que las compañías de medicamentos genéricos de los países de bajos ingresos puedan satisfacer las necesidades terapéuticas domésticas.

Si bien la licencia AbbVie/MPP tiene algunas características positivas, hay varias deficiencias que se podrían mejorar.

Recomendamos que AbbVie y el MPP revisen la licencia y modifiquen las cláusulas relevantes para:

- Ofrecer mayor claridad sobre la libertad de accionar de los que reciben la licencia de producir el medicamento mientras las solicitudes de patentes siguen pendientes en los países excluidos del territorio de la licencia.
- Ampliar el territorio de la licencia para incluir, como mínimo, a países "solo fabricantes" como India y a otros países de ingresos medios con alta prevalencia de VHC, incluyendo a China.
- Incluir en el acuerdo de licencia las formulaciones inyectables pediátricas y de acción prolongada de G/P, con un territorio ampliado que abarca todos los países de ingresos bajos y medios.
- Poner a disposición del público información desagregada sobre el avance en el registro de medicamentos genéricos

producidos bajo la licencia, lo que facilita el monitoreo público y la previsión de adquisiciones.

- Recomendamos que los gobiernos excluidos de las licencias voluntarias (1) revisen la licencia voluntaria junto con el estado de patente de G/P para evaluar su impacto negativo en la competencia y (2) apliquen las flexibilidades de los ADPIC, como por ejemplo, si es necesario una licencia obligatoria para reducir los precios del Tratamiento de VHC en su país.
- Recomendamos que los compradores y los financiadores proporcionen fondos sostenibles a largo plazo para que la sociedad civil impugne las patentes para mejorar el acceso al tratamiento genérico contra el VHC en países que están excluidos del territorio de la licencia.

Nota de Salud y Fármacos: El texto del Acuerdo de la Licencia de Medicines Patent Pool con AbbVie está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Cómo la industria farmacéutica paga a "los expertos" para desacreditar la reducción de precios de medicamentos

(Here's how the drug industry funds 'experts' to discredit efforts to lower prices)

Wendell Potter

Tarbell, 19 de febrero de 2019

<https://www.tarbell.org/2019/02/heres-how-the-drug-industry-funds-experts-to-discredit-efforts-to-lower-prices2/?ref=featured>

Traducido por Salud y Fármacos

Alrededor de una cuarta parte de los estadounidenses no toman sus medicamentos cuando deberían hacerlo porque sus precios son demasiado altos. La gente se está muriendo literalmente por los altos precios de los medicamentos, pero el clamor por el alivio del precio de los medicamentos ha provocado pocos cambios sustanciales en Washington. Tengo una corazonada que explica por qué pasa esto.

Las compañías farmacéuticas hacen grandes contribuciones de dinero a los miembros del Congreso de EE UU para influir en la legislación. Algo menos conocido, pero igual de importante es cómo influyen en los artículos de opinión que leemos sobre los precios de los medicamentos a través de la producción de editoriales que escriben expertos que reciben financiamiento de la industria. Uno de los objetivos de su trabajo es oponerse a la legislación que permitiría la importación de medicamentos seguros y más baratos a EE UU. Las compañías farmacéuticas han logrado que el público crea que la venta de medicamentos falsificados y la crisis de opioides empeorarán si se aprueban leyes que permitan que los enfermos compren productos seguros, regulados y asequibles en el extranjero.

La industria farmacéutica quiere que creamos que todos los medicamentos importados son falsificados. El esfuerzo por atacar la importación de medicinas comenzó a principios de la década de 2000 para evitar que el creciente número de estadounidenses que compraban medicamentos en línea desde Canadá siguiera aumentando. En 2003, la cámara de la industria la Pharmaceutical Researchers and Manufacturers of America (PhRMA) comisionó grupos focales para entender cómo podían

desacreditar la importación. Descubrieron que el temor del paciente a comprar una mala medicina en línea era un factor disuasivo mayor que el hecho de que la importación de medicinas fuera ilegal. Los anuncios comenzaron a aparecer en revistas populares para asustar sobre la importación.

De hecho, en 2005, PhRMA comisionó una novela en la que terroristas contaminaban la cadena canadiense de suministro de medicamentos para matar a estadounidenses en busca de mejores precios. El proyecto no llegó a término porque hubo un desacuerdo con el editor. Finalmente, se escribió una novela, *The Karasik Conspiracy*, pero con una compañía farmacéutica como el principal villano, la cual contaminó el suministro de medicamentos de Canadá y culpó a los terroristas musulmanes.

En un artículo de opinión reciente que surge directamente de esos grupos focales, Sally Pipes presidenta del Pacific Research Institute escribe: "Se estima que un millón de personas mueren cada año por medicamentos falsificados, muchos de los cuales provienen de Canadá". Esta afirmación (sin ninguna fuente que lo respalde) conmociona la conciencia. De acuerdo con la OMS, las muertes por falsificaciones se producen casi exclusivamente en países de bajos ingresos y se estiman en decenas de miles o tal vez cientos de miles. Por otro lado, se han reportado cero muertes por personas que compran medicamentos en línea en farmacias con licencia en Canadá o en cualquier farmacia internacional que requiera una receta válida.

Vale la pena destacar quién apoya los esfuerzos de la Sra. Pipes. Su organización cuenta con el apoyo de empresas de la industria farmacéutica como Pfizer, PhRMA y Altria, así como de otros titanes corporativos como Koch Brothers, Chevron, AT&T y Exxon Mobil. Decida usted mismo si las declaraciones de la Sra. Pipes están libres de sesgo.

Hay organizaciones sin fines de lucro financiadas por compañías farmacéuticas específicamente dedicadas a la política pública sobre farmacias en línea, medicamentos falsificados e importación. Difunden desinformación. Por ejemplo, la Alianza para Farmacias en Línea Seguras ([Alliance for Safe Online Pharmacies](#)), fundada por Eli Lilly y la Asociación Nacional de Farmacias de Cadena promueven lo que dicen es un "hecho"- que una vez el grupo erróneamente atribuyó a la OMS- de que el 50% de los medicamentos comprados en línea en sitios web que ocultan sus direcciones son falsos. La OMS nunca realizó un estudio que produjera ese hallazgo ni nada parecido.

También está la Alianza para Medicamentos Seguros, que hasta hace unos años estuvo dirigida por un vicepresidente de PhRMA. En sus primeros años, la Alianza se centró en crear medios de comunicación e impulsar artículos de opinión para demostrar que la importación era una política peligrosa. Hoy en día, se enfoca en la crisis de salud pública que representa la adicción y sobredosis de opioides (una crisis que, según alegan múltiples juicios, fue creada por sus financiadores, las compañías farmacéuticas) que combinan la importación de medicamentos de venta con receta normales y no adictivos con las importaciones ilegales de opioides de China. Tal confusión ha llevado a la FDA a confiscar los pedidos de importación de medicamentos de venta con receta que hacen los pacientes.

Todos estos grupos y escritores de opinión pública financiados por las farmacéuticas ignoran la realidad de la importación personal segura de medicamentos, que sin duda ayuda a las personas a pagar los medicamentos. Una investigación revisada por pares del conservador American Enterprise Institute, muestra que las farmacias internacionales en línea verificadas por PharmacyChecker.com con sede en EE UU o que son miembros de la Canadian International Pharmacy Association son tan seguras como los medicamentos vendidos en EE UU, y mucho menos costosos.

También hay programas de importación de medicamentos para el uso personal de los auto asegurados y hay farmacias físicas en Florida a través de las cuales los estadounidenses pueden comprar medicamentos en farmacias en otros países. Esos programas ahorran hasta cientos de millones de dólares cada año. Una redada de la FDA para desincentivar este proceso de importación para uso personal de medicamentos verificó la calidad de los medicamentos importados. Todos eran seguros y estaban etiquetados correctamente.

Por mi parte, no creo que la importación de medicamentos sea la respuesta a los altos precios de los medicamentos. Sin embargo, es una pieza del rompecabezas de la que los enfermos pueden ahora beneficiarse. No podemos permitir que la industria farmacéutica continúe su propaganda sin control contra la importación segura y basada en evidencia de medicamentos más baratos de farmacias en línea. Hay que desafiar a la industria farmacéutica, y los cómplices que la industria farmacéutica está utilizando para difundir su propaganda para que los estadounidenses puedan finalmente disfrutar del alivio del precio de los medicamentos que necesitan.

Los defensores de los pacientes que ayudan a las farmacéuticas (*Pharma's 'Patient' Advocacy*)

Greg Portz

Medpage Today, 20 de marzo de 2019

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/ethics/78690>

Traducido por Salud y Fármacos

Según la Associate Press (AP), a medida que aumenta la presión sobre la industria farmacéutica para frenar el alza de los precios de los medicamentos, parece que los fabricantes de medicamentos están usando tácticas deshonestas para influir en la opinión pública a su favor.

La investigación de AP se centra en la organización sin fines de lucro Alliance for Patient Access, que se ve y suena como un grupo de base dedicado al bienestar de los pacientes. Alliance está publicando avisos que advierten de los efectos adversos que los pacientes podrían enfrentar si la administración de Trump y el Congreso tiene éxito en reducir los precios: ¡medicina socializada al estilo europeo!

Pero una mirada a quién está detrás de la Alianza sugiere que la apariencia pro-consumidor es realmente una máscara. Los gigantes farmacéuticos, incluyendo AbbVie, Pfizer y AstraZeneca, así como la cámara de la industria farmacéutica innovadora PhRMA, financian el grupo. La Alianza comparte una oficina en Washington con la firma de relaciones públicas y cabildeo Woodberry Associates, cuyo fundador y presidente

políticamente bien conectado es director ejecutivo de la Alianza. La Alianza también pagó a los consultores de Woodberry más de US\$1 millón entre 2015 a 2017, según AP. Y varios de los médicos que aparecen en la lista de directores de la Alianza han tenido acuerdos lucrativos de consultoría con compañías farmacéuticas.

Como organización sin fines de lucro, Alliance no necesita revelar mucho sobre sus benefactores y puede realizar algunas actividades políticas; lo hace, al menos en parte, otorgando premios y publicidad a los miembros del Congreso que son sus amigos

Ingresos y costos de desarrollo de los productos oncológicos aprobados por la FDA

Salud y Fármacos, 6 de abril de 2019

La industria justifica los altos costos de los medicamentos en la necesidad de invertir en investigación y desarrollo de productos innovadores. Sin embargo, la evidencia existente demuestra que la industria recupera sus inversiones muy rápidamente. En un estudio reciente publicado en JAMA [1], los autores comparan las ganancias de la industria por las ventas de productos oncológicos con el costo estimado de su desarrollo.

Se desconoce el monto del costo real de desarrollar un nuevo producto, pero las estimaciones oscilan entre US\$100-150 millones y US\$ 4.000-6.000 millones. Los estimados más creíbles, teniendo en cuenta las inversiones en productos fracasados y el costo-oportunidad del capital invertido, lo cifran entre US\$200 y US\$2.900 millones.

Los autores de este estudio identificaron en la página web de la FDA todos los productos aprobados por la agencia entre 1989 y 2017, para el tratamiento y la prevención de cánceres hematológicos, tumores sólidos, y otros problemas relacionados, como la neutropenia y la hipercalcemia. Luego obtuvieron los informes financieros de las compañías que registraron y estaban comercializando dichos productos, y compilaron la información disponible desde el año en que se aprobó el medicamento hasta el año 2017. En caso de que la compañía que registró el medicamento hubiera transferido los derechos de comercialización a otra empresa, se obtuvieron los estados financieros de las empresas que los estaban comercializando. Cuando no había información disponible se extrapolaron los datos utilizando dos valores conocidos. Se excluyeron del análisis los productos, cuyo periodo de exclusividad en el mercado había concluido y para los que faltaba información de la mitad o más del periodo que había estado en el mercado. Para el resto de los productos que no contaban con exclusividad en el mercado se extrapoló la información para los años faltantes.

Los costos de la I+D de los medicamentos contra el cáncer se obtuvieron de un estudio publicado en 2017, que estableció el costo medio ajustado por riesgo en US\$794 millones (rango US\$219-US\$2.827) [2]. Según los autores, este rango es comparable a los estimados de la industria. También se hicieron estudios de sensibilidad asumiendo que los costos de desarrollo podían llegar a ser el doble a los estimados.

La FDA aprobó 156 productos oncológicos entre 1989 y 2017, y los autores lograron identificar información pública sobre las ventas de 99 de estos productos (63,5%). La mediana del periodo de seguimiento fue de 10 años (rango 1-28 años).

En el 2017, la mediana de ingresos por las ventas de los medicamentos incluidos en el estudio fue de US\$435,2 millones (rango:US\$1,8 millones a US\$8.200 millones). La media de los ingresos anuales por medicamento desde el momento de ser aprobados por la FDA osciló entre US\$3 millones y US\$5.900 millones. Una tercera parte de los medicamentos (33,3% o 33) tuvieron una media de ventas anuales superior a los US\$1.000 millones (que son llamados blockbusters, es decir medicamentos con ventas superiores a los US\$1.000 al año).

Los autores calcularon que cada dólar invertido en la I+D de estos 99 productos oncológicos aportó una mediana de US\$14,5 en beneficios (rango US\$3,3-US\$55,1).

A finales de 2017, las ventas de 73 de los productos oncológicos incluidos en el estudio habían compensado el total de la inversión en I+D. La mediana del periodo de tiempo que tuvo que transcurrir para recuperar la inversión fue de 3 años (rango 3-5) o 5 años si se usa el estimado más alto de costos de I+ D (US\$2.827 millones).

Los autores concluyen que los ingresos por la venta de productos oncológicos exceden ampliamente la inversión en I+D, y exceden los montos necesarios para estimular la innovación. Hay que tener en cuenta que muchos de los productos analizados siguen gozando de exclusividad en el mercado, y seguirán aportando ganancias sustanciales para las empresas.

Otra de las preguntas que se hacen los autores es si este exceso de beneficios ha contribuido a la ineficiencia que se observa en la I+D de productos oncológicos y ha desincentivado la verdadera innovación. Citan un estudio en que se demuestra que las empresas podrían beneficiarse incluso al hacer ensayos clínicos con sustancias inertes [3], por la elevada tasa de retorno a la inversión y por la anuencia de las agencias reguladoras en aprobar productos en base a los resultados de un solo ensayo clínico, independientemente de la magnitud del beneficio que aporten.

Estas ganancias de la industria contrastan con el número de pacientes que no pueden acceder al tratamiento, y con el esfuerzo que supone para muchos sistemas e individuos estar pagando decenas y cientos de miles de dólares por tratamiento. Es decir, los elevados precios de estos medicamentos impiden que los sistemas de salud puedan responder a las necesidades de aquellos que los necesitan.

Referencias

1. Tay-Teo K, Ilbawi A, Hill SR. Comparison of Sales Income and Research and Development Costs for FDA-Approved Cancer Drugs Sold by Originator Drug Companies. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e186875. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6875
2. Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1569–1575. doi:10.1001/jamainternmed.2017.3601
3. Prasad V, McCabe C, Mailankody S. Low-value approvals and high prices might incentivize ineffective drug development. *Nature*

Reviews Clinical Oncology, 1-2. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0030-2>

El expediente de “espionaje comercial” que salpica a Boehringer. La multinacional lo niega, despidió a los implicados y ratifica su labor y compromiso ético

El Tiempo, 6 de enero de 2019

<https://www.eltiempo.com/justicia/investigacion/el-expediente-de-espionaje-comercial-que-salpica-a-la-multinacional-boehringer-311752>

Desde hace 20 días, el comité de ética de la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (Afidro), tiene en sus manos un espinoso caso que involucra a la reputada multinacional Boehringer Ingelheim.

Según el expediente, dos miembros de la compañía farmacéutica habrían incurrido en la compra ilegal de información y promoción de medicamentos, en una especie de ‘espionaje comercial’ inédito dentro de un mercado que mueve en Colombia más de 9 billones de pesos al año.

De acuerdo con la evidencia hallada por la propia multinacional, sus representantes comerciales Robinson Rodríguez Álvarez y José Edilberto Morales Sosa pagaban irregularmente a sus clientes, entre ellos médicos y representantes de otras farmacéuticas de Pereira, Manizales, Armenia y Cartago, para que les contaran cuáles eran los planes de acción de ventas y mercadeo de la competencia de la multinacional, incluida Audifarma S. A.

Los datos recaudados iban desde el nombre del medicamento más vendido o recetado a sus pacientes hasta la forma como lo comercializaba la competencia.

Lo que supuestamente se buscaba con ese tipo de información, mayoritariamente de carácter confidencial, era lograr que Boehringer fuese más competitiva y, por ende, que su facturación subiera.

Los dineros usados para estos pagos por información se justificaban a través de la figura de cuenta de gastos de los representantes comerciales, y –según los implicados– lo hacían con el visto bueno de sus jefes directos en la multinacional. Además, terminaron admitiendo que la compra de información de manera ilícita se habría realizado continuamente entre el 2013 y el 2017.

En efecto, dichos pagos se frenaron en el segundo semestre de 2017, cuando Boehringer decidió investigar disciplinariamente y despedir a Rodríguez y a Morales Sosa –siguiendo protocolos internos–, luego de hallarlos responsables de acudir a prácticas ilícitas en su ejercicio como representantes comerciales de la compañía.

“Es claro que puede haber riesgo de que este tipo de situaciones se presenten, pero de ninguna manera cuentan con el aval corporativo de Boehringer ni mucho menos son autorizadas institucionalmente. Cuando investigamos, debido a una queja interna, realizamos un riguroso proceso interno y, ante la evidencia, decidimos finalizar la relación laboral con los señores

Rodríguez y Morales”, le dijo a EL TIEMPO Luis Bedoya Romero, directivo del departamento Legal y de Cumplimiento de la multinacional.

De hecho, para la farmacéutica, con oficinas centrales en Alemania y al menos 57 años de presencia en Colombia, el proceso abierto en Afidro obedece a un intento de presión social para lograr que los despedidos obtengan una millonaria indemnización laboral.

Ética vs. Ventas

Incluso, Bedoya advirtió que desde el 2017 se vienen realizando convenios comerciales con firmas como Audifarma, en los cuales se pacta un reconocimiento económico a cambio de información relacionada con los productos que provee Boehringer, en torno a inventario y suministro, pero que nada tienen que ver con los datos de pacientes o medicamentos de otras empresas.

“Es algo legal y reglamentado”, enfatizó Bedoya. Y Audifarma precisó que la información suministrada al laboratorio “hace referencia única y exclusivamente al inventario de los productos de esta marca”.

Pero otra es la postura que tienen Rodríguez y Morales, los despedidos.

Para ellos, conforme a sendas demandas que interpusieron en el Juzgado Segundo Laboral de Pereira y a la denuncia allegada a Afidro, la compra de información de los procesos de mercado de los competidores de la multinacional era de conocimiento de sus jefes. Incluso, advirtieron que la firma hizo varias veces uso de esos datos para potenciarse comercialmente en varias regiones del país.

“Es desde comienzos del 2013 cuando se da inicio al proceso de obtención y pago de la información que servía para análisis, planes de acción de ventas y mercadeo de Boehringer, al punto de que la información adquirida se usaba para desarrollar estrategias de mercadeo, objetivos de ventas y tácticas de trabajo de los equipos de venta. Es más, esto lo conocían los gerentes regionales y comerciales, los de venta y de mercadeo, y hasta los equipos de visita médica y analistas de venta”, le dijo Morales a este diario.

Y si bien los dos reconocieron que ese tipo de conductas no están reglamentadas y pueden ir en contravía de lo que en el sector se conoce como ‘compliance’ (una especie de guía ética), se ratificaron en que esta labor de ‘espionaje comercial’ era autorizada por sus jefes directos y, por lo mismo, aseguraron que su desvinculación laboral de la multinacional fue irregular.

Con base en este último argumento, de que fueron separados de sus cargos erróneamente, en sus demandas ante el juzgado laboral de Pereira reclaman una indemnización cercana a los 3.000 millones de pesos. Sin embargo, desde Boehringer se afirmó que los dos realizaron entrenamientos anticorrupción y hasta se advirtió que en el receso de una de las audiencias de conciliación le pidieron a su apoderado –en un pasillo aledaño al juzgado que lleva el proceso– un pago de 2.000 millones para desistir de las denuncias.

El capítulo ‘diabetes’

En el expediente de Afidro hay una referencia a la supuesta comercialización irregular del medicamento Jardiance, el cual el Invima autorizó a distribuir para tratar la diabetes.

No obstante, según lo allegado al proceso, Boehringer capacitaba a sus empleados comerciales para que también lo ‘ofrecieran’ como un producto médico con incidencia positiva en el tratamiento de problemas cardiovasculares. Para esto último, admitió el propio laboratorio Boehringer, el Invima solo dio autorización en agosto pasado. Pero advirtió que lo que hizo previamente fue un intercambio de evidencia científica sin fines comerciales.

Morales y Rodríguez, por el contrario, aseguraron que sí hubo capacitaciones con ese fin comercial y se quejaron de que hasta les interpusieron una tutela para callarlos.

El caso, inédito para Afidro y su tribunal de ética, espera resolverse antes de marzo próximo.

“Todo depende de las pruebas anexadas y de la queja formal. Ya realizamos un chequeo inicial, sin entrar a valorar de fondo, y le pasamos todo al tribunal, que es la instancia que debe dictar un veredicto”, precisó Orlando Sarmiento, director científico de la agremiación.

En cualquier caso, todas las partes reconocieron que el asunto es tan delicado que puede sentar un precedente en Colombia en cuanto a manejo de información confidencial con fines comerciales en el sector de medicamentos, por lo que –según supo este diario– ya se ordenaron la práctica de pruebas y recaudación de testimonios para determinar cuál lado tiene la razón.

‘No vamos a ceder ante presiones con fines económicos’

Luis Bedoya Romero, directivo del departamento Legal y de Cumplimiento de Boehringer, le aseguró a EL TIEMPO que la multinacional nunca ha dado autorización para acudir a prácticas ilegales a fin de acceder a información de sus competidores en el país.

Además, que la firma está en la disposición de asumir las decisiones éticas y judiciales que se den en los procesos abiertos, pero advierte que desde ya se está analizando la posibilidad de emprender acciones legales contra Robinson Rodríguez Álvarez y José Edilberto Morales Sosa, los dos exempleados de la multinacional que denunciaron este caso de ‘espionaje comercial’.

Bedoya agregó: “No vamos a ceder ante presiones con fines económicos”, en referencia a la indemnización de unos 3.000 millones de pesos que reclaman tras el despido. “Ratificamos nuestra labor y compromiso ético”, dijo.

¿Evadió Merck la obligación de advertir sobre las ‘fracturas de Fosamax’? (Did Merck circumvent its duty to warn on ‘Fosamax Fractures’?)

Suzanne B. Robotti

Medshadow Foundation, 18 de diciembre de 2018

<https://medshadow.org/features/merck-fosamax-fractures-supreme-court/>

Traducido por Salud y Fármacos

La forma en que Merck reaccionó a la necesidad de actualizar la etiqueta de Fosamax al darse cuenta de las fracturas espontáneas es motivo de un juicio ante el Tribunal Supremo, para el que MedShadow ha presentado un escrito de amicus curiae.

¿Cuál era la obligación de Merck de advertir sobre las fracturas de Fosamax?

¿Cómo te sentirías si un medicamento que tomaste siguiendo las recomendaciones médicas te causó un problema serio de salud y luego supiste que la compañía farmacéutica no era legalmente responsable del daño a pesar de que conocía el riesgo y no te lo dijo a ti ni a tu médico?

Esto es exactamente lo que ha ocurrido en el caso de Fosamax (alendronato), un medicamento utilizado para tratar la osteoporosis y la osteopenia. Después de ser aprobado por FDA y de que las mujeres de todo el país comenzaran a tomar el medicamento, la FDA y su fabricante Merck, comenzaron a recibir informes sobre fracturas espontáneas del fémur de las mujeres que tomaban el medicamento.

Estas fracturas, llamadas "fracturas de Fosamax", ocurren sin previo aviso y generalmente requieren cirugía. Aunque son un efecto secundario raro del medicamento, millones de mujeres lo han tomado. Si bien no se conoce el número real de fracturas por Fosamax, aproximadamente 500 mujeres han demandado a Merck por no advertirles sobre el riesgo de este efecto secundario doloroso y posiblemente debilitante. Estas demandas son la razón por la que la farmacéutica ha apelado a la Corte Suprema de EE UU (e caso Merck, Sharp & Dohme Corp. v. Doris Albrecht, et al. se presenta ante la Corte Suprema de EE UU el 7 de enero de 2019).

MedShadow Foundation, la organización sin fines de lucro que fundé en 2012 para informar al público sobre los efectos secundarios de los medicamentos, junto con tres ex funcionarios de la FDA, presentó un escrito de amicus curiae en apoyo de Albrecht, el demandado en el caso. Estos informes de "amigo del tribunal" los presentan individuos u organizaciones que no son partes en el juicio.

Merck admite que Fosamax causó las fracturas

Merck reconoce que Fosamax causó estas fracturas y que la compañía las conocía. En 2008, Merck comenzó el proceso para obtener el permiso de la FDA para poner una advertencia en la etiqueta del medicamento. Todos los medicamentos llevan una etiqueta o inserto que incluye las instrucciones sobre cómo tomarlo, sus usos y las advertencias y efectos secundarios o adversos. La FDA revisa y debe aprobar la información de las etiquetas para asegurar que es correcta. Las etiquetas también proporcionan protección legal para que las compañías farmacéuticas no sean demandadas por efectos adversos, ya que los pacientes han sido advertidos de los efectos adversos en las etiquetas.

La FDA confía en los fabricantes para actualizar y hacer cambios en las etiquetas de los medicamentos a lo largo de la vida de los medicamentos. La necesidad de actualizarlas se debe a que las aprobaciones de medicamentos nuevos a menudo se basan en

pequeños ensayos clínicos de 1.000 personas o menos que normalmente duran menos de un año. Los efectos secundarios inusuales o raros no se pueden detectar en ensayos tan pequeños y a corto plazo. Una vez que se aprueba un medicamento y miles o millones de personas lo toman, pueden surgir nuevos efectos secundarios y eventos adversos que no se habían presentado durante los ensayos clínicos o que son el resultado de un uso prolongado.

Las fracturas espontáneas causadas por Fosamax no comenzaron a aparecer hasta que el medicamento llevaba cinco años en el mercado. Y estas fracturas no son los únicos problemas óseos significativos relacionados con el fármaco. Las personas que tomaron Fosamax informaron casos de osteonecrosis (literalmente "muerte ósea") de la mandíbula, una condición dolorosa en la que los huesos de la mandíbula quedan expuestos. En 2013, Merck acordó pagar US\$27,7 millones para resolver 1.140 juicios de personas que alegaron que Fosamax les causó ese problema.

Si la Corte Suprema permite a las compañías farmacéuticas eludir la ley, ... que es lo que Merck está tratando de hacer en este caso, eliminaría la motivación de las compañías farmacéuticas para proporcionar a la FDA información oportuna y transparente.

Las compañías farmacéuticas tienen el mejor acceso a los informes de eventos adversos y prestan atención a la actualización de las etiquetas de los medicamentos como una salvaguardia importante para la protección del paciente.

Cuando Merck solicitó a la FDA hacer un cambio a la etiqueta para reflejar estas fracturas, la FDA rechazó su solicitud. ¿Por qué? Porque Merck las describió como fracturas por estrés, que son menores y bastante diferentes de las fracturas espontáneas que son mucho más graves. Una fractura por estrés es una fractura ósea incompleta que generalmente se trata con reposo e inactividad. Una fractura espontánea es una rotura completa que se produce en un hueso aparentemente normal sin ningún trauma y, a menudo, debe repararse con cirugía.

Aunque las compañías farmacéuticas son responsables de actualizar las etiquetas, la FDA puede exigir actualizaciones. En 2010, la FDA convocó a un panel para revisar el número creciente de informes de fracturas espontáneas relacionadas con Fosamax. Después de revisar la investigación, el panel encontró una conexión clara entre Fosamax y las fracturas espontáneas del fémur. La FDA entonces ordenó a Merck que cambiara la etiqueta.

Las mujeres que demandan a Merck afirman que el fabricante de medicamentos no las advirtió

Las mujeres que demandan a Merck afirman que la compañía no les advirtió sobre un evento adverso conocido. Merck afirma que la FDA no permitió que la empresa cambiara la etiqueta, por lo que Merck no pudo advertir a las mujeres ni a sus médicos.

Si Merck prevalece, la táctica falsa que usó para Fosamax podría ser replicada por otras compañías farmacéuticas y tener efectos de gran alcance.

Supongamos que una compañía farmacéutica descubre que uno de sus medicamentos causa un evento adverso grave. La compañía presenta una solicitud de cambio en la etiqueta del medicamento, pero a sabiendas diseña el cambio para que la FDA no lo acepte, ya sea minimizando el riesgo de un evento adverso o no describiendo el riesgo con precisión. La compañía farmacéutica podría luego afirmar que no es responsable por no advertir a los consumidores sobre ese evento adverso porque la FDA negó el cambio a la etiqueta.

La MedShadow Foundation es una pequeña organización sin fines de lucro con recursos limitados. Sin embargo, hemos asumido el costoso y largo proceso de presentar un informe de amicus curiae porque creemos que no se puede permitir que las compañías farmacéuticas oculten riesgos, efectos secundarios y eventos adversos de los medicamentos, o exageren sus beneficios.

La misión de la fundación es proteger la calidad de vida asegurándose de que las personas tengan toda la información conocida sobre los efectos secundarios antes de tomar una receta o un medicamento de venta libre. Hoy en día, las compañías farmacéuticas están motivadas para revelar riesgos previamente desconocidos y advertir a la comunidad médica para que no puedan ser demandadas por daños. La FDA y la ley deben mantener esa obligación de proteger a las personas de daños innecesarios.

Siempre habrá algún riesgo con los medicamentos, pero los consumidores tienen derecho a toda la información sobre sus beneficios y riesgos, cuando sea que se descubra esa información, para que puedan tomar decisiones informadas sobre su salud y bienestar.

Un ex ejecutivo de Novartis gana US\$1,5 millones como delator en un juicio de represalia (*Former Novartis executive wins \$1.5M in whistleblower retaliation lawsuit*)

Eric Sagonowsky |

FiercePharma, 27 de febrero de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/former-novartis-executive-wins-1-5m-whistleblower-retaliation-lawsuit>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de cuatro años después de que una ex ejecutiva de Novartis demandara a la farmacéutica alegando que perdió su trabajo por sugerir que el estudio de un medicamento podría ser un tipo de soborno, un jurado ha dictaminado a su favor.

Min Amy Guo afirmó que la compañía la despidió después de que expresara su preocupación por el estudio planeado, que se centró en el medicamento contra el cáncer Afinitor y que realizaría el distribuidor de medicamentos McKesson. Ahora, después de muchos años de procedimientos judiciales y juicio, ella prevaleció con un veredicto por el que recibirá casi US\$1,5 millones, informa Stat.

La demanda de Guo explicaba que Novartis propuso el estudio del medicamento en 2012, pero en lugar de asignar el proyecto al Grupo de Investigación en Economía de la Salud y Resultados de Novartis, grupo que dirigía Guo, lo encargó al grupo de Operaciones Científicas en Oncología – Grupo de Mercados

Gestionados de McKesson para que lo realizara. Ese grupo está "enfocado en la interacción con el cliente", dijo la demanda.

Más tarde, Guo dijo que se sentía "vindicada" cuando otro ejecutivo de Novartis planteó las mismas preocupaciones y canceló el contrato. Aun así, Guo afirmó que Novartis tomó represalias contra ella y la despidió.

Un portavoz de Novartis dijo que la compañía está "satisfecha de que el jurado esté de acuerdo con Novartis en que la Sra. Guo violó la política de la compañía".

"Sin embargo, estamos decepcionados y en desacuerdo con el veredicto del jurado a favor de la demandante", agregó. "Fue despedida de la empresa por razones legítimas y no discriminatorias, incluyendo una violación de las políticas de la compañía. Buscaremos enérgicamente todas las opciones de apelación y posteriores al veredicto relacionadas con este caso".

Novartis no es ajeno a las denuncias por sobornos. La compañía actualmente enfrenta acusaciones de funcionarios de EE UU que dicen que con sobornos a médicos estaba "esencialmente comprando recetas", y la compañía ha estado involucrada en un escándalo en Grecia durante dos años.

Aparte de esos escándalos, la compañía sufrió otro golpe en su reputación el año pasado cuando se hizo público que la compañía pagó al ex abogado de Donald Trump, Michael Cohen, US\$1,2 millones por servicios de consultoría durante la transición presidencial.

Las subsidiarias de Purdue Pharma que se acaban de crear suscitan sospechas de ser una estrategia para proteger activos en caso de bancarrota (*Purdue Pharma's newly created subsidiaries raise questions over attempts to shield assets from bankruptcy*)

Ed Silverman

Statnews, 1 de abril de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/04/01/purdue-opioids-bankruptcy-subsidiaries/>

Traducido por Salud y Fármacos

Mientras Purdue Pharma se enfrenta a miles de demandas judiciales que culpan a la compañía por contribuir a la crisis de los opioides, el fabricante de medicamentos ha indicado que podría declararse en bancarrota. Si eso ocurre, es probable que algunas subsidiarias que acaba de crear sean investigadas.

En los últimos meses, Purdue ha lanzado dos sociedades limitadas que ahora están comercializando o desarrollando medicamentos que anteriormente figuraban en la lista de productos de Purdue. Varios ejecutivos actuales y anteriores de Purdue dirigen estas compañías, a las cuales el fabricante de medicamentos se refiere como subsidiarias operativas. Y una entidad de Purdue tiene registradas sus marcas, es decir tiene los derechos de marca de sus nombres.

Una de las subsidiarias es Adlon Therapeutics, que recientemente obtuvo la aprobación de la FDA para comercializar un medicamento para el trastorno de déficit de atención/hiperactividad TDAH. La otra es Imbrium Therapeutics,

que tiene un acuerdo conjunto de desarrollo y comercialización con Eisai para un medicamento para el insomnio que podría ser aprobado por la FDA este año. El acuerdo entre Purdue y Eisai se anunció por primera vez en 2015.

Se espera que estas entidades se dividan por los mismos motivos que ha esgrimido el Procurador General de Nueva York en un juicio que en el que se afirma que la familia Sackler, que controla Purdue, usó varias compañías para transferir fondos de la empresa a sus cuentas bancarias personales. La demanda argumenta que las ganancias que dichas compañías han pagado a los propietarios de Purdue deben recuperarse en lugar de considerarse bienes que la familia puede proteger de los acreedores.

"Si Purdue se declara en bancarrota, lo primero que sucederá es que se organizara una gran audiencia para estimar los activos, a dónde se ha ido el dinero, ya sean transferencias fraudulentas o maniobras financieras inapropiadas", dijo Joseph Rice, uno de los abogados co-líderes que representan a numerosos gobiernos en los litigios por opioides que se han presentado en Cleveland contra Purdue y otras compañías farmacéuticas.

"Hay ciertos tipos de transferencias de estructuras corporativas que pueden, de hecho, proteger un activo que no está involucrado en el litigio, pero que sin duda serán revisados para comprobar si fue un intento de mover activos", continuó. "Esto va a ir más allá de lo que hoy se define como Purdue Pharma LP. Habrá más control sobre lo que esta empresa ha hecho, cómo lo ha hecho y cómo se ha ejecutado la acción".

Un portavoz de Purdue nos escribió diciendo que "Purdue es una empresa privada y no hacemos comentarios sobre la información financiera". También nos remitió al sitio web de Purdue, que señala que Imbrium se creó para "seguir avanzando en su cartera emergente" y desarrollar un inventario de medicamentos opioides para el dolor, entre otros. El sitio también señala que Adlon se centra en el TDAH y los trastornos relacionados.

El sitio web de Adlon, sin embargo, casi no tiene información. Hay información sobre sus medicamentos para el TDAH y los números de teléfono para los mayoristas y para informar los eventos adversos. La página de Imbrium tiene más información corporativa, incluyendo una página que muestra varios medicamentos en etapa temprana de desarrollo. Dos de éstos, tinostamustina y etopósido toniribato, se espera que puedan tratar el cáncer y, hasta junio pasado, formaban parte de la cartera de Purdue.

Lo que los sitios web no revelan son los nombres de las personas que dirigen las subsidiarias. Ambas están encabezadas por ex ejecutivos de Purdue, quienes fueron transferidos durante los últimos meses. La página de Adlon en LinkedIn enumera solo un empleado, Marcelo Bigal, un jefe médico de Purdue que el mes pasado se cambió a Adlon. Hace un año se pasó de Teva Pharmaceuticals a Purdue.

La página de LinkedIn de Imbrium indicó que Paul Medeiros fue nombrado presidente en enero, después de pasar más de siete años en Mundipharma International, una compañía controlada por Sackler con sede en el Reino Unido. De hecho, casi todo el equipo ejecutivo de Imbrium proviene de Purdue, incluyendo los

jefes de asuntos reguladores (quienes todavía tienen el mismo trabajo en Purdue), los de operaciones comerciales, y los de licencias. Tanto Purdue como Imbrium comparten directores médicos ejecutivos.

Mientras tanto, una institución de Purdue presentó las marcas registradas de Imbrium y Adlon en agosto y noviembre, respectivamente, aunque Adlon también figura como propietario del nombre Adlon. Purdue registró la marca de Adhansia XR, el medicamento para el TDAH que vende Adlon, en enero de 2018. Las tres compañías tienen su sede en Stamford, Connecticut, donde Purdue tiene su sede central desde hace años.

Según Erik Gordon, un profesor de empresas y derecho de la Universidad de Michigan, el momento en que se han realizado todas estas actividades, desde la creación de las subsidiarias hasta la transferencia de activos y empleados, podría ser un problema para Purdue y los Sacklers, ya que han sucedido poco antes de que el fabricante de medicamentos indicara que Purdue podía quebrar.

“Las personas depositan activos en subsidiarias por una variedad de razones en una variedad de momentos, incluyendo razones comerciales sólidas muy razonables. Para algunos, podría ser un procedimiento operativo estándar”, nos explicó Gordon. “Pero cuando estas cerca de la bancarrota, el momento en que lo haces puede resultar sospechoso, porque cualquier cosa que hagas se verá con escepticismo”.

Aunque resolver esto puede ser complicado. Por lo general, una cuestión clave sería esclarecer si Purdue creó las subsidiarias y les transfirió los medicamentos para, con la quiebra, eludir los pagos que reclamen los acreedores. En el lenguaje legal, estas preocupaciones se conocen como transferencias fraudulentas, según Paul Rubin, un abogado que se especializa en leyes de bancarrota. Esto es lo que quiere saber el fiscal general de Nueva York.

“Si la razón para transferir activos es crear una subsidiaria nueva y saneada de Purdue Pharma para protegerse de las posibles responsabilidades que resulten de las demandas pendientes, y si efectivamente la transferencia consiste en tomar los activos de un demandado de Purdue Pharma y dejarlos fuera del alcance de los acreedores del demandado”, entonces el problema real es que la transferencia se puede considerar fraudulenta”, nos escribió Rubin.

Sin embargo, las subsidiarias operativas, en este caso, probablemente se considerarían activos de Purdue al alcance de los acreedores, al menos en algún momento, ya que Purdue tiene el control de esas empresas, según Gordon. El portavoz de Purdue mantuvo que los activos no se transfirieron desde Purdue.

Entonces, ¿qué podrían haber ganado los Sacklers al crear las subsidiarias y transferir los medicamentos? Rubin explicó que los acreedores de empresas matrices, en este caso, Purdue, no son automáticamente acreedores de las subsidiarias operativas. Esto deja a las subsidiarias en libertad de operar sin las restricciones de ser supervisadas por un fideicomisario de la corte de bancarrota.

¿Por qué podría importar esto? Imbrium, por ejemplo, tendría flexibilidad para desarrollar su línea de medicamentos en etapa temprana de desarrollo, así como comercializar el medicamento para el insomnio, suponiendo que gane la aprobación regulatoria y resuelva los detalles con Eisai. Adlon podría, presumiblemente, diseñar un plan de marketing para el medicamento para el TDAH. Y se podría esperar que ambas subsidiarias repartan los ingresos como mejor les parezca.

En otras palabras, los activos pueden desarrollarse y el valor se agregaría más rápidamente que si las decisiones corporativas se atascan en un tribunal de bancarrota. En última instancia, esto puede ser más valioso para los acreedores, ya que los Sacklers podrían tener más dinero para pagar los reclamos de la quiebra, y quizás también a ellos mismos, según Gordon.

“En última instancia, estas maniobras que hicieron podrían aumentar el valor del oro en esas dos subsidiarias”, dijo. “Y tal vez hay algunas monedas de oro para los Sacklers”.

Argentina. Desde AAPM repudiamos la impunidad de la corporación farmacéutica y la complicidad del Gobierno de Macri

Asociación Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina

Indymedia, Argentina, 3 de Abril de 2019

<https://argentina.indymedia.org/2019/04/03/despidos-en-novartis-y-sanofi-aventis-repudiamos-la-impunidad-de-la-corporacion-farmaceutica-y-la-complicidad-de-macri/>

Desde AAPM repudiamos la impunidad de la corporación farmacéutica y la complicidad del Gobierno de Macri

La Asociación Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina denuncia nuevos intentos de despidos por parte de laboratorios multinacionales de capitales extranjeros.

Los casos de Novartis, de capitales suizos, y de la francesa Sanofi Aventis demuestran cómo la industria pretende imponer sus condiciones ya que pese a sus ganancias extraordinarias, insisten en maximizar sus ingresos mediante el ajuste sobre los trabajadores.

La firme posición de los trabajadores organizados en la Asamblea ha impedido que se avance en la quita masiva de fuentes de trabajo, aunque las firmas continúan amenazando a los trabajadores.

Ambas compañías pretenden, con el aval del Poder Ejecutivo, maximizar sus ganancias a partir del traspaso de fármacos de venta ética o bajo receta hacia la venta libre, sin ningún criterio científico.

Este "cambio de estrategia de comercialización" implica un riesgo para la salud colectiva: la publicidad de fármacos en medios masivos alienta la automedicación al exaltar beneficios (muchos falsos y no científicamente comprobables) omitiendo efectos adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas.

En ese sentido, nuestro Secretario General, Ricardo Peidro, afirmó que “un medicamento no es un bien de consumo como cualquier otro, no se puede comercializar como un caramelo. Defender las fuentes de trabajo de los visitantes médicos hoy es defender la salud colectiva de la codicia de la industria farmacéutica”.

Los laboratorios cuentan con el apoyo y la connivencia del Gobierno Nacional tanto para desconocer criterios científicos a la hora de comercializar medicamentos, como para aplicar estos ajustes y avanzar en la quita de derechos, por eso, desde la conducción de AAPM, estamos dispuestos a hacer lo necesario para ponerle un freno a esta dramática situación.

Contacto para la prensa: Ricardo Peidro:

La FDA actualiza la lista de empresas de marca que bloquean a los solicitantes genéricos (*FDA updates list of brand name companies blocking generic applicants*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 12 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/fda-updates-list-of-brand-name-companies-blocking>

Traducido por Salud y Fármacos

Pero ese llamado a la acción no ha impedido que las compañías de marca sigan burlando la legislación al menos una forma: negándose a proporcionar muestras a los competidores que quieren comercializar productos genéricos.

Para disuadir este tipo de tácticas, la FDA creó y actualizó recientemente una lista de los posibles solicitantes de genéricos que les han consultado porque quieren desarrollar una versión genérica de un medicamento comercializado, pero no pueden obtener las muestras necesarias del producto de marca o referencia enumerada (RLD).

Contexto

Las compañías de genéricos que solicitan la aprobación de nuevos productos deben demostrar que su producto es bioequivalente al RLD.

"Esto generalmente requiere que la compañía genérica realice estudios de bioequivalencia comparando su producto con el RLD, y retenga las muestras del RLD utilizado en las pruebas una vez completado el estudio. Para realizar este tipo de estudios de bioequivalencia, la compañía genérica necesita obtener muestras (generalmente entre 1.500 y 5.000 unidades) del RLD", explica la FDA.

Pero ocasionalmente, las muestras del RLD no están disponibles a través de los canales de distribución normales porque el patrocinador del RLD limita su distribución, por su propia iniciativa o en respuesta a una estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) que incluya elementos para garantizar un uso seguro (ETASU).

Por ejemplo, solo un número limitado de farmacias pueden estar dispuestas o tener la capacidad de cumplir con los requisitos específicos de certificación de farmacia en un REMS.

“Una vez se implementan dichas limitaciones, entendemos que algunos patrocinadores de RLD: 1) se niegan a vender el producto directamente a la compañía genérica (o imponen términos a la venta que las compañías de genéricos consideran onerosas o imposibles de cumplir), o 2) "ponen limitaciones a la capacidad de las farmacias o mayoristas para vender muestras a las compañías genéricas para que puedan desarrollar los genéricos", señala la FDA.

Los posibles solicitantes del permiso de comercialización de genéricos (de ahora en adelante solicitantes genéricos) pueden pedir que la FDA revise sus protocolos de estudios de bioequivalencia para evaluar si contienen protecciones de seguridad comparables a las de los REMS aplicables al RLD.

Si la FDA determina que lo hacen, la FDA notificará por carta esta determinación a los posibles solicitantes genéricos.

Posteriormente, el solicitante genérico puede pedir que la FDA envíe una segunda carta, conocida como Carta de determinación de seguridad, directamente al productor de RLD, indicando que la FDA no considerará que proporcionar su producto a ese solicitante genérico en particular sea una violación de los REMS para el RLD.

Lista actualizada

La FDA ha creado una lista que refleja las consultas de acceso a RLD que la agencia ha recibido de los posibles solicitantes genéricos sobre productos RLD comercializados, y la actualiza semestralmente.

La lista abarca desde 14 consultas para Tracleer (bosentan) de Actelion Pharmaceuticals hasta 13 consultas relacionadas con Revlimid (lenalidomida) de Celgene hasta 10 consultas para Letairis de Gilead (ambrisentan).

Pero la FDA también señala que no ha "investigado ni confirmado de forma independiente las limitaciones de acceso descritas en las consultas recibidas".

Ver la lista en:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm607738.htm>

EE UU. Cuando el medicamento enferma a los pacientes (*When medicine makes patients sicker*)

Kaiser Health News, 4 de enero de 2019

<https://khn.org/news/how-tainted-drugs-reach-market-make-patients-sicker/>

Traducido por Salud y Fármacos

A pesar del ruido rítmico, tipo martillo, de un ventilador mecánico, Alicia Moreno se había quedado dormida en una silla junto a la cama del hospital de su hijo de 1 año cuando un médico la despertó con malas noticias: el ablandador de heces de uso frecuente que unos meses antes le habían administrado a su hijo, Anderson, estaba contaminado con la bacteria *Burkholderia cepacia*.

De repente, la complicada evolución de Anderson tenía sentido médico. B. cepacia era la misma inusual bacteria que se encontraba misteriosamente en el tracto respiratorio del niño, y que lo había sacado temporalmente de la lista de candidatos a un trasplante de corazón. La misma bacteria reapareció después de su trasplante, se combinó con una enfermedad similar a la gripe e infectó sus pulmones. Desde entonces ha estado en un ventilador.

El medicamento contaminado de venta libre, docusato de sodio, que se receta rutinariamente a casi todos los pacientes hospitalizados para evitar el estreñimiento, hizo que Anderson sufriera "lesiones graves y peligrosas que amenazan su vida", afirma una demanda presentada por su familia. Eventualmente, el medicamento fue retirado, pero solo después de que el personal de un hospital de Texas notara un aumento en las infecciones por B. cepacia, se inició una investigación de seis meses que desembocó nuevamente en el medicamento contaminado y su planta de fabricación en Florida.

"Algo que se suponía que lo ayudaría lo perjudicó", dijo Alicia Moreno.

Desde el inicio de 2013, las compañías farmacéuticas con sede en EE UU o en el extranjero han retirado del mercado alrededor de 8.000 medicamentos, que representan miles de millones de tabletas, frascos y viales que han ingresado a la cadena de suministro de medicamentos en EE UU y se han colocado en los botiquines de medicamentos de los pacientes, en los armarios de suministros hospitalarios y en los goteos intravenosos, muestra una investigación de Kaiser Health News. Los retiros de mercado representan una fracción de los medicamentos que se envían anualmente. Pero los productos defectuosos contenían de todo, desde bacterias peligrosas o pequeñas partículas de vidrio hasta moho, o demasiado o muy poco ingrediente activo del medicamento.

Durante el mismo período, 65 instalaciones de fabricación de medicamentos retiraron casi 300 productos durante los 12 meses posteriores a haber superado una inspección de la FDA, incluyendo el caso del ablandador de heces, según un análisis de KHN de los avisos de retiro y los registros de inspección de la FDA.

Estos retiros incluyeron más de 39.000 botellas del medicamento contra el VIH Atripla por estar contaminados con "partículas de goma de silicona roja", casi 37.000 tabletas genéricas de Abilify que eran "superpotentes" y casi 12.000 cajas de Aleve genérico (naproxeno) que en realidad eran ibuprofeno, según los datos de retiros analizados por KHN.

Según los informes de la FDA y los CDC, el medicamento que presuntamente enfermó a Anderson Moreno infectó gravemente a al menos otras 63 personas en 12 estados. El medicamento se fabricó en una planta de PharmaTech en el condado de Broward, Florida. Esa misma planta pasó una inspección de la FDA mientras estaba fabricando productos contaminados con bacterias, según una revisión de KHN de los registros de inspección.

Retiro de medicamentos después de inspecciones de la FDA

Cerca de la mitad de los medicamentos retirados había sido producidos en plantas que la FDA ya había identificadas por

violaciones durante su última visita de inspección. Pero casi 700 retiros tuvieron lugar en plantas que había aprobadas después de una inspección. Y casi 3.000 retiros fueron de plantas que no se habían inspeccionado desde 2008 (véase el cuadro adjunto)



PharmaTech no respondió a las solicitudes de comentarios de KHN. Un abogado de la farmacéutica presentó una moción para desestimar la demanda en abril, pero no fue concedida. En los registros judiciales de seguimiento, PharmaTech ha negado las acusaciones en su contra.

Al igual que otros comisionados de la FDA antes que él, Scott Gottlieb ha tildado al programa de supervisión de medicamentos de su agencia como "estándar de oro" por su seguridad y eficacia.

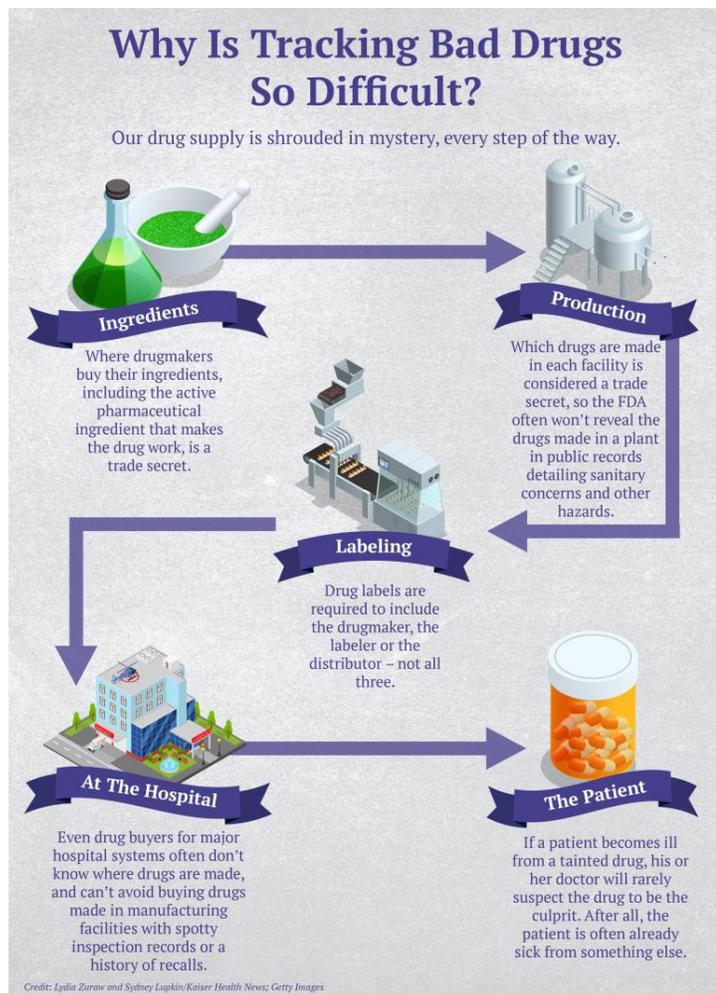
Pero el consultor veterano de la industria John Avellanet, quien ha capacitado a inspectores de la FDA, cuestiona la efectividad de las inspecciones que la FDA hace a las plantas de medicamentos. "Es muy fácil" para los inspectores de la FDA ignorar cosas porque están trabajando con términos normativos confusos.

Es casi imposible determinar con qué frecuencia las personas se enferman o mueren a causa de medicamentos contaminados. Ninguna agencia gubernamental rastrea los casos a menos que estén vinculados a un brote importante entre pacientes hospitalarios. Y cuando surgen enfermedades repentinas y aparentemente aleatorias en lugares dispares también son notoriamente difíciles de relacionar con un medicamento contaminado. Eso es en parte porque los fabricantes de medicamentos no tienen que divulgar qué productos se fabrican en qué plantas de fabricación, ya que se considera información de propiedad exclusiva.

El resultado: incluso el que compra medicamentos para un hospital importante no puede rastrear de dónde proviene un producto potencialmente peligroso, dijo Erin Fox, quien compra medicamentos para los hospitales de la Universidad de Utah Health.

"La seguridad del paciente debe ser lo primero", dijo, y agregó que el análisis de KHN indica que "la calidad de nuestro medicamento probablemente no es la que creemos", y lo califica de una realidad "aterradora". "Algo debe cambiar si esto sucede

con tanta frecuencia y tenemos pacientes que reciben productos contaminados".



La FDA rechazó ser entrevistada para esta historia, pero respondió las preguntas escritas.

"Si bien la FDA preferiría que no se distribuyeran medicamentos que luego se van a retirar, no creemos que un retiro indique el fracaso de los programas de inspección y vigilancia de la FDA", dijo el portavoz de la FDA, Jeremy Kahn, en un correo electrónico. Dijo que los inspectores "pueden no descubrir todos los problemas o prácticas que pueden llegar a provocar un problema que ocasione un retiro" y que "no todos los retiros son el resultado de una mala práctica de fabricación".

La historia de PharmaTech

"Aleta afortunada, aleta afortunada, aleta afortunada", Alicia Moreno, de 30 años, repetía mientras desenredaba el brazo de su hijo de 3 años debilitado por un accidente cerebrovascular de un suéter y su ventilador portátil en el asiento trasero del automóvil para emprender un viaje de cuatro horas para visitar a los médicos en Ann Arbor, Michigan. En la película de Disney "Buscando a Nemo", el padre de Nemo dice que la aleta más pequeña del joven es su "aleta afortunada".

Mientras su marido conduce, Alicia saca una caja de plástico transparente con jeringas y mira el reloj en el tablero. Anderson necesita alrededor de dos docenas de medicamentos diferentes

cada 24 horas, y Alicia se los administra a través de la palomilla que tiene en su barriga a las horas designadas.

No siempre fue así. Anderson parecía estar sano hasta su chequeo de 6 meses en mayo de 2016, dijo su madre. A mitad del examen, los Moreno llevaron a su bebé a un hospital cercano y se enteraron de que tenía una insuficiencia cardíaca y necesitaría un trasplante para sobrevivir. Ahí es donde recibió el ablandador de heces contaminado, alegan sus abogados. El hospital donde Anderson finalmente recibió su trasplante confirmó por correo electrónico que Anderson dio positivo a la misma cepa de B. cepacia involucrada en el brote que se encontró en el medicamento contaminado de PharmaTech.

En julio, según la familia, Anderson comenzó a tener dificultad para respirar y su temperatura subió a 106 grados, por lo que ingresó en cuidados intensivos, donde los médicos y las enfermeras lo cubrieron de hielo y se apresuraron a buscar la causa. Sus pruebas dieron positivo para B. cepacia, una bacteria que se encuentra en el agua no tratada y que por lo general no enferma a las personas sanas. La situación de Anderson en la lista de trasplantes quedó en suspenso y su problema cardíaco empeoró. Lo colocaron en una máquina que transfirió sangre fuera de su cuerpo, lo oxigenó y la devolvió nuevamente a su cuerpo.

Anderson finalmente recibió un trasplante de corazón en noviembre de 2016, pero cuatro días después de que los médicos cerraran su pecho, volvió a tener fiebre y sus pulmones empeoraron, por lo que requirió una maquinaria más complicada. Las pruebas dieron positivo para un virus similar a la gripe y a B. cepacia, según el hospital.

"¿De dónde lo sacó?", suplicaban sus padres. En ese momento, nadie lo sabía.

Cómo se deslizan las drogas contaminadas a través de descuidos

Se supone que la FDA inspecciona todas las fábricas, extranjeras y nacionales, que producen medicamentos para el mercado de EE UU, pero una revisión de KHN de miles de documentos de la FDA (registros de inspección, retiros del mercado, cartas de advertencia y juicios) ofrece información sobre las formas en que los medicamentos mal fabricados o contaminados llegan a los consumidores: los inspectores no detectan riesgos graves. Los fabricantes de medicamentos no cumplen con los estándares ni siquiera cuando la FDA toma medidas para forzar su cumplimiento. Cientos de plantas no han sido inspeccionadas durante años, si es que alguna vez lo han sido.

En julio pasado, por ejemplo, la FDA anunció el primero de muchos retiros voluntarios del medicamento valsartán para la presión arterial, porque algunas tabletas contienen una impureza que causa cáncer y se llama N-nitrosodimetilamina (NDMA). Más tarde encontrarían un carcinógeno similar, N-nitrosodietilamina (NDEA), en las píldoras de valsartán. Durante los dos años anteriores, los investigadores detectaron problemas preocupantes en dos fábricas extranjeras involucradas en la fabricación del medicamento.

Los investigadores de la FDA encontraron óxido, pintura desconchada y equipos deteriorados en una planta gestionada por

Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. en Zhejiang, China. El personal de la planta no estaba testando e investigando correctamente las "anomalías" en sus medicamentos y descartaban resultados de pruebas problemáticas, dijo la FDA en ese momento. Los inspectores también encontraron "partículas metálicas negras" y otros problemas en algunos medicamentos no identificados.

La FDA inspeccionó la planta en julio de 2018, después de recibir quejas por NDMA procedentes de una instalación que estaba más abajo en la cadena de suministro de medicamentos. La FDA puso la instalación en alerta de importación a finales de septiembre y emitió una carta de advertencia en noviembre detallando las deficiencias, incluyendo "Fallos de su unidad de calidad para garantizar que las quejas relacionadas con la calidad se investiguen y resuelvan".

En una instalación de Hetero Labs en India, en 2016, los inspectores de la FDA encontraron residuos de colores y blancos en los componentes, algunas tabletas de fábrica tenían el doble de grosor que otras, y los empleados estaban destruyendo documentos a media noche. La FDA emitió una carta de advertencia a la compañía como resultado de la inspección.

Las plantas que fabrican medicamentos para los consumidores estadounidenses se deben inspeccionar cada pocos años, según un sistema basado en riesgo. Sin embargo, en la última década, la FDA no ha inspeccionado la calidad de los medicamentos de más de 2.500 instalaciones en más de cinco años, según un análisis de KHN. Según el estudio, la FDA no tiene informes de haber inspeccionado de calidad de los medicamentos de más de 1.200 plantas domésticas y cerca de 400 plantas extranjeras en la última década, excluyendo aquellas que fabrican productos para animales. Gottlieb dijo en diciembre que espera eliminar la acumulación de instalaciones de medicamentos no inspeccionadas para fines de septiembre de 2019.

En el mejor de los casos, las inspecciones son una imagen instantánea en el tiempo e implica analizar los procesos en lugar de evaluar los medicamentos en sí mismos, dijo el especialista en calidad de medicamentos Dinesh Thakur, quien ha trabajado para los fabricantes de medicamentos. Las inspecciones pueden llevarse a cabo mientras la instalación está produciendo solo uno de la docena de medicamentos que generalmente fabrica.

"El supuesto implícito ... es que si los procesos [de fabricación] son sólidos, el producto será de buena calidad", dijo Thakur, quien dio la alarma sobre los problemas de control de calidad del fabricante de medicamentos genéricos Ranbaxy, que resultó en una declaración de culpabilidad en 2013 y un acuerdo de US\$500 millones. "Sus datos nos dicen que esto no es cierto".

Muchas de las inspecciones, dijo, están "se gestionan por etapas", por lo que las fábricas superan la prueba el día señalado, pero "cuando los inspectores se van, es una historia completamente diferente".

David Gortler, un exfuncionario médico de la FDA dijo que la mayoría de las inspecciones de plantas de medicamentos implican revisar los registros en papel y confiar en que son reales, en lugar de probar medicamentos al azar.

"Cualquiera puede escribir cualquier cosa en un pedazo de papel", dijo Gortler, quien ahora es consultor en FormerFDA.com. Añadió que los inspectores de la FDA no son amonestados, ni siquiera informados, de que han dado el visto bueno a una planta que poco después emitió un retiro del mercado.

Un golpe de suerte resuelve un misterio

El ablandador de heces contaminado que presuntamente enfermó a Anderson Moreno fue uno de los muchos medicamentos retirados por plantas poco después de que pasaron una inspección de la FDA. La bacteria se detectó solo después de un brote de la enfermedad, y después de una buena investigación médica.

En febrero de 2016, a más de 1.000 millas de distancia de la cama de Anderson en la UCI en Michigan, el personal de la UCI pediátrica del Texas Children's Hospital en Houston diagnosticó tres casos de B. cepacia en una semana, según un artículo de 2017 publicado en Infection Control and Hospital Epidemiology. Era extraño porque no había habido casos el año anterior.

El personal del hospital se embarcó en una investigación que duró meses y en julio habían identificado a 24 víctimas, cuya mediana de edad era inferior a 2 años. Los pacientes tenían la misma cepa de bacterias en su sangre, sus vías respiratorias, su orina o sus heces, según el artículo.

Las muestras coincidieron con las bacterias encontradas en el docusato líquido, el ablandador de heces, escribieron los investigadores.

El hospital alertó a los CDC y otros funcionarios de salud pública de sus hallazgos. Los CDC identificarían finalmente 63 infecciones confirmadas y 45 sospechas de infección grave por B. cepacia vinculados a la droga contaminada en 12 estados.

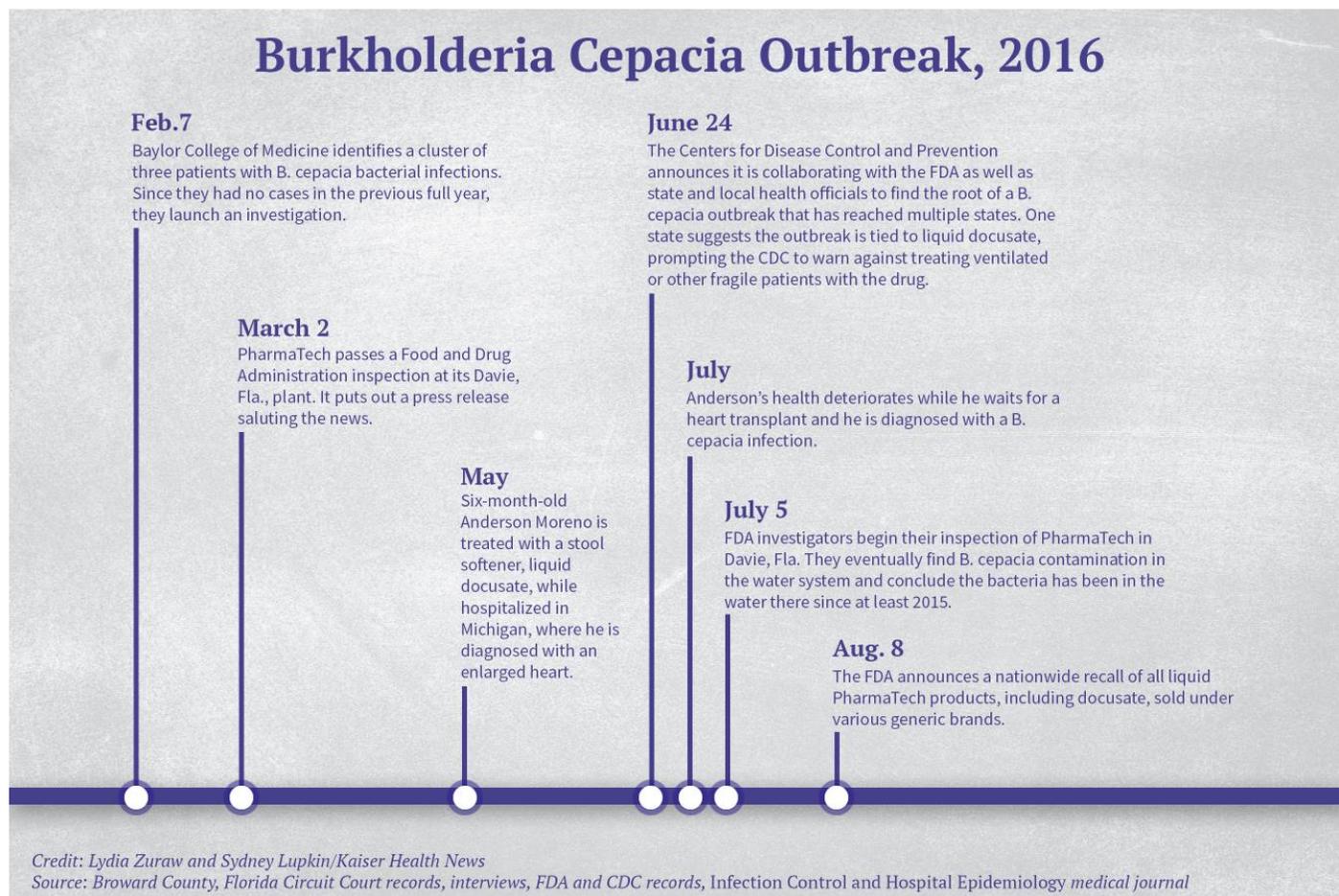
Una inspección de 36 días de la FDA a PharmaTech en Davie, Florida, que finalizó el 9 de agosto de 2016, reveló que la bacteria estaba en el agua utilizada para limpiar equipos y fabricar productos líquidos. Los inspectores de la FDA concluyeron que la bacteria entró en los medicamentos de la instalación en el 2015 y todavía estaba presente en el agua.

Anderson recibió tratamiento con el ablandador de heces en mayo de 2016. Sus padres presentaron una demanda en septiembre de 2017 en el condado de Broward (Florida), donde se ubica PharmaTech, contra el fabricante de medicamentos y otros en la cadena de suministro de medicamentos, alegando que la droga estaba contaminada y causó graves daños a su hijo. PharmaTech, que no devolvió las solicitudes de comentarios de KHN, presentó una moción para desestimar el caso, pero sin éxito, y en presentaciones posteriores ha rechazado todos los cargos.

En Pittsburgh, una niña de 9 meses de edad que había recibido el ablandador de heces murió el 4 de mayo de 2016, según una demanda presentada por su familia en julio de 2017 en el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Oeste de Pennsylvania. Su madre se enteró del retiro del medicamento por casualidad y preguntó al hospital si su hija fallecida había recibido el medicamento contaminado, dijo su abogado a KHN. La familia presentó cargos contra PharmaTech y otros en la

cadena de suministro de medicamentos en una demanda por homicidio culposo. El tribunal rechazó las mociones de PharmaTech para desestimar el juicio, y el fabricante de medicamentos en una presentación posterior negó toda responsabilidad. En noviembre de 2017, un abogado que

representa a PharmaTech en ese caso de muerte injusta dijo al Sun Sentinel de Orlando (Florida) que se defenderá contra las acusaciones y que no podía hacer más comentarios "debido a la naturaleza del litigio en curso".



Brote de B cepacia, 2016

Febrero 7, la facultad de medicina de Baylor identifica tres casos de infección bacteriana por B cepacia e inicia una investigación porque el año anterior no habían tenido ningún caso.

Marzo 2, la planta de PharmaTech en Davie, Florida, supera la inspección de la FDA.

Mayo, Anderson, de 6 meses de edad recibe tratamiento con el ablandador de heces, docusato líquido, mientras está hospitalizado en Michigan, donde se le diagnostica que tiene un corazón agrandado.

Junio 24, los CDC anuncian que están trabajando con la FDA y departamentos locales de salud pública para investigar el brote de B cepacia que está afectando a varios estados. Uno de los estados sugiere que el brote se debe al docusato líquido, y los CDC recomiendan no administrarlo a pacientes en ventilador ni a otros pacientes frágiles.

July, la salud de Anderson se deteriora mientras espera un trasplante de corazón, y recibe el diagnóstico de infección por B cepacia.

Julio 5, los investigadores de la FDA inician la inspección de PharmaTech en Davie, Florida. Eventualmente identifican que el sistema de agua está infectado con B cepacia y concluyen que la infección data de 2015.

Agosto 8, la FDA anuncia la retirada a nivel nacional de todos los productos líquidos de PharmaTech, incluyendo docusato, que se vende bajo varias marcas genéricas.

Según los registros federales, los inspectores de la FDA tuvieron la oportunidad de detectar la contaminación durante su inspección de marzo de 2016, pero la planta de PharmaTech pasó la inspección sin citaciones. El gerente general de PharmaTech, Ray Figueroa, resaltó los resultados de la inspección en un comunicado de prensa, calificándolos de "un testimonio del compromiso de PharmaTech para la fabricación de productos de la más alta calidad".

Cómo pueden salir mal las cosas

A lo largo de los años, la FDA ha emitido miles de reprimendas contra las plantas de medicamentos, citando violaciones de seguridad, emitiendo cartas de advertencia y bloqueando las importaciones de ciertas plantas extranjeras. En casos raros, la FDA también puede incautar medicamentos y lo ha hecho 23 veces en la última década. La última incautación de medicamentos fue hace más de dos años, según los registros de la FDA.

En un comunicado enviado por correo electrónico, el comisionado de la FDA, Gottlieb, dijo que la FDA está "adoptando nuevas iniciativas" para identificar los problemas antes de que ocurran y que "no va a ser tímida" al usar sus poderes para mitigar los riesgos.

Pero el sistema puede ser bloqueado o distorsionado, y las capacidades de la FDA para forzar el cumplimiento son limitadas. Por ejemplo, no tiene el poder de obligar a que se retire un medicamento, cuando se llama la atención por problemas de fabricación no impone multas.

Muchos casos salen a la luz solo cuando un informante hace sonar una alarma.

Thakur, el informante de Ranbaxy, dijo que los funcionarios de otros países a veces informan a las plantas sobre las inspecciones "sorpresa" de la FDA. Y los inspectores de la FDA a menudo tienen que confiar en traductores contratados por las compañías farmacéuticas, dijo Avellanet, quien ha sido consultor de inspecciones de plantas de medicamentos durante más de 20 años.

En Nippon Fine Chemical, Japón, los empleados se pararon "hombro con hombro" para impedir la entrada de un funcionario de la FDA en diciembre de 2015, según una carta de cumplimiento enviada a la planta y publicada en línea.

Menos de un año después, en India, presuntamente Vikshara Trading & Investments Ltd. fingió una huelga trabajadores para bloquear la entrada a la planta, según un documento de la FDA que describía las "declaraciones falsas" del fabricante. Cuando finalmente se permitió la entrada de inspectores, mantuvieron apagadas las luces.

"Nuestro investigador tuvo que realizar partes del recorrido en la oscuridad, usando una linterna", se lee en la carta de advertencia de la FDA, y agrega que un polvo no identificado estaba "esparcido" y "apelmazado en el piso" de las áreas de producción y se había detectado en productos farmacéuticos terminados.

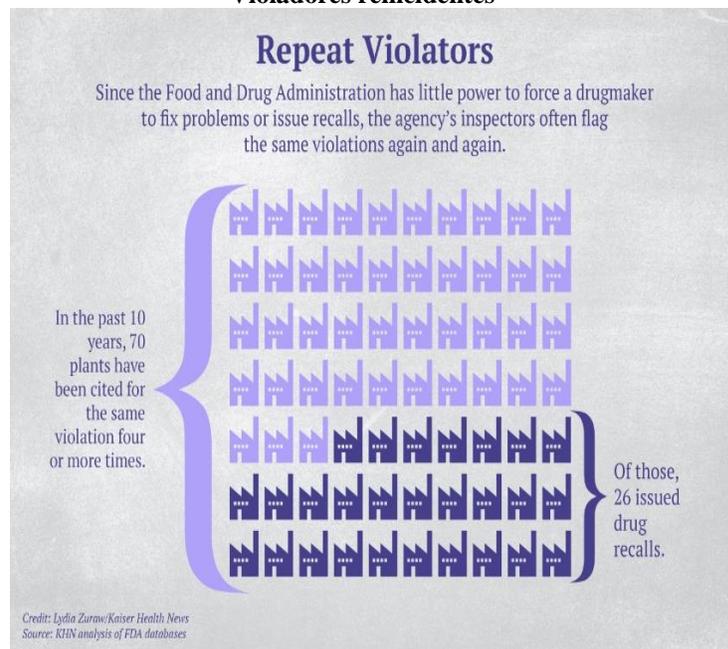
Dos ex empleados presentaron una demanda contra Gilead Sciences, alegando que mintió a la FDA sobre el uso de una planta de fabricación de medicamentos en Corea del Sur, cuando en realidad estaba utilizando una instalación no registrada en China. Según la demanda civil presentada en septiembre de 2014 en el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Norte de California, el ingrediente producido en Synthetics China y utilizado en los medicamentos contra el VIH, Truvada y Atripla, contenía "fragmentos parecidos a vidrio", "partículas negras parecidas al caucho" "partículas similares a plástico", "partículas pequeñas como piedras o guijarros" y "fragmentos de metal".

Los denunciantes alegaron que la planta de Gilead en Alberta, Canadá, tenía la tarea de tamizar contaminantes y ayudar a ocultar dónde se producía el ingrediente.

Dijeron que un lote del ingrediente estaba contaminado con arsénico, cromo y níquel. Otro tenía una bacteria peligrosa llamada *Bacillus cereus*, según los informantes. Aun así, Gilead lanzó el producto y no inició una retirada, alegaron los informantes.

En 2014, años después de que los informantes dejaran de trabajar para Gilead, el fabricante de medicamentos emitió dos retiros voluntarios de medicamentos contra el VIH, con aproximadamente siete meses de diferencia. Ambos recuerdan la contaminación que hemos mencionado con partículas de caucho de silicona roja.

Violadores reincidentes



Durante la última década, 70 plantas han recibido citaciones por la misma violación al menos cuatro veces. 26 de las 70 han retirado productos del mercado

Gilead declinó hacer comentarios. Gilead se ha opuesto a la demanda, alegando que, dado que el gobierno conocía las acusaciones y no las penalizaba negando las aprobaciones o con multas, la demanda no podía avanzar. En 2015, un juez federal desestimó el caso, pero un panel de la Corte de Apelaciones del 9º Distrito revocó esa decisión en 2017. Ahora la Corte Suprema puede escucharla; en abril de 2018 invitó al procurador general a presentar un escrito, "expresando los puntos de vista de EE UU". El Departamento de Justicia presentó un informe en noviembre, diciendo que continuar con la demanda "no es de interés público".

Dado que la FDA tiene poco poder para obligar a un fabricante de medicamentos a solucionar problemas o a retirar productos del mercado, los inspectores de la FDA a menudo señalan las mismas violaciones una y otra vez. Un análisis de KHN encontró que, durante la última década, 70 plantas de medicamentos, la mayoría de ellas domésticas, fueron penalizadas por la misma violación al menos cuatro veces. Y más de un tercio de esas plantas han emitido un retiro en algún momento.

Altaire Pharmaceuticals en Nueva York ha recibido citaciones de inspectores de la FDA cinco veces por "procedimientos inadecuados para productos farmacéuticos estériles". En 2013, retiró 363.746 botellas de gotas genéricas para los ojos que se vendían en CVS, Target y Walmart por problemas de esterilidad, especialmente moho, porque el conservante del producto "puede

no ser efectivo" hasta la fecha de caducidad. En general, a Altaire se le dijo que corrigiera 15 violaciones al menos dos veces.

KHN intentó ponerse en contacto con Altaire Pharmaceuticals, pero la compañía no respondió

Comprando a ciegas

Aproximadamente un año después de la retirada inicial de PharmaTech en 2016, la FDA anunció otra retirada de los mismos medicamentos por la misma bacteria: *B. cepacia*. Cuando Erin Fox vio el segundo retiro, pensó que era un error. La alerta decía que se evitaran todos los medicamentos fabricados por PharmaTech bajo varias etiquetas "y posiblemente [los productos de] otras compañías". ¿Qué otras compañías? Fox se preguntó ¿Cómo podrían no saber cuáles?

Los médicos del hospital pidieron a Fox que retirara todos los productos hechos por PharmaTech de los estantes, pero debido a que las leyes de etiquetado son laxas, dijo, no podía estar segura de cuáles eran. Las etiquetas de los medicamentos deben incluir solo al fabricante, al empacador o al distribuidor, no a los tres, por lo que los médicos sugirieron que llamara a PharmaTech y preguntara qué más fabrica y para quién.

"Por supuesto", dijo Fox, "no nos lo dijeron".

Metodología

Para analizar las inspecciones y retiros de plantas que fabrican medicamentos, KHN comenzó con dos bases de datos de retiros de medicamentos de la FDA: una en OpenFDA y otra en el panel de datos de retiros de la FDA. La primera proporcionó detalles

sobre los medicamentos, las fechas y las cantidades retiradas del mercado, y la segunda ayudó a identificar la planta que causó el retiro, denominada FEI. Los usamos para crear una base de datos de retiros más completa.

Las FEI sirvieron como puente entre los datos de retiros y dos cuadros de datos de inspección. Ambos cuadros contenían fechas y propósitos de la inspección, pero uno enumeraba el puntaje de la inspección y la otra contenía una lista de citas. La combinación de las bases de datos de inspección y retiradas nos permitió encontrar la inspección más reciente de cada planta que precedió a una retirada y determinar su puntaje. También nos permitió contar las citas repetidas y determinar si las plantas que las recibieron alguna vez iniciaron un retiro.

Para determinar si las plantas no se habían inspeccionado en la última década, comparamos nuestros datos de inspecciones con la base de datos del registro actual de establecimientos de medicamentos

(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drls/default.cfm>), que contiene todas las plantas operativas registradas. Excluimos las plantas que según la base de datos fabricaban productos para animales y aquellas que no "fabricaban" medicamentos explícitamente. La FDA ha dicho que puede haber una demora en agregar inspecciones a su base de datos una vez se han hecho.

Nuestros datos están actualizados a principios de octubre de 2018. En el análisis incluimos solo las inspecciones categorizadas como inspecciones de "garantía de calidad de los medicamentos".

Conflictos de Interés

No quiere decir no: las farmacéuticas globales prohíben cualquier regalo a los médicos (*No means no: Global pharma group bans any and all gifts to doctors*)

Beth Snyder Bulik |

Fierce Pharma, 15 de enero de 2019

<https://www.fiercepharma.com/marketing/no-means-no-international-pharma-group-updates-rules-to-ban-any-and-all-gifts-from-pharma>

Traducido por Salud y Fármacos

Adiós a los regalos en todo el mundo. Un importante grupo comercial de la industria farmacéutica internacional actualizó sus directrices para 2019 y ha prohibido estrictamente a los fabricantes de medicamentos hacer cualquier tipo de regalo.

La Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos (IFPMA, por sus siglas en inglés) hizo el cambio, en parte, para eliminar las excepciones que permitían que se hicieran regalos tradicionales durante fiestas nacionales, culturales o religiosas. El grupo nombró específicamente dos tipos de regalos: los pasteles de luna (mooncakes) y los pagos por condolencias, que son tradicionales en China [Nota de Salud y Fármacos: Un pastel de luna es un producto de panadería china que se come tradicionalmente durante el Festival de Medio Otoño. Los pasteles de luna se consideran un manjar indispensable durante el festival para la apreciación de la luna y la observación de la luna. Los pasteles de luna se ofrecen entre

amigos o en reuniones familiares cuando se celebra el festival. Wikipedia).

En China, los pasteles de luna se entregan habitualmente como regalos, pero la práctica fue objeto de escrutinio cuando los fabricantes de medicamentos distribuyeron versiones cada vez más elaboradas y caras que se ganaron la fama de ser sobornos. El mismo problema surgió en torno a los pagos por condolencias que tradicionalmente se envían después de la muerte de un ser querido. El gobierno chino prohibió ambas prácticas en 2013, como parte de una ola de campañas anticorrupción.

"Esta prohibición refleja el compromiso de la industria farmacéutica en resolver la preocupación que tienen muchos de que los artículos promocionales trivialicen la importante relación profesional que debe existir entre los representantes de empresas de productos médicos y los profesionales de la salud, y que debe girar alrededor del bienestar del paciente", escribió la IFPMA en un comunicado de prensa. IFPMA representa a la industria farmacéutica innovadora e incluye a las multinacionales más grandes. Su presidente actual es David Ricks, presidente y director ejecutivo de Eli Lilly, quien asumió el cargo en diciembre del ahora expresidente y CEO de Pfizer, Ian Read.

El problema para las grandes empresas es que los regalos se han utilizado como una forma de expresar aprecio por la cultura local y establecer relaciones, pero la industria parece tener interés en

adoptar una práctica global más estándar. Un artículo de Bloomberg Law sobre los cambios de la IFPMA informó que las compañías farmacéuticas globales "tienen menos tiempo para gestionar pormenores, y las interpretaciones locales de algunas costumbres, y están más enfocadas en establecer estrategias comerciales básicas, que sean medibles y que presenten riesgos comunes".

La otra razón para cambiar el código en 2019 es pasar de utilizar un enfoque basado en reglas a un código basado en valores. IFPMA dijo que quiere mejorar las estrategias de negocios entre sus miembros y los profesionales de la salud.

"El nuevo Ethos de IFPMA apunta a ir más allá y busca inculcar una cultura de ética e integridad. ... Este nuevo marco ético guiará los comportamientos comerciales y las interacciones entre los miembros de IFPMA y la comunidad de atención en salud, sin que importe la magnitud de los retos contextuales", según el comunicado de prensa.

IFPMA estableció su primer código ético en 1981 y desde entonces ha sido revisado cinco veces para reflejar las cambiantes expectativas de la industria y la sociedad.

Las nuevas reglas surgen cuando las empresas de EE UU están bajo el microscopio por los regalos y pagos a médicos, enfermeras y grupos de apoyo a enfermos, y algunos estados y ciudades, más recientemente Filadelfia, están tratando de legislar las actividades de la industria.

EE UU. Las grandes farmacéuticas dieron dinero a los grupos de apoyo a pacientes que se oponen a cambios en el programa de Medicare (*Big Pharma gave money to patient advocacy groups opposing Medicare changes*)

Sydney Lupkin, Elizabeth Lucas, Victoria Knight
Kaiser Health News, 4 de marzo de 2019

<https://khn.org/news/big-pharma-gave-money-to-patient-advocacy-groups-opposing-medicare-changes/>

Traducido por Salud y Fármacos

Docenas de asociaciones de defensa del paciente, como la Fundación de Cáncer de Pulmón Bonnie J. Addario y la Coalición Nacional para la Supervivencia del Cáncer, pusieron recientemente anuncios a nivel nacional oponiéndose a una propuesta de la administración de Trump que podría limitar los medicamentos cubiertos por el programa Medicare (el programa cubre a la población de 65 años y más).

Pero un análisis de Kaiser Health News encontró que aproximadamente la mitad de las asociaciones que representan a pacientes han recibido fondos de la industria farmacéutica.

Solo en 2015, los fabricantes de medicamentos canalizaron más de US\$58 millones a las asociaciones, según la información de la base de datos "Pre\$cription for Power" de KHN, que rastrea los vínculos poco publicitados entre las asociaciones de defensa de pacientes y los fabricantes de medicamentos. A medida que las organizaciones de pacientes ganan terreno en el Congreso y en la administración, los expertos comienzan a cuestionar si sus vínculos financieros podrían llevarlos a poner los intereses de los

fabricantes de medicamentos por encima de los pacientes a quienes representan.

El anuncio, que se publicó en los periódicos nacionales, atacó los cambios propuestos a las clases de medicamentos "protegidas" por la Parte D de Medicare, es decir los que deben ser cubiertos, todos o sustancialmente todos por las aseguradoras. Los medicamentos involucrados incluyen medicamentos orales contra el cáncer, medicamentos contra el VIH y antipsicóticos.

La protección puede tener el efecto de garantizar las ventas a los pacientes de Medicare sin importar el precio.

La regla propuesta brindaría a las aseguradoras más oportunidades para dirigir a los pacientes hacia las terapias de bajo costo y genéricas, utilizando estrategias de autorización previa o terapia escalonada, por la cual los pacientes deben probar medicamentos más baratos antes de poder cambiar a opciones más caras.

También permitiría dejar a los medicamentos protegidos fuera de los formularios de la Parte D de Medicare cuando los aumentos de precios superan la inflación o las nuevas formulaciones de medicamentos no ofrecen una "innovación significativa" sobre las terapias existentes.

"Está mal y pondrá en riesgo la vida de los pacientes", lee el anuncio pagado por la Red de Acción contra el Cáncer de la Sociedad Americana del Cáncer que incluye una lista con de otras 56 asociaciones de defensa de pacientes que presumiblemente están de acuerdo. Debajo, un enlace dirige a los lectores a un formulario en línea para enviar correos electrónicos escritos previamente a los miembros del Congreso y a la administración. (Ver

https://kaiserhealthnews.files.wordpress.com/2018/07/sixprotecte_dclasses_printad_01.16.19.jpg?w=1024&h=1792)

Sin embargo, el objetivo de la propuesta del gobierno no es poner fin a la cobertura de los medicamentos incluidos en las clases protegidas, dijo Rachel Sachs, profesora asociada de derecho de la Universidad de Washington en St. Louis, que se especializa en atención médica. Su objetivo es dar a los planes más poder para negociar mejores descuentos. Si existe la posibilidad de que un plan de seguros deje de cubrir un medicamento, el proveedor tiene más poder de negociación.

Cancer Action Network pagó montos de seis cifras por la publicidad, impresa y en línea, durante tres semanas a partir del 17 de enero en *The New York Times* y *The Washington Post*, así como en publicaciones locales en Washington, DC, según la portavoz de Cancer Action Network Alissa Crispino. Cerca de 4.500 personas utilizaron la herramienta de correo electrónico en línea.

Es importante asegurar que los pacientes con cáncer pueden recibir tratamientos "de vanguardia", dijo Keysha Brooks-Coley, vicepresidenta de asuntos federales de la Red de Acción contra el Cáncer. "Esto es realmente un problema de acceso", dijo.

La cámara de los fabricantes de medicamentos de marca, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, adopta

la misma postura, según los comentarios que ha presentado sobre la propuesta.

Pero el acceso a los medicamentos es más que un problema de cobertura de seguro, dijo Karuna Jaggar, directora ejecutiva de Breast Cancer Action, un grupo de pacientes que no fue invitado a participar en el anuncio y que para evitar la apariencia de sesgo no ha aceptado fondos corporativos durante dos décadas. "Si la gente no puede pagarlos, la realidad es que no pueden acceder a ellos".

KHN lanzó su base de datos Prescription for Power en la primavera de 2018. Ahora incluye casi 14.000 transacciones, y en 2015 representaron un total de US\$163 millones en donaciones de 26 empresas a 650 grupos de pacientes. Los grupos de pacientes a menudo no revelan a sus donantes, por lo que la información proviene de las revelaciones financieras de las empresas, algunas de las cuales son voluntarias. No todas las compañías divulgan públicamente sus donaciones caritativas, por lo que las estimaciones de KHN probablemente estén subestimadas.

Aunque hay ocasiones en que lo mejor para los pacientes es lo mismo que para los fabricantes de medicamentos, la gente debería ver con escepticismo las declaraciones de las asociaciones de defensa de los pacientes que reciben donaciones de la industria farmacéutica, dijo Matthew McCoy, un experto en ética médica y profesor asistente de políticas de salud en la Universidad de Pennsylvania.

Dado que el anuncio utiliza un significado selectivo de 'acceso' porque excluye el precio y los lazos de la industria con las asociaciones de apoyo al paciente, McCoy preguntó: "¿Podemos confiar en ellos?"

La Red de Acción contra el Cáncer de la Sociedad Americana del Cáncer se comunica con sus patrocinadores, que incluyen los fabricantes de medicamentos y otros, pero el grupo establece su propia agenda, dijo Brooks-Coley.

Los fabricantes de medicamentos y las organizaciones de defensa de pacientes tienen misiones fundamentalmente diferentes, dijo. Unos quieren ganar dinero para los accionistas. Los otros quieren servir a los pacientes. Dado que sus metas son inevitablemente divergentes, es importante que las asociaciones de pacientes no se dejen persuadir por sus financiadores, dijo.

Cuando las contribuciones de la industria ayudan a mantener las actividades de las asociaciones, puede ser fácil verlas como un aliado, dijo McCoy. "Creo que tenemos mucha evidencia, de las investigaciones sobre conflictos financieros de interés en otras áreas de la atención médica, para entender que las personas que reciben un beneficio realmente no se dan cuenta de que a veces inconscientemente su conducta cambia y actúan de acuerdo a los intereses del donante".

Aun así, Sachs dijo que puede entender por qué las asociaciones de defensa de pacientes se oponen a los cambios en las seis clases protegidas, incluso si contribuyen a abaratar los precios de los medicamentos.

"La pregunta es, ¿qué sucede si fracasan las negociaciones entre las compañías farmacéuticas y los planes de la Parte D de Medicare?", Dijo Sachs. "En al menos algunos casos, la Parte D del plan podrá simplemente decir que lo deja fuera de cobertura por el precio del medicamento".

Nota: En EE UU hay 1.215 asociaciones de pacientes (patient advocacy groups), la mayoría recibe dinero de la industria farmacéutica. En el siguiente enlace se encuentran los nombres de las asociaciones y la cantidad de dinero que recibieron en 2015:

https://khn.org/patient-advocacy/#all-organizations+sort=total_receipts&skip=1200

EE UU. Los pagos de las compañías farmacéuticas por consultorías y conferencias influyen en la prescripción de los oncólogos (*Drug company payments for consulting and speaking influence oncologists' prescribing*)

Ed Silverman

Statnews, 13 de febrero de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/02/13/cancer-speaking-consulting-pharma-payments/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo análisis encuentra que, a medida que la industria farmacéutica produce más tratamientos para el cáncer, los oncólogos que reciben pagos durante un período prolongado, principalmente por consultorías o conferencias, tienen muchas más probabilidades de recetar un medicamento producido por la compañía que les escribe el cheque.

Los médicos que tratan pacientes con cáncer de riñón y pulmón, así como leucemia mieloide crónica, tendieron a escribir más recetas de medicamentos fabricados por una de las compañías que les pagó en algún momento durante un período de tres años, según los hallazgos publicados en The Oncologist. Sin embargo, no se estableció una relación de causa y efecto, y no se encontró el mismo tipo de asociación entre los médicos que trataron el cáncer de próstata.

Específicamente, entre los médicos que tratan el cáncer de riñón que recibieron pagos por consultorías o por conferencias hubo un aumento de 81% en la prescripción. Entre los que tratan el cáncer de pulmón, la prescripción aumentó en un 69%, y un 22% entre los que tratan la leucemia mieloide crónica. Los hallazgos, que fueron estadísticamente significativos, sugieren que las consultorías y conferencias fortalecen las relaciones con los fabricantes de medicamentos, anotó un autor del estudio.

Este análisis es el más reciente entre los muchos que examinan las relaciones financieras entre los médicos y la industria farmacéutica. El interés refleja la preocupación constante de que dichos vínculos puedan influir indebidamente en la práctica médica y en la investigación, y es lo que hace varios años provocó una investigación en el Congreso que condujo a la creación de la base de datos OpenPayments, que el gobierno de EE UU administra.

Los hallazgos, que se suman a los resultados de un estudio previo realizado por los mismos investigadores, salen a la luz cuando las compañías farmacéuticas están investigando y comercializando

un número creciente de tratamientos contra el cáncer, y estableciendo precios más altos. Uno de los autores del estudio sostuvo que estos eventos destacan la necesidad de mantener una vigilancia estrecha sobre cómo estos lazos financieros podrían afectar la atención del paciente.

“Estos medicamentos ahora son mucho más costosos y los efectos secundarios que experimentan los pacientes son peores que con otras clases de medicamentos. Espero que al prescribir estos medicamentos, el médico tenga mucho cuidado y haya reflexionado concienzudamente antes de decidir qué es lo mejor para cada paciente, porque si hubiera una posible influencia externa, como pagos de la industria, podría ser más preocupante”, dijo el Dr. Aaron Mitchell, oncólogo en el Departamento de Epidemiología y Bioestadística del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en Nueva York.

Por esta razón, los investigadores quisieron examinar el efecto que pueden tener los pagos reiterados en la prescripción. Para ello, los investigadores analizaron 12 medicamentos diferentes que se utilizan para tratar esos cuatro cánceres diferentes y más de 2.700 médicos que los recetaron o los prescribieron entre 2013 y 2015. También estudiaron la base de datos OpenPayments y los datos de prescripción de la Parte D de Medicare.

¿Qué más encontraron?

En general, los médicos que recibieron una compensación superior a US\$100 al año escribieron más recetas de medicamentos fabricados por las compañías que venden esos medicamentos. Curiosamente, a medida que aumentaba la cantidad total de dinero recibida a lo largo del tiempo, no aumentaba la influencia en la prescripción, lo que sugiere que había más asociación entre recibir pagos consistentes que las cantidades reales.

"Parece que una vez se supera un nivel relativamente bajo, las cantidades adicionales no redundan en más beneficios", nos dijo Mitchell.

Además, los pagos que se realizaron durante un período de uno o dos años no tuvieron tanta influencia en la práctica lo cual sugiere que los pagos más recientes por consultorías o conferencias tienen más probabilidades de influir en la conducta del médico.

El promedio de pago total que recibieron los médicos de un fabricante de medicamentos durante un solo año fue de US\$553, pero aquellos a quienes se les pagó durante los tres años estudiados, desde 2013 hasta 2015, recibieron de la misma compañía un promedio de US\$5.881. Y en 2015, el valor promedio de los pagos entregados a los médicos osciló entre US\$1.104 y US\$3.657, según el tipo de cáncer.

Al mismo tiempo, la asociación entre la prescripción y los pagos no monetarios tales como comidas, fue estadísticamente menos significativa.

Esto parece contradecir los resultados de otros estudios que han encontrado tal asociación, como un estudio de 2016 que encontró una asociación entre los médicos que recibieron comidas gratis de los fabricantes de medicamentos y una mayor prescripción de los medicamentos que estas empresas promovieron para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, la presión arterial alta, el colesterol alto y la depresión.

¿Por qué la diferencia?

Mitchell reconoció que "hay evidencia para centrarse más en el análisis de las relaciones a largo plazo, como las consultorías y conferencias, porque suelen durar varios años y son más complejas. Basándome en los datos, no podría decir que (alimentos y bebidas) hayan inducido al sesgo o hayan generado cambios importantes. Pero no diría que nuestro documento descarta que exista una asociación o implique que no tiene ningún efecto, pero parece más pequeño".

Publicidad y Promoción

Prestigiosos hospitales se lanzan al negocio de terapias con células madre no aprobadas

Liz Szabo

Kaiser Health News, 4 de abril de 2019

<https://khn.org/news/prestigious-hospitals-se-lanzan-al-negocio-de-terapias-con-celulas-madre-no-aprobadas/>

El [video en internet](#) parece prometer todo lo que un paciente con artritis podría desear (el video está en inglés).

El segmento de seis minutos imita a un programa de entrevistas matutino, con un presentador impecable que entrevista a los invitados alrededor de una mesa de café. El doctor Adam Pourcho exalta los beneficios de las células madre y la “medicina regenerativa” para curar las articulaciones sin cirugía. Pourcho, especialista en medicina deportiva, dice que ha usado inyecciones de plaquetas para tratar su propio dolor de rodilla y una lesión en el tendón del codo. Con el brazo extendido, dice: “está completamente curado”.

Publicidad de productos y servicios médicos en EE UU, 1997-2016

Salud y Fármacos, 4 de abril de 2019

Lisa Schwartz y Steven Woloshin han publicado un artículo en JAMA [1] que describe la evolución de la promoción de productos y servicios relacionados con la salud en EE UU, entre 1997 y 2016. Los autores analizan la información según se haya dirigido al público en general o a los profesionales de la salud, e incluyen la promoción de medicamentos, pruebas clínicas, la redefinición de enfermedades y los servicios de salud. En esta nota nos centraremos en los temas relacionados con medicamentos.

En total, entre 1997 y 2016, los gastos anuales en la promoción de productos y servicios médicos se incrementó, de US\$17.700 millones a US\$29.900 millones. En términos absolutos, el gasto en promoción dirigida a los profesionales médicos fue el que más creció (de US\$15.600 millones a US\$20.300 millones), pero en términos relativos pasó de representar el 88% del gasto en

promoción al 68%. En cambio, la promoción dirigida al consumidor fue la que más creció en términos relativos, pasó de representar el 11,9% del gasto en promoción al 32,1%, lo que en términos absolutos representa de US\$2.100 millones a US\$9.600 millones.

Mientras el gasto en medicamentos aumentó en un 180% (de US\$116.500 millones a US\$328.600 millones), el gasto en su promoción creció en un 60% (de US\$17.100 millones a US\$26.900 millones).

Propaganda dirigida al consumidor. En 1997, la industria invirtió US\$1.300 millones en propaganda de medicamentos dirigida al consumidor. En 2016 esta cifra había aumentado a US\$6.000 millones. Al hacer el análisis por áreas terapéuticas, los autores descubrieron que el gasto había aumentado en todas las áreas excepto en tres. Detectaron una disminución sustancial en el gasto en propaganda de medicamentos para la alergia (pasaron a estar disponibles sin receta) y para bajar el colesterol (perdieron la patente), y observaron un descenso menos pronunciado para los medicamentos contra la osteoporosis (perdieron la patente).

Las clases de medicamentos para los que más aumentó el gasto en propaganda dirigida al consumidor fueron los destinados a problemas endocrinos (incluyendo diabetes), dermatología, dolor o problemas del sistema nervioso central, artritis, enfermedades cardíacas y cáncer.

El gasto en publicidad para crear conciencia de enfermedad sin mencionar el medicamento o la indicación aumentó de US\$177 a US\$430 millones y se destinó a 401 problemas (en 1996 habían sido 40). Los temas más destacados fueron: el tabaquismo, la hepatitis C, el insomnio, la migraña, la depresión, el trastorno de atención por hiperactividad, los bajos niveles de testosterona y la sequedad ocular.

Propaganda dirigida a los profesionales. El gasto en visitantes médicos permaneció estable entre 1997 y 2016, unos US\$5.000 millones. Por cada dólar invertido en visitantes, la industria generó el doble, y en el caso de medicamentos nuevos de marca hasta 10 veces más.

El gasto en muestras gratuitas aumentó de US\$8.900 millones en 1997 a US\$13.500 millones en 2016; y el gasto en anuncios en revistas médicas declinó de US\$744 millones a US\$119 millones durante el mismo periodo.

En el 2016, las compañías pagaron US\$978,96 millones a médicos y hospitales universitarios por actividades no relacionadas con la investigación. Un total de US\$58,95 millones se dedicaron a crear conciencia de enfermedades.

Respuesta de los reguladores. El número de productos promocionales que se presentaron a la FDA aumentó de 34.182 en 1997 a 97.252 en 2016. Sin embargo, el número de cartas de la FDA por violaciones a las normas de publicidad y promoción se redujo de 156 a 11. En el 2016, antes de su lanzamiento, la FDA solo pudo evaluar el 41% de los materiales promocionales de productos nuevos o de nuevas indicaciones.

Por otra parte, a través del Departamento de Justicia, hubo 103 acuerdos extrajudiciales que sumaron multas por más de US\$11.000 millones por promoción indebida. Casi todos esos procesos judiciales ocurrieron después de 2007.

No existe marco regulatorio para la promoción de nuevas enfermedades.

Discusión

Los autores concluyen que, si bien durante estos 20 años la promoción de medicamentos y servicios médicos ha ido en aumento, su regulación y monitoreo sigue siendo limitado.

La propaganda de la industria tiende a incluir, cada vez con mayor frecuencia, cupones y descuentos para ayudar a pagar los gastos de bolsillo de los medicamentos de marca caros y de los productos de marca que enfrentan la competencia de genéricos. Estas estrategias promueven el uso de medicamentos más caros cuando hay opciones más baratas. Recientemente, las compañías incluso ofrecen estrategias que ayudan al paciente a encontrar a un médico para que les prescriba el producto anunciado – incluso a través de telemedicina, lo que dificulta la posibilidad de que el profesional de la salud otorgue el seguimiento adecuado.

Consistentemente, las evaluaciones sobre la calidad de la información que se incluye en estos anuncios le han otorgado un puntaje bajo. Solo el 9% de los anuncios aportaron información sobre reducciones absolutas de riesgo, y con frecuencia los beneficios eran testimoniales y no cuantificables. Además, se usan imágenes positivas para contrarrestar las largas listas de efectos adversos. No hay evidencia de que la propaganda dirigida al consumidor aumente la adherencia del paciente al tratamiento.

La propaganda dirigida al consumidor lleva a que los pacientes soliciten productos específicos a sus proveedores de servicios, a pesar de que con frecuencia tendrán que pagar más en gastos de bolsillo y en visitas médicas. En el 2015, la Sociedad Médica Americana (AMA) solicitó que se prohibiera la propaganda dirigida al consumidor porque aumenta el gasto sin aportar ningún beneficio. En 2018, la FDA emitió guías para que las empresas informaran los riesgos y beneficios de los medicamentos con mayor precisión, pero no obligaron a incluir esta información en los materiales promocionales.

La disminución en el número de cartas de advertencias de las FDA sugiere que se invierten menos recursos en monitoreo. Podría ser que las empresas estuvieran produciendo mejores materiales, pero hay evidencia de que la FDA no tiene capacidad para revisar todos los materiales que se producen.

Las compañías pueden hacer propaganda para crear conciencia sobre enfermedades, incluso antes de que se apruebe un medicamento para combatirla. Al no nombrar ningún producto específico, estas campañas no tienen que someterse a los requisitos de la FDA. Estas actividades podrían aportar beneficios, pero con frecuencia resultan en sobrediagnóstico y sobretratamiento, pues se medicalizan situaciones normales y se amplían las definiciones de enfermedad sin que esto aporte ningún beneficio.

Las compañías también apoyan a las asociaciones de pacientes y contribuyen a moldear su comprensión de la enfermedad y su

tratamiento. El 83% de las 104 asociaciones de pacientes más grandes de EE UU recibieron apoyo de la industria; y en el 2015, 14 compañías farmacéuticas donaron al menos US\$116 a 594 grupos de pacientes.

El creciente uso de los medios sociales para promover medicamentos y generar conciencia de enfermedad obliga a revisar el marco regulatorio.

La propaganda dirigida a los profesionales también suele estar sesgada a favor del producto de marca, caro. Los pagos a un grupo selecto de profesionales que se consideran líderes de opinión representan un tercio del presupuesto total en marketing de la industria.

Todas las estrategias de marketing dirigidas a profesionales, desde las visitas de los representantes, las muestras, así como los regalos – por poco importantes que sean- aumentan la frecuencia con que los médicos recetan el producto anunciado. Los estados en EE UU que han impuesto restricciones a los regalos de la industria se han asociado con menos prescripciones de productos caros. Lo mismo ha sucedido con las organizaciones de salud y hospitales que han restringido la entrada a los visitantes médicos.

La política de obligar a la industria a revelar los pagos que se han hecho a medios se ha ampliado, con acierto, a los otros profesionales de la salud que pueden prescribir (dentistas, asistentes médicos, enfermeras, farmacéuticos y nutricionistas).

La industria, los profesionales de la salud y las asociaciones de pacientes utilizan diversas estrategias para medicalizar a la población, que con frecuencia son muy difíciles de monitorear. La crisis por el uso excesivo de opioides en EE UU, es un buen ejemplo de cómo la industria, los médicos, las asociaciones científicas y las asociaciones de pacientes han trabajado de forma coordinada para sobremedicalizar a la población. Por una parte, la industria lanzó una campaña muy agresiva para promover el uso de opioides por pacientes sin cáncer con menos dolor del que experimentan los pacientes con cáncer. Subsecuentemente dos asociaciones profesionales que trabajan en temas relacionados con el dolor (American Academy of Pain Medicine, American Pain Society) elaboraron documentos de consenso recomendando los opioides para el dolor crónico, y minimizando su poder adictivo. La Sociedad Americana de Dolor introdujo el dolor como signo vital, es decir animó a que todos los profesionales descartaran su presencia, y los organismos de acreditación (JCAHO) y el sistema de veteranos apoyaron esa política. Además, entre 1996 y 2002, Purdue Pharma pagó a 5.000 profesionales de la salud para que fueran a conferencias del dolor, y patrocinaron más de 20.000 eventos educativos sobre el dolor. Como todos sabemos, la estrategia tuvo éxito. Las recetas de opioides y las muertes se cuadruplicaron entre el 2000 y el 2015.

Otras estrategias que ha demostrado ser útiles para promover medicamentos o ampliar las definiciones de enfermedad y sus tratamientos son: los programas de formación continuada, y la participación de profesionales de la salud en comités asesores y en los grupos que definen los criterios de enfermedad y las pautas de tratamiento.

Nota: El artículo contiene información muy detallada y 118 referencias.

Referencia

1. Schwartz LM, Woloshin S. Medical Marketing in the United States, 1997-2016. JAMA. 2019;321(1):80–96. doi:10.1001/jama.2018.19320

Los anuncios de medicamentos y la percepción de riesgos *Salud y FÁrmacos*, 12 de abril de 2019

Niro Sivanathan y Hermant Kakkar publicaron un artículo en *Scientific American* [1] en el que documentan que la forma en que la FDA regula los anuncios de la industria farmacéutica no está teniendo el impacto deseado.

La regulación de anuncios de la FDA de 1997 estipula que los anuncios, independientemente del medio (televisión, impresos, radio, medios sociales etc...) deben incluir tanto los riesgos como los beneficios de los medicamentos, y deberían dedicar tanto espacio y/o tiempo a hablar de los beneficios como de los riesgos. Sin embargo, hay una serie de sesgos cognoscitivos y psicológicos que llevan a que las personas no respondan racionalmente a la información. Uno de esos fenómenos es el *efecto de la dilución del argumento* (*argument dilution effect*), por el cual la presentación de información poco o no relevante diluye el efecto de la información relevante.

Los autores de este artículo quisieron comprobar si el efecto de la dilución del argumento también afecta a la publicidad dirigida al consumidor e hicieron seis experimentos para comprobarlo. Quisieron testar la hipótesis de si mencionar tanto los efectos adversos graves (por ejemplo: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) y los comparativamente más leves (por ejemplo: boca seca, dolor de cabeza) tendría como efecto que los consumidores restaran importancia a los eventos adversos graves.

Uno de los experimentos tuvo que ver con el antidepresivo Cymbalta. La mitad de los participantes escucharon los 78 segundos del mensaje, y el otro grupo un mensaje de 75 segundos que omitía tres efectos adversos leves. Los que escucharon el mensaje largo, catalogaron el medicamento como más seguro, que los que escucharon el mensaje más corto.

Otro experimento hizo lo mismo con un anuncio escrito de Lunesta, un medicamento para el insomnio. La mitad de los sujetos leyeron un anuncio que incluía dos eventos adversos graves y dos leves, y la otra mitad el mismo anuncio, pero mencionando solo los dos efectos graves. Al igual que en el caso anterior, los que leyeron el anuncio más largo calificaron al medicamento de más atractivo, y menos peligroso.

Estos resultados cuestionan como se puede ser transparente con los consumidores y compartir la información de los efectos adversos, y a la vez evitar que sean víctimas del efecto de la dilución del argumento. Para resolver este dilema, los autores hicieron un tercer experimento que consistió en poner más énfasis en los efectos graves. Para ello, la mitad de los participantes leyeron un mensaje en que los efectos adversos graves estaban en letras más gruesas y en rojo, y los efectos menos graves en negro; y los otros participantes leyeron solo los efectos más graves. En este caso todos los participantes

calificaron al medicamento con el mismo nivel de peligrosidad. Es decir, al poner más énfasis en los eventos adversos graves se logró superar el efecto de la dilución del argumento.

Cabe recordar que en EE UU la industria gasta anualmente US\$5.000 millones en publicidad dirigida al consumidor, y los consumidores expuestos a estos anuncios con frecuencia solicitan a los profesionales de la salud que se los prescriban. Por esa

razón, la Asociación Americana de Medicina se ha manifestado en contra de la propaganda dirigida al consumidor.

1. Sivanathan N, Kakkar H. How drug company ads downplay risks. *Scientific American*, 20 de febrero de 2019 <https://www.scientificamerican.com/article/how-drug-company-ads-downplay-risks/>

Adulteraciones y Falsificaciones

OMS alerta de una versión falsificada de Iclusig, un medicamento para el cáncer (*WHO warns of falsified versions of cancer drug Iclusig*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 12 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/who-warns-of-falsified-versions-of-cancer-drug-icl>

Traducido por Salud y Fármacos

La OMS advierte a los reguladores, la industria y los profesionales de la salud que estén atentos a las versiones falsificadas de Iclusig (ponatinib), medicamento para la leucemia de Takeda e Incyte.

El anuncio se produjo el 15 de enero. Las autoridades sanitarias de Suiza informaron a la OMS que un mayorista local había comprado paquetes de la versión de 15 mg de Iclusig y, tras su verificación, el titular del permiso de comercialización confirmó que los paquetes estaban falsificados. Una investigación posterior confirmó que existen dos versiones de Iclusig falsificadas que se comercializan a nivel mundial, incluso a través de Internet.

Se encontró que las versiones de 15 mg y 45 mg destacadas por la OMS contienen paracetamol.

Insistiendo en que se trata de una investigación activa, Takeda dijo a Focus en una declaración: "Estamos en conversaciones y colaborando estrechamente con nuestro socio Incyte, quien co-desarrolla y comercializa Iclusig en toda Europa, para monitorear

y remediar la situación y minimizar cualquier posible interrupción del suministro a los pacientes y profesionales sanitarios.

"Los lotes falsificados de Iclusig se originaron en un mayorista turco y se distribuyeron en múltiples regiones, incluyendo Turquía, Suiza y Argentina. En este momento, no se ha encontrado ningún producto falsificado en EE UU. No podemos predecir si otros países o regiones se verán afectados, pero estamos trabajando diligentemente para investigar el problema y minimizar cualquier posible interrupción del suministro para los pacientes y profesionales de la salud."

Takeda e Incyte también confirmaron a la OMS que no fabricaron ni suministraron los productos y que los números de lote no corresponden a los registros genuinos de fabricación.

"La OMS solicita una mayor vigilancia dentro de las cadenas de suministro de los países que probablemente se verán afectados por estos productos falsificados. La vigilancia debe incluir hospitales, clínicas, centros de salud, mayoristas, distribuidores, farmacias y cualquier otro proveedor de productos médicos", dice el aviso.

El aviso de este mes sigue a un aviso previo el mes pasado en el que la OMS advirtió que se habían identificado vacunas falsas contra la rabia, conocidas como Verorab, en Filipinas. Sanofi Pasteur, el fabricante del producto legítimo, confirmó a la OMS que no fabricó estos productos y que los datos de los paquetes no se corresponden con los registros reales de la empresa.

Litigación y Multas

AbbVie se enfrenta a un juicio colectivo (class action) del sindicato de vendedores de alimentos de Nueva York sobre la maraña de patentes de Humira (*AbbVie faces class action lawsuit from New York grocery union over Humira 'patent thicket'*)

Eric Sagonowsky |

FiercePharma, 20 de marzo de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/grocery-union-files-class-action-against-abbvie-for-its-humira-defense>

Traducido por Salud y Fármacos

Los esfuerzos de AbbVie para proteger el monopolio de Humira, el medicamento superventas [ha ganado más dinero que ningún otro medicamento en la historia de la humanidad] han sido bien documentados y difamados, y ahora el sindicato de

supermercados más grande de Nueva York está cuestionando a la farmacéutica por sus acuerdos sobre la 'maraña de patentes' (patent thicket) y la 'división del mercado' [1].

El sindicato UFCW Local 1500 Welfare Fund de Nueva York, que ofrece beneficios de salud y bienestar a casi 23.000 participantes, presentó una demanda colectiva contra el fabricante de medicamentos por su protección a Humira, que generó casi US\$20.000 millones en ventas el año pasado.

El sindicato Local 1500 de UFCW dice que AbbVie "creó y empleó una 'maraña de patentes' excluyente, un esquema ilegal mediante el cual aseguró más de 100 patentes diseñadas exclusivamente a bloquear a Humira de cualquier competencia de biosimilares en EE UU en los próximos años". Los esfuerzos

de la compañía por proteger el medicamento han violado las leyes antimonopolio y de protección del consumidor, sostiene el sindicato.

Si no hubieran utilizado esa estrategia, los miembros del sindicato podrían haber accedido a copias más baratas del medicamento desde el 1 de enero de 2017, dice la demanda. La patente principal de Humira expiró en diciembre de 2016. Incluyendo los reembolsos, el año pasado el costo del medicamento se había incrementado a más de US\$38.000 por paciente, en comparación con los US\$19.000 en 2012. Sin embargo, sin los reembolsos, el precio puede ser superior a más de US\$50.000 por paciente por año, según el juicio. Humira ha generado más de US\$130.000 millones desde su lanzamiento, dijo el sindicato.

La maraña de patentes ha sido eficaz, según las alegaciones hechas en el juicio. En lugar de litigar 100 patentes, los fabricantes de biosimilares optaron por firmar acuerdos para que se comercialicen biosimilares a partir de 2023. Algunas de las patentes de Humira se extienden hasta 2034, más de tres décadas después de la comercialización del medicamento.

Como señalan los demandantes, los productos biosimilares más baratos han estado disponibles en Europa desde el otoño pasado. Los pacientes estadounidenses están "subsidiando" estos precios más bajos en Europa, argumentan.

AbbVie, por su parte, cree que "las patentes son esenciales para alentar y proteger la inversión requerida para desarrollar avances en la atención médica", dijo una portavoz de la compañía, y agregó que las patentes de Humira "han resistido repetidamente los desafíos en las cortes".

"Nuestros acuerdos amistosos de patentes, que no incluyen pagos por parte de AbbVie, logran un equilibrio entre proteger nuestra inversión en innovación y el acceso a biosimilares 10 años antes de que expire nuestra última patente de Humira, y las alegaciones que se incluyen en la demanda no tienen fundamento", dijo la portavoz.

Muchos fabricantes de biosimilares aparecen como coacusados en la demanda propuesta por los supuestos acuerdos de "división de mercado". AbbVie ha firmado siete acuerdos amistosos de patentes biosimilares que permiten implementaciones escalonadas a lo largo de 2023. En un comunicado, una portavoz de Pfizer, que llegó a uno de esos acuerdos, dijo que la compañía cree que la demanda "no tiene mérito".

"Pfizer respalda la legalidad de su acuerdo de patente con AbbVie, que permitirá que el biosimilar de adalimumab de Pfizer salga al mercado antes del vencimiento de las patentes que AbbVie reclamó contra Pfizer, por lo que los pacientes podrán acceder antes a los biosimilares", agregó.

Humira fue uno de los medicamentos centrales cuando, el mes pasado, ejecutivos de la industria farmacéutica, incluido el CEO de AbbVie, Richard González, declararon sobre los precios ante el Congreso. Si bien González reconoció que los acuerdos de biosimilares pueden no ser "populares", dijo que AbbVie trató de lograr un "equilibrio razonable" con los mismos.

Si los argumentos del sindicato suenan familiares, eso es porque Boehringer Ingelheim está presentando muchos de los mismos puntos en su propia lucha legal con AbbVie. La empresa obtuvo la aprobación de la FDA para Cytelzo, su biosimilar de Humira en 2017, pero aún no lo ha podido lanzar. La compañía está pidiendo a un tribunal que desestime la demanda de AbbVie por infracción de patente argumentando que AbbVie actuó de manera injusta al buscar tantas patentes coincidentes y no innovadoras.

La demanda propuesta por UFCW Local 1500 dice que el "litigio de Boehringer no tiene resolución a la vista, tal como AbbVie pretendía a través de la creación de su maraña de patentes".

En el caso de Boehringer, los partes se han quedado atrapadas, peleando sobre qué documentos son relevantes para el caso. Recientemente, Boehringer obtuvo una victoria cuando el juez le dijo a AbbVie que entregara los documentos que buscaba proteger, y AbbVie obtuvo una decisión favorable cuando el juez dictaminó que Boehringer debe presentar los planes de lanzamiento de su biosimilar.

AbbVie. California demanda a AbbVie por coimas relacionadas con el medicamento Humira (*California sues AbbVie, alleging kickbacks for blockbuster drug Humira*)

Catherine Ho

San Francisco Chronicle, Sep. 18, 2018

<https://www.sfchronicle.com/business/article/CA-regulator-sues-AbbVie-alleging-kickbacks-for-13239372.php>

Traducido por Salud y Fármacos

El Comisionado de Seguros de California demandó a AbbVie alegando que la farmacéutica había ofrecido sobornos a los médicos para que recetaran Humira, el popular medicamento contra la artritis, lo que consiguió que las aseguradoras pagaran US\$1.200 millones por facturas fraudulentas: el mayor fraude de seguros de salud que ha visto el Departamento de Seguros desde su creación.

La demanda, presentada ante el Tribunal Superior del Condado de Alameda, acusa a AbbVie de ofrecer ilegalmente dinero en efectivo, comidas, viajes, bebidas y derivaciones de pacientes a médicos de toda California para asegurar que continúen recetando Humira, un medicamento popular para la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide.

La queja también alega que entre 2013 y agosto de 2018, AbbVie envió enfermeras, a quienes llamó 'embajadoras', a las casas de los pacientes que habían recibido recetas de Humira. Según la demanda, las enfermeras creían que tenían que cuidar al paciente, pero de hecho AbbVie les ordenó que no comunicaran a los médicos la preocupación de los pacientes por los efectos secundarios de Humira.

AbbVie, que tiene su sede en Illinois, dijo que las acusaciones carecen de fundamento.

También dijo que: "AbbVie opera de acuerdo con las numerosas leyes estatales y federales que rigen las interacciones entre los proveedores de atención médica y los pacientes. "Una vez se prescribe Humira a los pacientes, AbbVie les ofrece una serie de servicios de apoyo, que incluyen educación y asistencia con la

terapia, incluyendo los servicios de enfermería, y estos servicios son beneficiosos para los pacientes que padecen una enfermedad crónica. Nunca reemplazan o interfieren en las relaciones entre los pacientes y sus médicos".

Humira es un fármaco de grandes ventas, en 2017 AbbVie obtuvo alrededor de US\$18.400 millones en ventas. El año pasado, el fabricante de medicamentos proyectó que en 2020 las ventas de Humira llegarían a US\$21.000 millones.

Según Jones, Lázaro Suárez, un enfermero que había trabajado para AbbVie de 2013 a 2014, presentó la demanda en su oficina del condado de Alameda porque había muchos médicos y enfermeras que habían participado en esta trama.

La Ley de Prevención de Fraudes de Seguros de California prohíbe el fraude contra las aseguradoras de salud privadas. La demanda pide multas civiles de US\$10.000 por cada factura fraudulenta, por un total de hasta US\$6.300 millones en multas, medidas cautelares contra AbbVie, y una orden judicial para impedir que AbbVie siga con la misma práctica.

"AbbVie jugó con la salud y la seguridad de las vidas de los enfermos al promover que continuaran tomando Humira a cualquier costo para proteger sus ganancias", dijo Jones.

"Queremos que las compañías farmacéuticas y otros proveedores de atención médica, que quieran anteponer sus beneficios al bienestar del paciente, sepan que tenemos tolerancia cero con los actos ilegales".

Las acciones de AbbVie cayeron casi un 3% el martes.

AbbVie, creador de Mavyret, ha llevado a juicio al Servicio de Salud de Inglaterra por la compra del medicamento para la hepatitis C (*Mavyret maker AbbVie slaps NHS England with lawsuit over hepatitis C drug procurement: report*)

Eric Sagonowsky

FiercePharma, 7 de noviembre de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/abbvie-nhs-england-legal-fight-over-hep-c-drug-procurement-report>

Resumido y traducido por Salud y Fármacos

En un impulso agresivo para acabar con la hepatitis C en Inglaterra, las autoridades de salud están sopesando las ofertas que se han hecho durante un proceso de compra de medicamentos, "la más grande de todos los tiempos" del NHS-England. Según el Diario de Servicios de Salud de Inglaterra (HSJ), AbbVie no está satisfecha con las negociaciones, y ha puesto una demanda al servicio de salud por tratar injustamente a los licitantes.

AbbVie, que fabrica el Mavyret, cuyas ventas han aumentado rápidamente, afirmó que el Servicio Nacional de Salud-Inglaterra (National Health Service-England NHS-E) no ha seguido las normas de adquisición en su esfuerzo de comprar al por mayor cientos de millones de libras en medicamentos contra la hepatitis C, informó el HSJ. El NHS-E quiere comprar los medicamentos al por mayor para mantener bajos los costos y eliminar la hepatitis C en Inglaterra para el año 2025.

Según el HSJ, el NHS-E negó las acusaciones. Ambas partes se están preparando para un juicio.

NHS-E originalmente quería ofrecer los medicamentos a los pacientes a partir de octubre, pero un experto de British Liver Trust dijo al HSJ que a se les había dicho a los interesados que el programa se retrasaría hasta enero como muy pronto.

El NHS-E quiere comprar grandes cantidades de nuevos antivirales contra la hepatitis C, de gran eficacia y un perfil de efectos secundarios más tolerable que los medicamentos más antiguos. El Sovaldi de Gilead, el primero en su clase, se comercializó por primera vez en 2014 y obtuvo miles de millones en ventas; le siguió Harvoni de Gilead, con ventas igualmente multimillonarias. El éxito económico inicial de la biotecnológicas de California con la hepatitis C ha disminuido a medida que se han ido comercializando nuevos competidores, tales como Mavyret.

Desde su lanzamiento el año pasado, el fármaco pan-genotípico contra la hepatitis C de AbbVie, Mavyret, ha sido un enorme éxito para la compañía. En el tercer trimestre, los ingresos por hepatitis C del fabricante de medicamentos de Illinois ascendieron a US\$862 millones.

La alemana Boehringer gana una etapa en el pleito por supuesto espionaje.

El Tiempo, 22 de abril de 2019

<https://www.eltiempo.com/justicia/investigacion/la-alemana-boehringer-gana-round-en-pleito-por-supuesto-espionaje-y-compra-de-datos-352386>

La multinacional Boehringer acaba de ganar la primera batalla en un caso por supuesto espionaje comercial.

La Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (Afidro) —que regula la competencia en un sector que mueve alrededor de 9 billones de pesos anuales—, determinó que la compañía alemana no cometió ningún comportamiento antiético.

La acusación la elevaron dos exempleados en Colombia de Boehringer a los que la farmacéutica despidió por la compra ilegal de información y promoción irregular de medicamentos.

Aunque los exempleados dijeron que seguían instrucciones de sus jefes, no se encontró evidencia alguna de dicha conducta. De hecho, la multinacional le dijo a EL TIEMPO que acaba de instaurar recursos legales contra los dos exempleados colombianos por las acusaciones sin fundamento.

De hecho, con la decisión de Afridro a su favor, los apoderados de la multinacional decidieron instaurar un incidente de desacato en un juzgado de Bogotá —y no descartan nuevos recursos— para obligar a sus dos exfuncionarios a que rectifiquen las acusaciones que han hecho en su contra.

Además, voceros de Boehringer hicieron saber que tienen a su favor un fallo de tutela de diciembre, que también conminó a los exempleados a rectificar las acusaciones. No obstante, agregaron

que hasta la fecha eso no se ha cumplido, por lo que se está diseñando una estrategia jurídica para que se ejecute.

“Boehringer considera que tanto el fallo de Afidro como el fallo del Juzgado de Pequeñas Causas reivindicar la actitud responsable de la compañía con la sociedad colombiana, en general, y con los pacientes, cuerpo médico y los empleados de la empresa, en particular. Reiteramos que Boehringer no promueve, no tolera ni avala prácticas indebidas de ningún tipo, y seguirá ejerciendo sus actividades mediante los más altos estándares éticos y legales, de acuerdo al código de conducta interno y los códigos de ética nacionales e internacionales aplicables”, ratificaron.

Este pleito, revelado en enero por EL TIEMPO, se originó luego de que la multinacional despidiera a Robinson Rodríguez Álvarez y José Edilberto Morales Sosa, exrepresentantes comerciales que pagaban irregularmente a sus clientes, entre quienes están médicos y representantes de otras farmacéuticas de Pereira, Manizales, Armenia y Cartago —entre ellas, Audifarma—, para que les contaran cuáles eran los planes de acción de ventas y mercadeo.

Mientras ellos alegaron que todo contó con el visto bueno y la financiación de sus superiores en Boehringer, la farmacéutica negó haberlo avalado. Incluso, aseguró que apenas se descubrieron las actividades de Rodríguez y Morales, se procedió a su despido.

De hecho, el pleito tiene otro frente abierto en un juzgado laboral de Pereira, al que los dos exempleados acudieron reclamando una millonaria indemnización por su despido.

Indivior Plc, Reckitt Benckiser Group PLC. **EE UU se une a demandas relacionadas con el medicamento Suboxone de Indivior y Reckitt** (*U.S. joins lawsuits against Indivior, Reckitt over drug Suboxone*)

Nate Raymond

Reuters, 8 de agosto de 2018

<https://www.reuters.com/article/us-indivior-lawsuit/u-s-joins-lawsuits-against-indivior-reckitt-over-drug-suboxone-idUSKBN1KT2NW>

Traducido por Salud y Fármacos

El Departamento de Justicia de EE UU se ha unido a varias demandas de delatores contra Indivior Plc y Reckitt Benckiser Group PLC, alegando que los fabricantes de medicamentos promocionaron incorrectamente Suboxone, un opioide adictivo.

El Departamento de Justicia, en declaraciones presentadas la semana pasada ante un tribunal federal de Abingdon, Virginia, dijo que estaba interviniendo en cuatro juicios de delatores relacionados con la promoción de Suboxone y Subutex, otro medicamento relacionado, por parte de las empresas británicas.

Esto se produjo después de que Indivior, una empresa que salió de Reckitt en 2014, dijera el mes pasado que estaba en "discusiones avanzadas" con el Departamento de Justicia para resolver una investigación judicial que data de 2013 y se relaciona con sus prácticas de marketing.

Indivior dijo que ha reservado US\$438 millones para cubrir los gastos de asuntos legales, la mayoría de los cuales se relacionan con la investigación. Independientemente, Reckitt ha reservado £303 millones (US\$390 millones) para la investigación judicial.

"Hemos estado cooperando con la investigación del Departamento de Justicia durante varios años, y seguimos en conversaciones avanzadas sobre una posible resolución que haría innecesaria cualquier otra demanda por parte del departamento", dijo Indivior en un comunicado.

La portavoz de Reckitt, Patty O'Hayer, dijo el miércoles que la compañía "presentará nuestro caso al Departamento de Justicia a través de los canales apropiados para defender las acciones realizadas". El Departamento de Justicia declinó hacer comentarios.

Las demandas se presentaron bajo la Ley de Reclamaciones Falsas, que permite a los delatores demandar a compañías en nombre del gobierno. El gobierno puede intervenir en los casos, lo que suele ser una gran ayuda para los delatores.

Entre las quejas que se presentaron el 2 de agosto había una presentada por la ex empleada de Reckitt, Ann Marie Williams.

Su demanda en 2013 alegó que las compañías comercializaron dosis y usos no aprobados de Suboxone y Subutex y afirmó que Reckitt hizo declaraciones engañosas a la FDA para obtener la aprobación de la versión de una tira soluble de Suboxone.

La demanda alegó que como el período de exclusividad en el mercado para la tableta de Suboxone estaba llegando a su fin, Reckitt solicitó la aprobación en EE UU de una nueva versión del medicamento, protegida por una patente, en forma de tira soluble, que afirmaba que sería más segura y efectiva y menos susceptible al abuso.

Pero la demanda alega que la versión en tira era inferior a las tabletas, ya que podía desviarse más fácilmente para propósitos inapropiados y representaba un mayor riesgo para los niños, quienes accidentalmente podrían ponérsela en la boca.

Las compañías comercializaron Suboxone como "más segura" para pacientes y niños que las tabletas, dijo la demanda.

Reporta Nate Raymond en Boston; edita Bill Berkrot

El caso es U.S. ex rel. Williams v. Reckitt Benckiser Inc, y otros, Tribunal de Distrito de EE. UU., Distrito Oeste de Virginia, No. 13-cv-00036.

Insys Therapeutics. **Los ejecutivos de una empresa de opioides enjuiciados en Boston** (*Opioid company executives set to go on trial in Boston Monday*)

Jonathan Saltzman, Maria Cramer
Boston Globe, 28 de enero de 2019

<https://www.bostonglobe.com/metro/2019/01/27/opioid-company-executives-set-trial-boston-monday/VCwGgRjHwdfh7uSWzRWsYO/story.html>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

El gobierno federal, que ha sido acusado de no responsabilizar a las compañías farmacéuticas por la epidemia mortal de opioides que afecta a toda la nación, espera disipar esa impresión el lunes, cuando comience el primer juicio penal de los ejecutivos farmacéuticos que promocionaron el analgésico.

John N. Kapoor, un ex multimillonario y fundador de Insys Therapeutics, con sede en Arizona, se presentará ante el Tribunal Federal de Boston junto con cuatro ex ejecutivos de la compañía, acusados de actuar más como mafiosos que ejecutivos farmacéuticos al vender una marca de fentanilo, un medicamento opioide potente y adictivo.

En un juicio que se espera que dure hasta tres meses, los fiscales federales intentarán convencer a un jurado de que los cinco acusados pagaron sobornos a los médicos en una conspiración para extorsionar a nivel nacional. Los pagos supuestamente indujeron a los médicos a recetar Subsys, un aerosol de fentanilo que se administra debajo de la lengua y está aprobado para tratar el dolor severo relacionado con el cáncer, a pacientes que no habían sido diagnosticados con cáncer.

El caso presenta varios alegatos explosivos. Los fiscales dicen que Insys creó un "programa de conferencias" para pagar a médicos, y ajustó los pagos según la cantidad de recetas que los médicos escribieran, falsificó las historias clínicas de los pacientes para engañar a las aseguradoras y lograr que cubrieran el pago de Subsys para pacientes sin cáncer, e incluso contrataron a una mujer que había sido stripper y gerente de un servicio de escolta como ejecutiva clave de ventas.

Los antiguos empleados de Insys, que son los delatores en las demandas federales a lo largo de todo el país, han descrito una cultura de ventas machista y con mucha presión, en la que se alentó el engaño.

Un ex ejecutivo supuestamente dijo a los representantes de ventas que "El Lobo de Wall Street- The Wolf of Wall Street", la película de 2013 sobre un corredor de bolsa corrupto, fue "el mejor video de capacitación en ventas de la historia", según una demanda.

El caso criminal marca un caso raro en que el gobierno, usando la Ley de Organizaciones Corruptas e Influidas por la Mafia (Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act RICO), acusa a ejecutivos empresariales. La ley fue aprobada en 1970, principalmente para procesar a figuras del crimen organizado.

"Cada vez que se aplica RICO a algo que parece ser un negocio o empresa legítima, siempre es algo inusual", dijo Brad Bailey, un abogado defensor de Boston y ex fiscal federal y estatal que no está involucrado en el asunto. En este caso, dijo, el gobierno

quiere probar que la comercialización del analgésico Insys fue toda una "estrategia fraudulenta, de arriba a abajo".

A modo de contraste, se espera que los abogados de los ex ejecutivos de Insys argumenten que el caso es un ejemplo atroz de la exageración del gobierno. En una reciente presentación ante el tribunal, los abogados defensores escribieron que los fiscales no han cumplido con los requisitos legales para presentar cargos apoyándose en la ley RICO y quieren "humillar y denigrar a los ejecutivos acusándoles de tráfico de drogas ahora que la crisis de los opioides está en todos los titulares".

Los fiscales dicen que el supuesto esquema afectó la forma en que algunos médicos recetaron Insys en todo el país, pero los cargos fueron presentados por la oficina del fiscal de EE UU en Massachusetts, que durante años ha desempeñado un papel importante a nivel nacional en el procesamiento de fraudes en la atención médica.

El caso ciertamente marca un cambio en la forma en que el Departamento de Justicia ha tratado a los fabricantes de medicamentos opioides.

Purdue Pharma, una compañía farmacéutica privada en Stamford, Connecticut, ha generado muchas más críticas durante la epidemia de opiáceos, que según los funcionarios federales ha matado a casi 400.000 personas entre 1999 y 2017. Pero en comparación con la acusación de Insys, Purdue ha recibido un tratamiento más leve en los tribunales.

Kapoor y los otros cuatro acusados de Insys enfrentan una demanda cuyas consecuencias pueden ser mucho más graves que en el caso de Purdue. Si son declarados culpables de conspiración para extorsionar, podrían ser condenados con hasta 20 años de prisión. Eso satisfaría a algunos críticos de las compañías farmacéuticas que han promocionado los opioides.

"Que las corporaciones puedan matar personas en su intento por maximizar sus ganancias y simplemente paguen una multa no es suficiente", dijo el Dr. Andrew Kolodny, codirector de investigación de políticas de opioides en la Facultad Heller de Política Social y Administración de la Universidad de Brandeis. "De lo contrario, se puede pensar que es un riesgo de hacer negocios".

Aunque Kolodny estuvo de acuerdo con la fiscalía, dijo que las tácticas de marketing de Insys no eran tan diferentes de las de Purdue y otros fabricantes de analgésicos basados en opioides.

"Que sirva de ejemplo de... esa es la finalidad de la disuasión", dijo.

Kapoor es el más prominente de los cinco demandados de Insys. Un empresario de 75 años, criado en la India, vive en Phoenix y, hasta hace poco, estaba en la lista de multimillonarios de la revista Forbes. Kapoor fundó Insys, con sede en Chandler, Arizona en 1990. Durante más de una década, financió en gran parte la empresa con su propio dinero.

Guió a Subsys hasta que fue aprobado por el gobierno, motivado, dijo, por ver a su esposa, Editha, sufrir antes de morir por cáncer de mama metastásico en 2005.

Subsys era uno de los pocos medicamentos de marca, potentes y altamente regulados, a base de fentanilo que se prescribían a pacientes con cáncer y "dolor agudo difícil de aguantar", es decir, dolor que no se controlaba con otros opioides. El fentanilo es hasta 100 veces más fuerte que la morfina, según la Administración de Control de Drogas.

Con la aprobación de Subsys en 2012, Insys prosperó. La compañía salió a bolsa en 2013 y su oferta pública inicial (initial public offering IPO) fue la más exitosa del país en ese año. Para el año 2015, los ingresos de Subsys se acercaron a US\$500 millones.

Según los fiscales, gran parte del éxito, sin embargo, fue el resultado de actos criminales. Kapoor y sus compañeros acusados supuestamente identificaron médicos que podrían ser receptivos a la prescripción de grandes cantidades de Subsys. Entonces les pagaron para que escribieran recetas para los pacientes que no tenían cáncer pero que querían algo que les aliviara el dolor, dicen los fiscales.

Se acusa a Insys de disfrazar los pagos como honorarios por conferencias sobre los beneficios del medicamento.

Supuestamente, Insys también pagó los sueldos de los empleados de la oficina de los médicos que prescribieron Subsys. Y la compañía estableció un "Centro de reembolso Insys" en Arizona que supuestamente falsificaba las historias de los pacientes para engañar a las aseguradoras privadas, y a Medicare y Medicaid, para cubrir el costo del analgésico, aunque la mayoría de los pacientes no tenían cáncer, dicen los fiscales.

Los otros cuatro acusados son Michael Gurry, ex vicepresidente de mercados gestionados; Sunrise Lee, ex directora regional; Joseph Rowan, ex director regional; y Richard Simon, ex director nacional de ventas.

Lee había sido bailarina en un club de striptease de la Florida y gerente de un servicio de acompañantes, que fue contratada como ejecutiva de ventas a pesar de no tener un título académico, según una de las varias demandas de delatores presentada contra Insys.

Según una de las demandas, Alec Burlakoff, ex vicepresidente de Insys que se declaró culpable de un cargo por conspirar para extorsionar en noviembre y acordó cooperar con los fiscales, defendió su contratación diciendo: "Los médicos realmente disfrutaron de pasar tiempo con ella y descubrieron que Sunrise escuchaba con mucha atención". Y añadió: "Era la que cerraba los contratos".

A principios de este mes, Michael Babich, el ex CEO de Insys, se declaró culpable de un cargo de conspiración y un cargo de fraude por correo por su papel en el presunto plan. También ha acordado cooperar con los fiscales.

La investigación criminal comenzó después de que varios ex empleados de Insys presentaran una demanda 'un juicio de delatores' [1], alegando que los presuntos ejecutivos parecían indiferentes al daño que Subsys representaba para los pacientes sin cáncer.

Según una demanda presentada en un tribunal federal de California, una ex representante de ventas explicó que le habían dicho que "estos pacientes no empeorarían como consecuencia del uso innecesario de Subsys. . . Ya eran adictos y sus perspectivas ya eran muy malas".

Esa misma representante, que presentó su queja de forma anónima, dijo que le habían dicho que "se comportara más sexualmente" y que acariciara las manos de los médicos mientras que "literalmente les suplicaba" que recetaran más Subsys.

Se espera que los médicos que escribieron recetas para Subsys declaren en el juicio. No está claro si el jurado escuchará las pruebas de los pacientes que sufrieron sobredosis o desarrollaron adicción.

Varios médicos que recibieron pagos a cambio de escribir recetas de Subsys han sido condenados por cargos federales en otros lugares. Incluyen al Dr. Jerrold Rosenberg, de North Providence, quien se declaró culpable el año pasado en un tribunal federal de Providence por crear registros de pacientes falsos y por recibir más de US\$188.000 en sobornos disfrazados de honorarios por conferencias. Fue condenado a más de cuatro años de prisión.

Insys todavía funciona como empresa, pero se está enfocando en desarrollar cannabinoides sintéticos. La compañía ha sufrido una "transformación significativa" desde que llegó un nuevo equipo de administración en 2017, dijo la portavoz Jackie Marcus.

Un "equipo de tamaño modesto" aún comercializa Subsys, dijo.

Jonathan Saltzman can be reached at jsaltzman@globe.com.

Maria Cramer can be reached at maria.cramer@globe.com.

Nota

[1] Un juicio de delator es un juicio que responde a la demanda de un delator que menciona cualquier tipo de información o actividad que se considera ilegítima, no ética o incorrecta dentro de una organización que es privada o pública... Por eso, en EE UU y otros países existen un número de leyes que protegen a los delatores (Wikipedia)

J & J pierde la batalla de la patente de un medicamento clave para el cáncer de próstata, iniciando la competencia con los genéricos (*J&J loses patent fight over key prostate cancer drug, teeing up generic competition*)

Ed Silverman

Statnews, 29 de octubre de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/10/29/jnj-zytiga-prostate-cancer-patent-generics/> (requiere suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

En un desafío a Johnson & Johnson, un tribunal federal dictaminó que una patente de un medicamento clave, el tratamiento de grandes ventas para el cáncer de próstata Zytiga, no es válida, lo que desencadena la probable llegada de una competencia genérica de menor costo, posiblemente en cuestión de días.

Los analistas de Wall Street ya esperaban la decisión, y dijeron que la junta de revisión de la Oficina de Marcas y Patentes de los EE UU había invalidado la misma patente a principios de 2018, tras determinar que no era lo suficientemente inventiva. La patente, que expiraría en 2027, era de un método para administrar el medicamento.

De acuerdo con Larry Biegelsen, el analista de Wells Fargo, J & J anunció rápidamente sus intenciones de apelar y parar la salida de genéricos, pero parece poco probable que un tribunal otorgue su solicitud. Mientras tanto, dijo que espera que una o más compañías genéricas hagan lo que se conoce como un lanzamiento de riesgo, es decir que el fabricante de genéricos acepta el riesgo y empieza a vender antes de que concluyan los trámites judiciales en torno a la patente.

Hay un gran incentivo para que los fabricantes de genéricos se apresuren. Zytiga generó US\$1.400 millones de ventas en EE UU durante los primeros nueve meses de este año. El medicamento está aprobado para combatir el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, lo que significa que la enfermedad se ha diseminado a otras partes del cuerpo, incluso cuando la cantidad de testosterona en el cuerpo se ha reducido a niveles muy bajos.

Aunque J&J tiene una amplia colección de productos, Biegelsen estimó que las ventas del tratamiento contra el cáncer en EE UU representarán el 1,9% de las ventas totales de J & J y el 3,7% de las ventas totales de productos farmacéuticos.

El contratiempo se produce cuando J & J enfrenta resistencia por los precios. Un estudio publicado a principios de este año en el *Journal of Clinical Oncology* encontró que la dosis estándar de Zytiga, una tableta de 1.000 miligramos en ayunas fue igual de efectiva que una tableta de 250 miligramos cuando se consume con un desayuno bajo en grasa. El costo al por mayor del suministro mensual de la dosis recomendada está entre US\$8.000 y 11.000.

También a principios de este año, el Instituto de Revisión Clínica y Económica determinó que Zytiga no era necesariamente rentable debido a la falta de comparaciones directas. Los datos proporcionaron solo una "certeza moderada" de que el medicamento, usado en combinación con prednisona, proporcionaba un beneficio para la salud neto de pequeño a sustancial sobre el medicamento solo, concluyó el vigilante de la relación costo-efectividad.

Sin embargo, en el esquema de las cosas, el fallo no es fatal para las ventas de productos farmacéuticos de J & J, señaló la analista de Leerink, Danielle Antalfy. Antalfy espera un descenso del 70% interanual en las ventas de Zytiga en EE UU en 2019. Pero también señaló que las ventas de productos farmacéuticos crecieron más del 6% en el tercer trimestre, sin contar con Zytiga.

En una conferencia telefónica reciente con analistas para estudiar los resultados del tercer trimestre, Jennifer Taubert, quien dirige el negocio farmacéutico de J & J, también señaló que las ventas de productos farmacéuticos, más allá de Zytiga, crecieron de manera inteligente. "No somos absolutamente dependientes de él", insistió.

La condena a Johnson & Johnson por casos de cáncer ligado a sus talcos. Esta es la mayor sanción que ha recibido, por el momento, la farmacéutica por este asunto

Carlos Francisco Fernández

El Tiempo, 14 de diciembre de 2018

<https://www.eltiempo.com/vida/salud/condenado-johnson-johnson-por-cancer-vinculados-a-sus-talcos-242970>

Un tribunal de Missouri (Estados Unidos) ha condenado a la multinacional Johnson y Johnson (J&J) a pagar 4.690 millones de dólares a 22 mujeres que contrajeron cáncer, supuestamente, por haber usado un talco íntimo que contenía asbesto.

La empresa, que ya ha anunciado que va a estudiar el fallo, se enfrenta a unas 9.000 demandas legales relacionadas con el uso de este producto para bebés y es la mayor sanción que ha recibido hasta este momento la farmacéutica por este asunto.

El veredicto es el último resultado de una serie de miles de demandas presentadas contra Johnson & Johnson por el asunto del talco. Según el abogado de las víctimas, Mark Lanier, el jurado, compuesto por seis hombres y seis mujeres en Saint Louis, emitió su fallo a favor de las demandantes tras un juicio que ha durado seis semanas y ocho horas de discusiones. La indemnización se divide en 550 millones de dólares en daños compensatorios y otros 4.140 en otros pagos.

Las demandantes, seis de las cuales ya fallecieron, acusaron al fabricante de productos de cuidado personal y para bebés de haber contribuido al desarrollo de su cáncer de ovarios con sus polvos de talco con amianto desde los años 1970. La empresa sostiene que sus productos de talco no contienen amianto ni son causantes de cáncer.

El fallo de Missouri se convirtió en uno más en los que J&J ha sido declarado culpable por la misma razón y por la que hacen fila centenares de demandas.

Sobre la premisa de que "el talco para bebés de Johnson y Johnson es seguro, porque nos basamos en la ciencia", un portavoz de J&J le dijo a la agencia AFP, hace unos meses, que están dispuestos a apelar estas sentencias.

EL TIEMPO, en meses pasados, publicó un extenso reportaje acerca el debate sobre los riesgos potenciales que un producto tan popular como el talco para niños representa para la salud femenina en el que no han faltado voces de expertos con argumentos sólidos a favor y en contra.

En esta polémica se recuerda el caso de cáncer en los ovarios de la paciente Gloria Ristesund, que un jurado de San Luis (EE UU) relacionó el año pasado con el uso prolongado de estos polvos en su higiene íntima; el mismo caso se convirtió en una de las derrotas judiciales más sonadas de Johnson & Johnson (J&J) y que, en esta oportunidad, sirve para retomar el debate en torno a sus potenciales efectos al tenor de la evidencia científica.

Ristesund, diagnosticada con el tumor en el 2011, fue indemnizada con 55 millones de dólares, condena que se sumó entonces a la impuesta a la multinacional por la muerte de Jackie Fox, en Alabama, por el mismo cáncer ovárico, "contraído tras

utilizar talcos para bebés para higiene femenina durante décadas”, según el fallo.

Estas sentencias, que han sido rebatidas por J&J amparándose, según sus directivas, en “30 años de estudios médicos que han demostrado la seguridad del talco cosmético”, reviven el debate en torno a la capacidad cancerígena de estos productos, latente desde los años 70.

Al parecer, los abogados de algunas pacientes han usado como prueba un documento interno de J&J de 1997 en el que un consultor médico aseguraba que negar los riesgos entre el uso del talco y el cáncer de ovario sería como negar el vínculo entre el tabaco y el cáncer de pulmón.

Sin embargo, la empresa ha adjuntado en su defensa las investigaciones de la FDA, que garantizan la seguridad de dichos productos y del Instituto Nacional de Cáncer de ese país, que no ha sido concluyente en definir la relación entre el uso de los mismos y el cáncer. Las sentencias han generado inquietudes dado el uso masivo de talcos y polvos cosméticos en el mundo.

El origen del talco

Para empezar, hay que decir que estos polvos se obtienen a partir del talco, un mineral de escasa dureza que tiene como ingrediente principal el silicato de magnesio, y que para uso cosmético puede ser combinado con caolín y óxido de zinc. También se sabe que desde 1970 se reglamentó la eliminación del asbesto y otros componentes.

Durante los años 60 y 70 se generalizó el uso de polvos para controlar el sudor y como complemento de la higiene íntima femenina. En 1971, cirujanos británicos publicaron un artículo con el hallazgo de partículas de talco en varios cánceres de ovarios.

En 1981, Daniel W. Cramer, del Instituto de Cáncer de la Universidad de Harvard, publicó un artículo en la revista ‘Cáncer’ que relacionó de manera significativa el riesgo de cáncer de ovario con el uso de los polvos. Siete años después, otra investigación encabezada por Patricia Hartge no encontró ninguna asociación entre estos.

A pesar de las contradicciones, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (Iarc) clasificó el talco como una sustancia “posiblemente” cancerígena, condición que impulsó la investigación sobre el tema.

Por su parte, la página de la Sociedad Americana de Cáncer dice que los resultados de los estudios “han sido mixtos, con unos que informan de un riesgo ligeramente mayor y otros que no muestran aumento. Dos estudios prospectivos no han encontrado un mayor riesgo. La investigación continúa”.

Los estudios a los que se refiere la Sociedad Americana de Cáncer fueron publicados en el ‘Journal of The National Cancer Institute’ (JNCI) en el 2000 y el 2014, respectivamente. Pero en el 2015, Cramer y su equipo devolvieron el péndulo con un

artículo en ‘Epidemiology’, en el que recogen 16 años de estudios y cuantifica por primera vez el riesgo.

“El talco que se usa regularmente en el área genital se asoció con un aumento del 33 por ciento en el riesgo de cáncer de ovario en general, mientras que no hay riesgo asociado con el uso de talco en áreas no genitales”, dice el estudio.

Los detractores de Cramer reiteran que la mayoría de esos estudios analizados por él se basan en evidencias de casos susceptibles de sesgos. Sesgos que el investigador de Harvard trata de desvirtuar en su último informe.

Carlos Castro, director científico de la Liga Colombiana Contra el Cáncer, ha enfatizado que aquí hacen falta estudios que proporcionen evidencia robusta y sobre ella dar recomendaciones más allá de la limitación del producto. De igual manera se orienta el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Gina Núñez, directora de Cosméticos, dice que los casos de Estados Unidos son individuales e impiden hacer inferencias a toda la población.

Mientras la ciencia debate el tema en espacios académicos, la pelea fuerte está en los tribunales entre J&J y los abogados de centenares de mujeres que se definen como afectadas por el uso prolongado de talcos de esa marca.

Gina Núñez, jefa de Cosméticos del Invima, señala que “los productos cosméticos que se comercializan en Colombia se rigen bajo las disposiciones supranacionales que establece la Comunidad Andina; dentro de estas, tanto el titular de la notificación sanitaria obligatoria de un producto como su fabricante son solidariamente responsables por el producto que ponen en el mercado”.

Núñez aclara que una de las premisas fundamentales es que los productos cosméticos que se comercialicen no perjudiquen la salud humana. Sin embargo, advierte que los consumidores también pueden, a veces, generar una situación de riesgo para su salud si no utilizan los productos según las recomendaciones hechas por el responsable del producto, “que al diseñar su producto lo evalúa técnica y científicamente y define cuál es el uso óptimo del mismo”. Finalmente, la funcionaria afirma que el Invima hace muestreos aleatorios de productos cosméticos para verificar la conformidad de ciertos parámetros de calidad.

Nota: este artículo retoma y actualiza una nota sobre el mismo tema, publicado por este medio en mayo del año pasado, escrita por el mismo autor.

Fuentes: Agencias, BBC, Medscape, Iarc (OMS), ‘Epidemiology’, Sociedad Americana de Cáncer, Liga Colombiana Contra el Cáncer. JNCI, CCC, Cancer Research Institute, Uk. ‘American Journal Obstetrics and Gynecology’. Invima.

Pfizer. Pfizer pierde el juicio de una patente en la corte suprema de Reino Unido, puede que se enfrente a reclamos

(Pfizer loses drug patent fight in UK top court, may face claims)

Ben Hirschler

Reuters, 14 de noviembre de 2018

<https://www.reuters.com/article/us-pfizer-patent-britain/pfizer-loses-drug-patent-fight-in-uk-top-court-may-face-claims-idUSKCN1NJ19S>

Traducido por Salud y Fármacos

Pfizer perdió la ronda final en una larga batalla de patentes en Gran Bretaña, después de que el Tribunal Supremo fallara en su contra en un caso que involucra a Lyrica, un medicamento contra el dolor que genera US\$5.000 millones, lo que puede exponer a la compañía a que le hagan reclamaciones financieras.

La decisión de la Corte Suprema es un golpe para el fabricante de medicamentos de EE UU, que buscaba asegurar una patente para segundos usos, y un triunfo para las compañías farmacéuticas que producen genéricos: Actavis, que ahora se llama Allergan, y Mylan.

Lyrica, conocida genéricamente como pregabalina, se desarrolló originalmente para la epilepsia, pero investigaciones posteriores demostraron que también podría ayudar a los pacientes que tienen dolor neuropático, y pronto se convirtió en su principal mercado.

En un intento por proteger esta sección lucrativa del mercado, Pfizer obtuvo una patente secundaria, válida más allá de la vida de la original.

Sin embargo, el Tribunal Supremo dictaminó que la patente secundaria que registró para el dolor neuropático no era válida.

Para Pfizer, la lucha legal se había convertido en un tema de principios, después de años de batallas en tribunales inferiores, ya que su patente secundaria clave para el dolor ha expirado en Europa.

Pero la decisión podría dejar a la empresa expuesta a reclamos financieros si el Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra intenta recuperar los pagos más caros que ha hecho por Lyrica, en lugar de haber comprado los genéricos bastante más baratos.

"Este es un enorme golpe para Pfizer. Se enfrenta a reclamos que podrían llegar a los cientos de millones de libras si el NHS busca recuperar lo que ha pagado de más", dijo Darren Smyth, socio de la firma de abogados EIP.

Un portavoz de NHS-Inglaterra dijo: "Los grupos de comisionados clínicos y el NHS a nivel nacional han estado siguiendo este caso legal y decidirán sus próximos pasos en nombre de los pacientes y los contribuyentes".

Genéricos de EE UU en 2019

Pfizer no hizo comentarios específicos sobre la posibilidad de las reclamaciones de NHS, pero dijo que estaba decepcionado por el fallo y que la decisión tendría un impacto significativo en los incentivos para la innovación en salud pública.

"El período en que un medicamento está bajo patente es una fase crítica en el ciclo de vida que alimenta la innovación, a medida que la ciencia evoluciona y el conocimiento crece, los pacientes se benefician cada vez más de la investigación en curso sobre nuevos usos de los medicamentos existentes", dijo la compañía.

"Dado que se espera que situaciones como estas sean más frecuentes, es importante para los pacientes que las compañías farmacéuticas puedan proteger las patentes, incluyendo las patentes de segundo uso".

La expiración de la patente básica de Lyrica hace cinco años habría permitido a los fabricantes de medicamentos genéricos lanzar versiones a precio reducido del medicamento de Pfizer, con una etiqueta que limitaba su uso para la epilepsia y el trastorno de ansiedad generalizada.

Pfizer demandó, argumentando que era inevitable que se dispensaran las versiones copia para el dolor, así como para otras condiciones.

El grupo de EE UU llevó el caso a la Corte Suprema, después de que se rechazara una apelación en 2016. Desde entonces, la patente secundaria para el dolor neuropático de Pfizer en Gran Bretaña también expiró, en julio de 2017.

En E UU, por el contrario, Pfizer espera que Lyrica no enfrente competencia genérica hasta 2019.

Purdue Pharma. Sackler aceptó un plan para ocultar los efectos de OxyContin, según testimonios bajo sello judicial
(Sackler embraced plan to conceal OxyContin's strength from doctors, sealed testimony shows)

David Armstrong

ProPublica y Stat, 21 de febrero de 2019

<https://www.propublica.org/article/richard-sackler-oxycontin-oxycodone-strength-conceal-from-doctors-sealed-testimony>

Traducido y editado por Salud y Fármacos

Cuando la adicción a OxyContin se convirtió en una pesadilla nacional, un miembro de la familia que ha cosechado miles de millones de dólares a partir del analgésico se jactó de que las ventas superaran sus "sus mejores sueños", según un documento judicial secreto que hemos obtenido.

En mayo de 1997, un año después de que Purdue Pharma lanzara OxyContin, su jefe de ventas y marketing solicitó consejos sobre una decisión clave del Dr. Richard Sackler, miembro de la familia multimillonaria que fundó y controla la compañía. Michael Friedman dijo a Sackler que no quería corregir la falsa impresión que tenían los médicos de que OxyContin era más débil que la morfina, porque el mito estaba impulsando las recetas y las ventas.

"Sería extremadamente peligroso en esta etapa temprana de la vida del producto", escribió Friedman a Sackler, "hacer que los médicos piensen que el medicamento es más fuerte o equivalente a la morfina ... Somos muy conscientes de la opinión de muchos médicos de que la oxiconona [el ingrediente activo en OxyContin] es más débil que la morfina. No planeo hacer nada al respecto".

"Estoy de acuerdo contigo", respondió Sackler. "¿Hay un acuerdo general, o hay algunos que no están de acuerdo?"

Diez años más tarde, Purdue se declaró culpable en un tribunal federal de subestimar el riesgo de adicción a OxyContin, incluyendo de no alertar a los médicos que era un analgésico más fuerte que la morfina, y acordó pagar US\$600 millones en multas y sanciones. Pero el apoyo de Sackler a la decisión de ocultar la fuerza de OxyContin a los médicos, en intercambios de correo electrónico con Friedman y otro ejecutivo de la compañía, no se hizo público.

Los mensajes de correo electrónico se divulgaron en un documento bajo secreto judicial y que ProPublica ha obtenido: una declaración del 28 de agosto de 2015 de Richard Sackler. Se cree que esta declaración, obtenida como parte de una demanda del estado de Kentucky contra Purdue, es la única vez que un miembro de la familia Sackler ha sido interrogado bajo juramento sobre la promoción ilegal de OxyContin y lo que sabían los miembros de la familia. Purdue ha librado una batalla legal de tres años para mantener en secreto la declaración y cientos de otros documentos, en un caso presentado por STAT, una organización de noticias de salud y medicina con sede en Boston; el asunto se encuentra actualmente ante la Corte Suprema de Kentucky.

Mientras tanto, el interés en los contenidos de la declaración se ha intensificado, ya que cientos de ciudades, condados, estados y tribus de indios norteamericanos han demandado a Purdue y a otros fabricantes y distribuidores de opioides. Un comité de la Cámara de Representantes solicitó el documento a Purdue el verano pasado como parte de una investigación de las prácticas de marketing de las compañías farmacéuticas.

En una declaración, Purdue respaldó el testimonio de Sackler en la declaración. Sackler, dijo, "apoya que la compañía reveló con precisión la potencia de OxyContin a los proveedores de atención médica". Él "tiene mucho cuidado en explicar" que la etiqueta del medicamento "dejó claro que OxyContin es dos veces más potente que la morfina", dijo Purdue.

Sin embargo, Purdue reconoció que había tomado la "determinación de evitar enfatizar a OxyContin como un poderoso medicamento contra el dolor oncológico", por "la preocupación de que los pacientes que no tienen cáncer se mostraran reacios a tomar un medicamento contra el cáncer".

La compañía, que dijo que también estaba hablando en nombre de Sackler, deploró lo que calificó de "filtración intencional de la declaración" a ProPublica, calificándola de "una clara violación de la orden judicial" y "lamentable".

Gran parte del cuestionamiento a Sackler en la declaración de 337 páginas se centró en el marketing de OxyContin por parte de Purdue, especialmente durante los primeros cinco años tras su salida al mercado en 1996. Algunos analistas culpan al marketing agresivo de OxyContin de fomentar una crisis nacional que ha resultado en 200.000 muertes por sobredosis relacionadas con opioides de venta con receta desde 1999.

En conjunto con la queja del estado de Massachusetts hecha pública el mes pasado contra Purdue y ocho Sacklers, incluyendo a Richard, la declaración subraya el papel fundamental de la familia en el desarrollo de la estrategia comercial para el OxyContin y en la contratación de un equipo de ventas ampliado para implementar un plan para vender el medicamento a dosis cada vez más altas [Información más detallada sobre el juicio en Massachusetts se puede leer en la siguiente noticia: Christine Willmsen, Martha Bebinger. El fiscal general de Massachusetts implica a la familia dueña de Purdue Pharma de las muertes por opioides (*Massachusetts Attorney General Implicates Family Behind Purdue Pharma In Opioid Deaths*). *National Public Radio*, 16 de enero de 2019 <https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/01/16/685692474/massachusetts-attorney-general-implicates-family-behind-purdue-pharma-in-opioid->]. Los documentos muestran que Richard Sackler estuvo especialmente involucrado en los esfuerzos de la compañía para promover el medicamento, y que presionó al personal para conseguir la desregulación de OxyContin en Alemania. Richard es hijo de un cofundador de Purdue, comenzó a trabajar en Purdue en 1971 y en varias ocasiones ha sido presidente de la compañía y copresidente de su junta directiva.

En un correo electrónico de 1996 presentado durante la declaración, Sackler expresó su satisfacción por el éxito inicial de OxyContin. "Claramente, esta estrategia ha superado nuestras expectativas, la investigación de mercado y los mejores sueños", escribió. Tres años después, le escribió a un ejecutivo de Purdue: "No creará lo comprometido que estoy en hacer de OxyContin un gran éxito. Es casi como que he dedicado casi toda mi vida a ello. Después de la fase inicial de lanzamiento, tendré que ponerme al día con mi vida privada".

Durante su declaración, Sackler defendió las estrategias de marketing de la compañía, incluso algunas que Purdue había previamente reconocido que eran incorrectas, y ofreció interpretaciones benignas de los correos electrónicos que parecían mostrar que los ejecutivos de Purdue o sus representantes de ventas minimizaban los riesgos de OxyContin y sus efectos eufóricos. Negó que hubiera algún intento de engañar a los médicos sobre la potencia de OxyContin y argumentó que los abogados de Kentucky estaban malinterpretando las palabras como "más fuerte" y "más débil" que se usaban en los correos electrónicos.

El término "más fuerte" en el correo electrónico de Friedman, dijo Sackler, "significaba más amenazador, más aterrador. No hay forma de que esto haya tenido la intención o haya tenido el efecto de hacer que los médicos pasaran por alto el hecho de que era el doble de potente".

Los correos electrónicos introducidos en la declaración muestran el papel oculto que jugó Sackler en aspectos clave del caso federal de 2007, por el que Purdue se declaró culpable. Una declaración de hechos de 19 páginas que Purdue admitió como parte del acuerdo de culpabilidad, y que los fiscales dijeron contenía las "principales violaciones de la ley reveladas por la investigación criminal del gobierno", se refirió al correo electrónico de Friedman a Sackler en mayo de 1997 para dejar que los médicos siguieran prescribiendo con la información equivocada. No identificó a ninguno de los dos hombres por su

nombre, atribuyendo las declaraciones a "ciertos supervisores y empleados de Purdue".

Friedman, quien para entonces se había convertido en director ejecutivo, fue uno de los tres ejecutivos de Purdue que se declararon culpables del delito menor de "etiquetado incorrecto" de OxyContin. Ningún miembro de la familia Sackler fue acusado o nombrado como parte del acuerdo de culpabilidad. La demanda de Massachusetts alega que la junta de Purdue controlada por Sackler votó que los tres ejecutivos deberían declararse culpables como individuos, pero ningún miembro de la familia debía hacerlo. Una vez concluido el caso, los Sacklers estaban preocupados por mantener la lealtad de Friedman y otro ejecutivo, según la demanda de Massachusetts. Para proteger a la familia, Purdue pagó a los dos ejecutivos por lo menos US\$8 millones, según la demanda.

"Los Sacklers gastaron millones para mantener la lealtad de las personas que sabían la verdad", afirma la denuncia presentada por el fiscal general de Massachusetts.

El contenido de la deposición de Kentucky probablemente alimentará las crecientes protestas contra los Sacklers, incluida la presión para quitar el nombre de la familia de las instituciones culturales y educativas a las que ha donado. La familia ha participado en actividades de filantropía durante décadas, regalando cientos de millones de dólares. Pero la fuente de su riqueza recibió poca atención hasta los últimos años, en parte por la falta de información pública sobre lo que la familia sabía del marketing inadecuado que Purdue hacía del OxyContin y las afirmaciones falsas sobre la naturaleza adictiva de la droga.

Aunque Purdue ha sido demandada cientos de veces por el marketing de OxyContin, la compañía ha resuelto fuera de juicio muchos de estos casos y casi nunca ha ido a juicio. Como condición para llegar a un acuerdo, Purdue a menudo ha exigido un acuerdo de confidencialidad, que protege a millones de registros del escrutinio público.

Eso es lo que pasó en Kentucky. En diciembre de 2015, el estado resolvió su demanda contra Purdue, alegando que la compañía generó una "catástrofe pública" al promocionar OxyContin indebidamente, por US\$24 millones. El acuerdo requería que el fiscal general del estado "destruyera completamente" los documentos de Purdue en su poder. Pero esa condición no se aplicó a los registros sellados en el tribunal donde se presentó el caso. En marzo de 2016, STAT presentó una moción para hacer públicos esos documentos, incluyendo la declaración de Sackler. El año pasado, el Tribunal de Apelaciones de Kentucky confirmó la decisión de un tribunal de primera instancia que ordenaba que se hicieran públicas la declaración y otros documentos sellados. Purdue solicitó a la Corte Suprema del estado que revisase la decisión, y ambas partes presentaron sus escritos recientemente. Los manifestantes, desde el exterior del Capitolio de Kentucky, agitaron pancartas instando a la corte a hacer pública la declaración.

Los miembros de la familia Sackler han constituido durante mucho tiempo la mayoría de la junta directiva de Purdue, y las ganancias de la compañía se transfieren a fideicomisos que benefician a la familia extendida. Durante su declaración, que duró más de 11 horas en un despacho de abogados en Louisville,

Kentucky, Richard Sackler dijo "No sé" más de 100 veces, incluso cuando le preguntaron cuánto había ganado su familia con las ventas de OxyContin. Reconoció que era más de US\$1.000 millones, pero cuando se le preguntó si habían ganado más de US\$5.000 millones, dijo: "No lo sé". Cuando le preguntaron si eran más de US\$10.000 millones, respondió: "No lo creo."

Dijo que Purdue no quería que OxyContin "estuviera contaminado por todas las asociaciones malas que los pacientes y los profesionales de la salud hacían con la morfina".

En su declaración, Sackler también defendió a los representantes de ventas que, según la declaración de hechos del acuerdo de culpabilidad de 2007, informaron falsamente a los médicos durante el período 1996-2001 de que OxyContin no causaba euforia o que era menos probable que lo hiciera que otros opioides. Este efecto eufórico que experimentan algunos pacientes es parte de lo que puede hacer que OxyContin sea adictivo. Sin embargo, cuando se le preguntó sobre una nota de 1998 escrita por un vendedor de Purdue, quien indicó que "habló de menos euforia" al promocionar OxyContin a un médico, Sackler argumentó que no era necesariamente inapropiado.

"Esto era en 1998, mucho antes de que hubiera una Declaración Acordada de Hechos", dijo.

Para el 2006, OxyContin "contribuyó a las ganancias" de Purdue con US\$4.700 millones, según un documento leído en la declaración. De 2007 a 2018, la familia Sackler recibió más de US\$4.000 millones en pagos de Purdue, según la demanda de Massachusetts.

Durante la declaración, Sackler se vio enfrentado a sus comunicaciones por correo electrónico con ejecutivos de la compañía sobre la decisión de Purdue de no corregir la percepción errónea entre muchos médicos de que OxyContin era más débil que la morfina. La compañía veía esto como una buena noticia porque una imagen más suave del medicamento ayudaba a incrementar las ventas en un lucrativo mercado para el tratamiento del dolor de espalda y la artritis, según la información de la declaración.

Diseñado para liberar gradualmente el medicamento en la sangre, OxyContin permite a los pacientes tomar menos píldoras que con otros medicamentos de acción rápida para el dolor, y su efecto dura más tiempo. Para conseguir este objetivo, hay que poner más narcótico en una píldora OxyContin que en los productos de la competencia. Los que querían abusar rápidamente descubrieron que aplastando las pastillas podían extraer una gran cantidad de narcótico, y lo podían inhalar o disolver para inyectárselo.

Según la declaración, unos días después del intercambio de correo electrónico con Friedman en 1997, Sackler tuvo una conversación por correo electrónico con otro funcionario de la compañía, Michael Cullen, "Como se piensa que la oxicodona es un opioide más débil que la morfina, OxyContin se usa mucho antes para el dolor no relacionado con el cáncer", escribió Cullen a Sackler. "Los médicos están prescribiendo este producto donde tradicionalmente han prescrito Percocet, hidrocodona y Tylenol con codeína". Cullen agregó: "Es importante que tengamos

cuidado en no cambiar la percepción de los médicos hacia la oxicodona cuando se promociona en simposios, artículos de revisión, estudios, etc.

"Creo que tienes esta situación bien controlada", respondió Sackler.

Cuando le preguntaron en su declaración sobre los intercambios con Friedman y Cullen, Sackler no cuestionó la autenticidad de los correos electrónicos. Dijo que a la compañía le preocupaba que OxyContin fuera estigmatizado como la morfina, que dijo que solo se veía como una droga del "final de la vida" que asustaba a la gente.

En su declaración Sackler dijo "en ese momento parece que la gente pensaba que atemorizaba menos, que era menos amenazante, más aceptable para el paciente bajo la denominación de más débil o más atemorizante, - y menos aceptable y menos deseable bajo el calificativo o palabra "más fuerte". "Pero sabíamos que la palabra "más débil" no significaba menos potente. Sabíamos que la palabra "más fuerte" no significaba más potente". Tildó al uso de esas palabras de "muy desafortunado".

El abogado del estado le preguntó a Sackler: "¿Qué diferencia hace eso? Si es impropio en 2007, ¿no sería impropio en 1998?"

"No necesariamente", respondió Sackler.

En otra nota de ventas, en la que un representante de ventas de Purdue informó haberle dicho a un médico que "puede haber menos euforia" con OxyContin, Sackler respondió: "Realmente no sabemos lo que se dijo". Después de más preguntas, Sackler dijo que puede ser que menos euforia "pudiera ser verdad, y no veo el daño".

El mismo problema surgió con respecto a una nota escrita por un representante de ventas de Purdue acerca de un médico: "Debo convencerle para que aconseje a los pacientes que no se sentirán mareados con los analgésicos opioides de acción corta". Sackler también defendió estos comentarios. "Bueno, lo que dice aquí es que no se van a marear. Y no creo que decirle a un paciente "no creo que te vayas a marear" es perjudicial", dijo.

Sackler agregó que los comentarios del representante al médico "en realidad podrían ser útiles, ya que muchos pacientes no se van a marear, y si quisieran saber si se marean, el médico podría haber tenido una buena razón médica para querer saberlo."

Sackler dijo que no creía que ninguna de los encargados de ventas de la compañía que trabajan en Kentucky se involucrara en la conducta indebida descrita en el acuerdo de declaración de culpabilidad federal. "No tengo ningún dato que me informe de lo contrario", dijo.

Purdue dijo que la información que dio Sackler en su declaración

"reconoce plenamente las acciones ilícitas realizadas por algunos de los empleados de Purdue antes de 2002", como quedó constancia en el acuerdo de culpabilidad de 2007. Tanto la compañía como Sackler están "totalmente de acuerdo" con los hechos expuestos en ese caso, dijo Purdue.

La declaración también revela que Sackler presionó a los funcionarios de la compañía para averiguar si se podría persuadir a los funcionarios alemanes para que relajasen las restricciones a las ventas de OxyContin. En la mayoría de los países, los analgésicos narcóticos están regulados como sustancias "controladas" debido a la posibilidad de abuso. Sackler y otros ejecutivos de Purdue discutieron la posibilidad de persuadir a los funcionarios alemanes para que clasificaran a OxyContin como un medicamento no controlado, lo que probablemente permitiría a los médicos recetar el medicamento con mayor facilidad, por ejemplo, sin ver al paciente. Se esperaba que menos reglas se tradujeran en más ventas, según los documentos de la compañía que fueron divulgados en el momento de la declaración.

Un funcionario de Purdue advirtió a Sackler y otros que era una mala idea. Robert Kaiko, quien desarrolló OxyContin para Purdue, escribió a Sackler: "Si OxyContin no se controla en Alemania, es muy probable que eventualmente se abuse de él y se controle".

Sin embargo, Sackler solicitó a un ejecutivo de Purdue de Alemania las proyecciones de ventas con y sin controles. También se preguntaba si cuando un país de la Unión Europea relajaba los controles del medicamento, otros podrían hacer lo mismo. Cuando finalmente se informó que los funcionarios alemanes habían decidido que el medicamento sería controlado como otros narcóticos, Sackler preguntó en un correo electrónico si la compañía podía apelar. Al decir que no era posible, escribió a un ejecutivo en Alemania: "Cuando estemos juntos, deberíamos hablar sobre cómo se planteó esta idea y por qué no se realizó". Pensé que era una buena idea si se lograba".

Al preguntarle en la declaración sobre ese comentario, Sackler respondió: "Eso es lo que dije, pero no lo dije en serio. Solo quería ser alentador". Dijo que realmente "no estaba a favor de "debilitar la regulación de OxyContin, y que simplemente estaba siendo "educado" y "considerado" con su empleado.

Cerca del final de la declaración, después de mostrar a Sackler docenas de correos electrónicos, memorandos y otros registros relacionados con la comercialización de OxyContin, un abogado de Kentucky planteó una pregunta fundamental: "Sentados aquí hoy, después de todo lo que ha aprendido como testigo, ¿cree que la conducta de Purdue en la comercialización y promoción de OxyContin en Kentucky causó cualquiera de los problemas de adicción a medicamentos de venta con receta que ahora afectan al Commonwealth (Estado de Kentucky)?"

Sackler respondió: "No lo creo".

El fiscal general de Massachusetts implica a la familia dueña de Purdue Pharma en las muertes por opiodes (*Massachusetts Attorney General Implicates Family Behind Purdue Pharma In Opioid Deaths*)

Christine Willmsen, Martha Bebinger
National Public Radio, 16 de enero de 2019

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/01/16/685692474/massachusetts-attorney-general-implicates-family-behind-purdue-pharma-in-opioid->

Traducido y Resumido por Salud y Fármacos

Un resumen de la fiscal general de Massachusetts, Maura Healey, detalla el papel de la familia Sackler en el marketing de OxyContin de Purdue Pharma.

En un nuevo memorando de 274 páginas, la fiscal general Maura Healey detalla una cadena de mando que, según ella, implica a ocho miembros de la familia Sackler, así como a nueve miembros de la junta directiva de Purdue o ejecutivos, en la mortal epidemia de opiodes de la nación.

Una versión anterior del memorándum, presentada el 21 de diciembre, tenía más de la mitad del texto tachado, después que Purdue pidiera que se retirara información sobre los Sacklers, una de las familias más ricas de EE UU. Algunas secciones seguían tachadas en la presentación del martes.

El nuevo memorándum explica las acusaciones de la fiscal Healey: los Sacklers inundaron Massachusetts con representantes de ventas, influyeron en la legislación estatal y apoyaron financieramente los servicios médicos y las universidades para que promocionaran los opiodes de Purdue.

Healey describe a Richard Sackler, ex director y presidente de Purdue, como microadministrador, obsesionado con las ganancias en Massachusetts y en el resto del país.

Tras realizar un seguimiento de las ventas nacionales, Sackler exigió ir a los consultorios junto con representantes de ventas y se quejó de que los anuncios de los opiodes no eran tan positivos como él quería. Según Healey, internamente, los ejecutivos estaban preocupados por la promoción de opiodes de Sackler.

Los documentos afirman que Sackler no estaba satisfecho con las ventas de Purdue Pharma en 2011. "Después de una semana de prescripciones que duplicaron el pronóstico de Purdue, Richard [Sackler] escribió al personal de ventas: 'Esperaba mejores resultados'".

Ese año, en más de 1.000 ocasiones, los representantes de ventas de Massachusetts presionaron a los médicos a que recetaran opiodes de Purdue Pharma a pacientes ancianos con artritis, dice la nota. Pero Sackler quería más.

Ordenó a un representante de ventas aumentar las recetas en un 62% en Massachusetts. Purdue también amenazó con despedir a dos representantes en Massachusetts porque los médicos que visitaban no escribieron suficientes recetas de opiodes, dice Healey.

El entonces vicepresidente de ventas, Russell Gasdia, redactó un mensaje para el distrito de Boston de Purdue en febrero de 2012, e indicó "el distrito de Boston está fallando".

En un correo electrónico, el gerente de ventas estuvo de acuerdo, indicando que deberían despedir a los representantes de ventas de Massachusetts que no estaban aumentando sus recetas de opiodes. Gasdia supuestamente estuvo de acuerdo en que despedir a todos los representantes "enviaría un mensaje".

No está claro si despidieron a algún representante.

En una declaración a WBUR, Purdue Pharma afirma que la fiscal Healey está tratando de "vilipendiar a un solo fabricante cuyos medicamentos representan menos del 2% de las recetas de opiodes para el dolor en lugar de hacer el arduo trabajo de tratar de resolver una compleja crisis de salud pública".

La compañía, que tiene su sede en Stamford, Connecticut, agrega que "la denuncia distorsiona hechos críticos y cínicamente juzga a los medicamentos opiodes recetados como si fueran iguales a la heroína ilegal y al fentanilo, que son sustancias ilegales y la principal causa de muerte por sobredosis en Massachusetts".

La denuncia de la fiscal general incluye un mapa de Massachusetts con zonas del estado que presuntamente eran el objetivo de Purdue durante su período de rápida expansión de los representantes de ventas: Boston, el sureste de Massachusetts y Cape Cod. Los representantes de ventas visitaban a los médicos de atención primaria que pensaban que podían convencer para que recetaran los opiodes. En unos pocos casos las visitas fueron diarias.

El personal de Purdue advirtió a su junta directiva que un médico de New Bedford y un médico de Brookfield habían recetado los opiodes de manera inapropiada, según el memorándum, pero nadie en la compañía lo reportó a los oficiales que otorgan las licencias médicas. En dos años, los dos médicos consiguieron para Purdue Pharma ventas por valor de US\$823.000.

Los dos médicos y varios otros, que se convirtieron en los mayores prescriptores de Purdue en Massachusetts, eventualmente perdieron sus licencias médicas, pero no antes de prescribir cientos de miles de píldoras cada uno. Al menos tres de los médicos perdieron pacientes que murieron por sobredosis.

En 2013, según el memorando, el personal dijo a los Sacklers que las muertes por sobredosis de medicamentos se habían triplicado desde 1990, y OxyContin se había convertido en el analgésico más vendido en el país.

La denuncia alega que "el personal le dijo a los Sacklers que las decenas de miles de muertes eran solo la 'punta del iceberg'. ... [P]or cada muerte, había más de cien personas que sufrían de dependencia o abuso de opiodes recetados".

Purdue responde en su declaración que Healey "ha escogido sesgadamente entre decenas de millones de correos electrónicos y otros documentos comerciales producidos por Purdue".

En el memorándum, Healey enumera las inversiones de Purdue o de la familia Sackler y su influencia en Massachusetts, incluyendo un programa de dolor de Purdue en el Hospital General de Massachusetts y la Facultad Sackler de Graduados de Ciencias Biomédicas en la Universidad de Tufts.

Después de que Purdue Pharma donara US\$3 millones al hospital general en 2002, el hospital nombró a su centro de dolor Purdue Pharma. El plan del hospital incluía seminarios diseñados por Purdue para aumentar las recetas de OxyContin.

El hospital eliminó el nombre de Purdue Pharma del centro del dolor después de que se le atribuyera nivel nacional un aumento de los crímenes cometidos por adictos a la medicación.

En 2007, Purdue Pharma y tres de sus principales ejecutivos fueron acusados penalmente en el Distrito Federal Occidental de Virginia por engañar intencionalmente a los médicos sobre OxyContin [véase mas información sobre este juicio en la noticia anterior: Sackler aceptó un plan para ocultar los efectos de OxyContin, según testimonios bajo sello (*Sackler embraced plan to conceal OxyContin's strength from doctors, sealed testimony shows*) David Armstrong, *ProPublica* y *Stat*, 21 de febrero de 2019

<https://www.propublica.org/article/richard-sackler-oxycontin-oxycodone-strength-conceal-from-doctors-sealed-testimony>

En mayo de 2007, inmediatamente después de las condenas, el entonces CEO John Stewart comenzó a planear la expansión de los representantes de ventas de Purdue en Massachusetts y en todo el país. A pesar de que los médicos de Massachusetts ya recibían un total de mil visitas al mes de los representantes de ventas de Purdue, los ejecutivos trabajaron para cuantificar el "impacto en el mercado" de la adición de representantes de ventas.

Purdue se centró en la Universidad de Tufts que está en Medford, un pueblo junto a Boston. La universidad se negó a comentar a WBUR.

La demanda afirma que Purdue creía que los beneficios de marketing que obtuvieron los Sacklers de Tufts fueron tan buenos que ofrecieron enviar a Stewart a Massachusetts para mantener el cortejo. Healey también alega que en 2008 los ejecutivos de Purdue promocionaron opioides a médicos, becarios y médicos residentes en Massachusetts durante una presentación en Tufts.

La demanda dice que parte de su esquema era "convencer a los médicos de Massachusetts de que los opiáceos de Purdue eran la mejor manera de controlar el dolor crónico".

También afirma que, en 2013, el personal de Purdue aseveró que había derrotado la legislación de Massachusetts que intentaba restringir OxyContin.

En los últimos 11 años, los representantes de ventas de Purdue visitaron a los médicos y farmacéuticos de Massachusetts más de 150.000 veces, afirma la demanda.

En junio, Massachusetts fue el primer estado, seguido en octubre por el condado de Suffolk, N.Y., en presentar una demanda que nombra a miembros individuales de la familia Sackler.

En el pasado, Purdue Pharma intentó proteger los documentos para que no se hicieran públicos.

Hace cuatro años, el fiscal general de Kentucky y Purdue Pharma llegaron a un acuerdo por el que el fiscal aceptó la exigencia de Purdue de destruir millones de páginas de documentos a cambio de US\$24 millones.

Roche y Novartis pierden un juicio sobre el uso fuera de etiqueta de medicamentos re-empaquetados (*Roche and Novartis lose a court battle in Europe over off-label use of repackaged drugs*)

Ed Silverman

Statnews, 21 de noviembre de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/11/21/roche-novartis-avastin-repackaging-europe/>

Traducido por Salud y Fármacos

En un revés para la industria farmacéutica, un tribunal de la Unión Europea dictaminó que los sistemas de salud públicos pueden cubrir el costo de un medicamento que se utiliza para usos no aprobados, una decisión que parece reflejar la preocupación sobre el aumento de los precios de los medicamentos.

El problema es un drama de larga duración por un medicamento que se utiliza para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y los esfuerzos de dos grandes fabricantes de medicamentos por mantener la cuota de mercado. En este caso, el Tribunal Europeo de Justicia se puso del lado de las autoridades italianas, que intentaron reembolsar el costo del medicamento contra el cáncer Avastin para tratar el problema de la visión, una enfermedad frecuente entre los ancianos que puede terminar en ceguera.

Hace unos años surgió una batalla legal porque Avastin no está aprobado para este uso, pero cuesta mucho menos que Lucentis, que está aprobado para tratar la degeneración macular. A principios de este año, el mismo tribunal dictaminó que Novartis (NVS) y Roche (RHHBY) coludieron para impulsar las ventas de Lucentis. Sucede que ambos medicamentos son fabricados por Roche, pero Novartis comercializa Lucentis fuera de EE UU.

Las similitudes entre los medicamentos han sido objeto de un feroz debate durante varios años, ya que Roche ha argumentado que dividir los viales de Avastin para obtener las dosis necesarias podría representar un riesgo para la seguridad. Un análisis de 2014, sin embargo, encontró que el uso de Avastin para tratar el problema de la visión no parecía aumentar el riesgo de muerte o efectos secundarios graves en comparación con Lucentis, que funciona de una manera muy similar. Y en 2012, un estudio de

los Institutos Nacionales de la Salud de EE UU descubrió que los dos medicamentos eran igual de efectivos en tratar la degeneración macular.

Pero las cámaras de la industria farmacéutica en Europa sostuvieron que Italia estaba socavando la regulación europea, la protección de las patentes y los incentivos para el desarrollo de medicamentos al reembolsar un medicamento para un uso no aprobado. Una de las principales preocupaciones entre los fabricantes de medicamentos ha sido que otras naciones de la Unión Europea también aceptaran un reembolso de un medicamento para un uso no autorizado, al menos cuando se trata de re-ensasar un medicamento.

Un experto legal sugirió que el fallo podría tener un efecto profundo en la industria porque significa que los sistemas de salud públicos de Unión Europea pueden legalmente reembolsar a los hospitales cuando sus farmacias vuelven a empaquetar un medicamento.

"Las implicaciones de este caso son importantes y probablemente será un golpe duro para el sector farmacéutico", dijo Lincoln Tsang, socio de la firma de abogados Arnold & Porter en Londres, quien asesora a los fabricantes de medicamentos y trabajó anteriormente para la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido. "Básicamente, la decisión legítima el uso no autorizado a través del re-ensado, cuando el uso del producto aprobado es más costoso".

"La decisión plantea un importante problema de política pública reguladora", continuó. "Parece que la contención de costos de la atención médica puede prevalecer sobre el sistema regulatorio establecido para supervisar la fabricación, distribución y promoción de medicamentos en beneficio de la protección de la salud pública. Algunos pueden decir que la decisión del tribunal puede allanar el camino para la desregulación por la puerta trasera en circunstancias en las que sirve para contener los costos de atención médica en un Estado miembro".

En cuanto a Roche, una portavoz nos escribió que la compañía está "satisfecha de que la decisión ... respete el principio legal existente en la Unión Europea de que el uso y el reembolso del medicamento para usos no aprobados debe basarse únicamente en razones médicas. Roche cree que los procesos existentes de aprobación de medicamentos y el marco regulatorio forman la base mediante la cual se garantizan la seguridad y el beneficio para el paciente. "Respaldamos firmemente el derecho de un médico a elegir de forma informada los medicamentos para sus pacientes cuando los pacientes están debidamente informados y dan su consentimiento para un producto no aprobado, y entienden los riesgos y beneficios asociados con él".

Mientras tanto, la BEUC, un grupo de defensa del consumidor europeo que se unió a la Autoridad de Defensa de la Competencia italiana en la presentación del caso contra las empresas de medicamentos aclamó la decisión.

En un comunicado, Pelle Moos, líder del equipo del Departamento de Salud de BEUC dijo: "Se ha convertido en una triste situación recurrente en los últimos años. Los pacientes y los proveedores de atención médica sufren por los precios de los medicamentos. Este juicio refuerza a los pacientes y a sus

representantes en toda Europa para continuar su lucha contra las prácticas comerciales cuyo único objetivo es mantener los precios de los medicamentos artificialmente altos".

Sorrento Therapeutics. Se acusa a Patrick Soon Shiong, multimillonario y dueño de Los Angeles Times, de comprar un medicamento contra el cáncer para sacarlo del mercado

(Billionaire Los Angeles Times owner Patrick Soon-Shiong accused of 'catch-and-kill' scheme—with a cancer drug)

Michela Tindera

Forbes, 3 de abril de 2019

<https://www.forbes.com/sites/michelatindera/2019/04/03/billionaire-los-angeles-times-owner-patrick-soon-shiong-accused-of-catch-and-kill-schemewith-a-cancer-drug/#37e9630e56c0>

Traducido por Salud y Fármacos

Sorrento Therapeutics acusó al multimillonario Patrick Soon-Shiong de adquirir un medicamento contra el cáncer que hubiera competido con el medicamento que inventó para impedir que llegara al mercado, según una demanda civil presentada en el Tribunal Superior de Los Ángeles.

En 2015, NantPharma, una subsidiaria de la red de compañías Nant de Soon-Shiong, adquirió los derechos del medicamento contra el cáncer Cynviloq de Sorrento Therapeutics con un pago en efectivo por adelantado de US\$90 millones y acordó pagar US\$1.200 millones adicionales si se conseguían importantes hitos en temas regulatorios. En ese momento se estaban haciendo varios ensayos clínicos con Cynviloq para determinar su bioequivalencia con Abraxane, un medicamento contra el cáncer que Soon-Shiong había inventado. En 2010, Soon-Shiong había vendido Abraxis, el fabricante de Abraxane, a Celgene por US\$4.500 millones en acciones y efectivo.

La demanda de Sorrento alega que Soon-Shiong se involucró en un plan de "captura y asesinato", que compró los derechos del medicamento, pero luego detuvo el proceso de llevar a Cynviloq al mercado, manteniendo así a raya la competencia de Abraxane. La demanda de Sorrento afirma que Soon-Shiong no buscó las aprobaciones relevantes de la FDA, dejó que "las patentes críticas caducaran" y "demostró cero de interés en alcanzar las aprobaciones que las partes habían acordado en el momento de la venta".

Si bien Soon-Shiong ya no era dueño de Abraxane en el momento de la adquisición de Cynviloq, todavía era el mayor accionista individual de Celgene. Según la demanda, un nuevo competidor en el mercado habría sido "financieramente devastador" para Soon-Shiong,

Soon-Shiong tiene un valor neto estimado de US\$7.100 millones y, a pesar de sus compras recientes de activos como el de Los Angeles Times, Forbes estima que una parte significativa de su patrimonio neto (alrededor de US\$1.500 millones) es en acciones de Celgene. El 3 de enero, tras la noticia de los planes de Bristol-Myers Squibb para adquirir Celgene, la fortuna de Soon-Shiong subió por lo menos US\$194 millones, solo en un día.

La demanda también alega que una vez que Soon-Shiong obtuvo el control de Cynviloq, organizó un plan separado para recuperar

los US\$90 millones que había pagado a Sorrento en 2015. Al mismo tiempo que se estaba arreglando el acuerdo de Cynviloq, Sorrento y otra de las compañías de Soon-Shiong, NantCell, crearon una empresa conjunta llamada NANTibody, especializada en inmunoterapias contra el cáncer. Sorrento puso US\$40 millones de los 90 que había recibido de NantPharma en esta empresa conjunta. Dos años después, Soon-Shiong y su oficial legal, Charles Kim, quien también fue acusado en esta demanda, firmaron un "acuerdo secreto" para trasladar casi todos los US\$40 millones que Sorrento tenía en la empresa conjunta NANTibody a NantPharma, sin el conocimiento de Sorrento.

Por separado, según una notificación presentada ante Securities and Exchange Commission SEC de EE UU, Sorrento Therapeutics también presentó una demanda de arbitraje ante la American Arbitration Association en Los Angeles contra NantPharma y Patrick Soon-Shiong pidiendo daños de más de US\$1.000 millones por fraude y violación de contrato.

En una declaración enviada por correo electrónico a Forbes, Soon-Shiong dijo: "La afirmación de que no hemos desarrollado Cynviloq para proteger las ventas de Abraxane es falsa e ignora los hechos". Un portavoz de Soon-Shiong dijo que una de las compañías de Soon-Shiong sigue trabajando para desarrollar el medicamento.

La red de relaciones entrelazadas de Soon-Shiong es profunda. En enero, se presentó en la conferencia de inversionistas J.P. Morgan Healthcare en San Francisco para hacer una presentación de NantCell, la cual había emitido una declaración unos días antes diciendo que había recibido una inversión de US\$30 millones de Celgene. Sorrento Therapeutics menciona en su queja que Sorrento también tiene un 2,8% de las acciones de NantCell por valor de US\$105 millones.

Los ex-ejecutivos de Valeant y Philidor reciben sentencia de cárcel por un soborno multimillonario (*Ex-Valeant, Philidor executives get prison time in multimillion-dollar kickback case*)
Angus Liu

FiercePharma, 31 de octubre de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/ex-valeant-philidor-executives-get-prison-time-multimillion-dollar-kickback-case>

Traducido por Salud y Fármacos

Declarados culpables de estafar a Valeant en un esquema de sobornos multimillonarios, el ex ejecutivo de la compañía Gary Tanner y el ex CEO de Philidor Andrew Davenport fueron sentenciados a un año y un día en prisión por un juez de Nueva York.

Los cargos se derivaron de una relación demasiado cómoda entre Valeant y Philidor, la farmacia especializada que distribuyó algunos de los medicamentos de la compañía. Se acusó a Tanner y Davenport de ser responsables de que Valeant comprara Philidor por US\$133 millones y evitar el uso de farmacias de la competencia, y en el proceso se embolsaron millones.

Las sentencias fueron más livianas de lo que pedían los fiscales, probablemente gracias a las cartas de apoyo de familiares y amigos que describían a los acusados como trabajadores y miembros devotos de la familia. Los fiscales solicitaron

"sustancialmente por encima" de la recomendación de 30 meses de prisión que habían recibido de la Oficina de Libertad Condicional (Probation Office), mientras que los abogados defensores pedían la libertad condicional en lugar de la prisión.

También se ordenó a los dos ex ejecutivos que devolvieran aproximadamente US\$9,7 millones, la cantidad involucrada en el plan de sobornos.

En su presentación ante la corte, Valeant que no era parte del juicio, dijo que la pareja ocasionó que pagara más por la opción de compra y aceptó un descuento mayor de Philidor para sus medicamentos, y también argumentó que Tanner recibió un pago excesivo por ser un "empleado desleal". Por lo tanto, solicitó al tribunal que pidiera a los acusados US\$15,5 millones en restitución.

Las sentencias se basan en condenas que recibieron los dos ex ejecutivos en mayo. Un portavoz de WilmerHale, la firma que representa a Tanner, dijo a FiercePharma que planea apelar la condena. La abogada de Davenport, Sharon McCarthy, también dijo que planea apelar, según el Wall Street Journal.

La cuestionable relación de Valeant con la ahora desaparecida farmacia especializada Philidor ha sido objeto de un amplio escrutinio. Valeant supuestamente controlaba la farmacia para promover sus propios medicamentos de marca costosos contra los genéricos baratos. Esos medicamentos de Valeant una vez representaron al menos el 90% de la dispensación de Philidor, dijeron los fiscales.

Pero en este caso, la farmacéutica canadiense fue presentada como víctima de un fraude ideado por Tanner y Davenport. Los dos "conspiraron para engañar y defraudar al empleador de Tanner, Valeant, para enriquecerse los dos", dijo el abogado estadounidense Geoffrey Berman en un comunicado.

Según los cargos, Tanner estaba promoviendo en secreto el interés de Philidor mientras se desempeñaba como ejecutivo de Valeant y responsable de administrar los vínculos entre las dos compañías. Ayudó a Davenport a que Valeant pagara US\$133 millones por Philidor y evitar que Valeant utilizara otras farmacias que potencialmente podían competir. A cambio, Davenport ofreció a Tanner US\$9,7 millones en sobornos de los aproximadamente US\$50 millones que él había recibido por el acuerdo.

Desde que se conoció el escándalo en 2015, Valeant cortó lazos con Philidor, que luego cerró, pero no pudo detener una fuerte caída de valor de sus acciones. Su ex director ejecutivo, J. Michael Pearson, renunció en 2016, dando paso al actual timonel Joseph Papa. Y más recientemente, la compañía cambió su nombre a Bausch Health, con la esperanza de pasar página y limpiar su dañada reputación.

El lector puede encontrar información adicional sobre este caso en inglés en: Ed Silverman. Former Valeant and Philidor executives are sentenced to one year in prison, *Statnews*, 30 de octubre de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/10/30/valeant-philidor-executives-prison/>

De aquí extraemos los siguientes párrafos:

Los pagos hechos a Tanner fueron supuestamente "lavados" a través de una serie de cuentas bancarias de una compañía fantasma, lo que los dos ejecutivos mantuvieron en secreto. Los funcionarios federales alegaron que los hombres se comunicaron usando identidades falsas, como Brian Wilson, quien fue cofundador de The Beach Boys.

La relación con Philidor Rx se centró en medicamentos para los cuales era difícil o imposible obtener una cobertura de las aseguradoras. Philidor Rx fue esencial porque la farmacia, que en realidad era una farmacia de pedidos por correo, dirigía a los pacientes a que llevaran sus recetas a farmacias especializadas, es decir que venden medicamentos muy caros para condiciones no muy comunes, porque ayudarían a ellos o a sus médicos a obtener un seguro. Y Tanner vendió la idea a los ejecutivos de Valeant de que usaran Philidor para este propósito.

Vertex lleva al ministro de salud holandés a juicio (*Vertex takes Dutch Health Minister to court*)

Ellen 't Hoen

Global Health Law Groningen, 5 de febrero

<https://www.rug.nl/research/groningen-centre-for-law-and-governance/expertisecentra/ghlg/blog/cystic-fibrosis-medicines-wars-in-europe-05-02-2019>

Traducido por Salud y Fármacos

La semana pasada, Vertex emprendió acciones legales contra el ministro de salud holandés por incluir al Reino Unido en la lista de países que utiliza para determinar el precio oficial máximo de los medicamentos. Esto se llama "precio de referencia". Según el periódico holandés *Financieel Dagblad*, Vertex sostiene que no se debería incluir al Reino Unido como uno de los países de referencia porque Orkambi no recibe reembolso en Reino Unido, que es, por supuesto, una consecuencia de la propia política de precios de Vertex.

No está claro por qué Vertex está tomando esta acción legal ahora, considerando que en octubre de 2017 alcanzó un acuerdo de precios con el ex ministro de salud Schippers. Orkambi se ha incluido desde entonces en el paquete de atención básica y, por lo tanto, ha sido reembolsado.

Si bien el precio acordado se mantiene en secreto, el ministro dijo al parlamento que el tope de gastos en Orkambi es de €46 millones. Hay alrededor de 750 pacientes con fibrosis quística en Holanda que son elegibles para el tratamiento con Orkambi. Esto significa que Holanda paga €60.000 por paciente por año. Además, Vertex puede cobrar hasta €75.000 por paciente si el número de recetas es inferior al anticipado. Por lo tanto, Vertex tiene asegurados al menos €34 millones anuales en ventas de Orkambi solo en Holanda, informó el *Financieel Dagblad* en 2017. Un buen negocio, diría uno. Pero al parecer, Vertex sigue descontento con Holanda.

Vertex solicitó inicialmente €170,000 por paciente por año en Holanda. El Dutch Care Institute determinó que el tratamiento sería rentable solo después de una reducción del 82% en el precio, lo que establecía un precio de unos €30.000.

Las farmacias en Holanda pueden producir medicamentos, incluyendo productos patentados, para sus propios pacientes. El 16 de enero de 2019, el farmacéutico Paul Lebbink abrió un laboratorio de producción en su farmacia en La Haya, en presencia del Ministro de Salud Bruins. Lebbink anunció que prepararía una versión más económica de lumacaftor / ivacaftor (los ingredientes activos en Orkambi) si surge la necesidad o si el ministro se lo pide.

UnitedHealthcare, impulsado por investigaciones federales, demanda a los fabricantes de genéricos por la fijación de precios (*UnitedHealthcare, fueled by federal probes, sues generics makers for price fixing*)

Eric Sagonowsky

Fierce Pharma, 22 de enero de 2019

https://www.fiercepharma.com/pharma/unitedhealthcare-sues-generic-drugmakers-for-price-fixing-citing-investigations-lawsuits?utm_source=internal&utm_medium=rss

Traducido por Salud y Fármacos

Gracias al trabajo de base que hacen los abogados fiscales de los estados en EE UU, quienes han perseguido a empresas de medicamentos genéricos por presunto arreglo de precios, la aseguradora UnitedHealthcare está demandando a docenas de fabricantes de medicamentos por el mismo motivo y está tratando de recuperar el dinero que gastó en medicamentos cuyos precios son más caros de lo que debieran ser.

En una demanda de 355 páginas, UnitedHealthcare acusó a las compañías de colusión, nombrando a un grupo de "conspiradores principales" que incluye a Teva y Mylan, así como a docenas de otros fabricantes de medicamentos. UnitedHealthcare, la aseguradora más grande de EE UU, busca recuperar las pérdidas que dice que sufrió porque los precios estaban inflados.

La demanda de UnitedHealthcare, presentada en la corte federal de Minnesota, se basa en evidencia del gobierno e informes de prensa que detallan las estrategias que utilizan los fabricantes de medicamentos genéricos para aumentar artificialmente los precios. La aseguradora afirma que los conspiradores principales dirigieron a otras compañías de genéricos a poner un precio a sus medicamentos de acuerdo con su esquema.

La evidencia que respalda sus afirmaciones está "bien establecida", dice la nueva demanda, que apunta a declaraciones de culpabilidad de ex ejecutivos de Heritage Pharmaceuticals, una pequeña farmacéutica de medicamentos genéricos, además de una demanda de docenas de fiscales generales de varios estados y una investigación federal en curso.

Los "aumentos de precios sin precedentes" de los medicamentos mencionados en la demanda llegaron "sin una explicación económica o de mercado razonable para justificar estos aumentos a parte de la colusión", dice la demanda. Según la demanda, Para decidir sobre los precios, los ejecutivos de medicamentos genéricos se comunicaron por teléfono, correo electrónico y mensaje de texto, y se hablaron en persona en las reuniones de empresas del ramo.

Como saben los observadores de la industria, la demanda de UnitedHealthcare está lejos de ser la primera de su clase. La

aseguradora rival Humana, por ejemplo, ya demandó a los fabricantes de medicamentos genéricos haciendo las mismas acusaciones.

Y mientras tanto, los investigadores federales han enviado citaciones a Mylan, Teva, Actavis, Sandoz, Endo, Par Pharmaceuticals, Sun Pharmaceuticals, Impax, Lannett, Mayne, Dr. Reddy, Sandoz, Aurobindo y Taro, según han comunicado las empresas. Según la demanda, el Departamento de Justicia ejecutó las órdenes de registro en las oficinas de Perrigo, Mylan y Aceto.

En conjunto, UnitedHealthcare argumenta que la conspiración fue "efectiva y aún está en curso". Está buscando daños, un interdicto y otras acciones más.

Los funcionarios del gobierno han estado investigando una colusión de precios genéricos desde 2014. El mes pasado, el Asistente del Fiscal General de Connecticut, Joseph Nielsen, dijo al Washington Post que la investigación se había expandido a 300 medicamentos. Como señala la nueva demanda, la investigación hasta el momento ha dado lugar a declaraciones de culpabilidad de dos ex ejecutivos de Heritage Pharmaceuticals que ahora están cooperando con los investigadores.

Jepsen, fiscal general de Connecticut y docenas de otros fiscales generales también han demandado a los fabricantes de genéricos por presunta colusión. Mientras tanto, el Ministerio de Justicia de EE UU tiene su propia investigación en curso, y este esfuerzo podría acabar con cargos criminales.

Corea. El biosimilar Samfenet gana la invalidación de la patente de Herceptin en Corea (*Biosimilar Samfenet wins patent invalidation against Herceptin in Korea*)

Lim Jeong-yeo

Korea Herald, 18 de marzo de 2019

<http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20190318000664>

Traducido por Salud y Fármacos

El biosimilar del tratamiento contra el cáncer de mama Samfenet de Samsung Bioepis, conocido fuera de Corea como Ontruzant, ganó una demanda de invalidación de la patente del medicamento original de Roche, Herceptin (trastuzumab), según fuentes de la industria.

El jueves pasado, la Junta de Juicios y Apelaciones de Propiedad Intelectual de Corea aceptó la afirmación de Samsung Bioepis de que la patente de Roche para la "Purificación de Proteínas mediante Cromatografía de Intercambio Iónico" carece de patentabilidad. La patente se había registrado en el IPTAB en 2011 y expiraría en mayo.

Se puede exigir un juicio para invalidar una patente incluso después de la expiración de los derechos de patente. Samsung Bioepis había solicitado la invalidación de la patente de Roche en julio de 2017.

Si la decisión de un juicio que invalida una patente se convierte en definitiva y concluyente, se considera que el derecho de patente nunca existió. Sin embargo, cuando la decisión de invalidar se basa en una razón que surge después de la concesión

de una patente, se considera que el derecho de patente dejó de existir en el momento en que se originó dicha razón.

La decisión de la IPTAB elimina los obstáculos de cualquier interdicto que Roche pueda presentar contra la venta de Samfenet en Corea.

Samsung Bioepis obtuvo la aprobación del Ministerio de Seguridad de Alimentos y Fármacos de Corea para comercializar Samfenet en 2017. Es el primer biosimilar para combatir el cáncer de Samsung Bioepis, y ha sido distribuido a nivel nacional por Daewoong Pharmaceutical desde marzo de 2018.

Samsung Bioepis y Daewoong Pharmaceutical dijeron que aprovecharían la oportunidad para ampliar la participación de Samfenet en el mercado.

Herceptin es un medicamento gran éxito para Roche, genera beneficios millonarios, y es el octavo fármaco más vendido del mundo con ventas anuales en Corea de US\$70,7 millones y US\$8 billones en el mundo.

Celltrion, la compañía de biosimilares coreana que produce otro biosimilar de Herceptin llamado Herzuma, también invalidó la patente del medicamento original para una "sustancia de liofilización de anticuerpos monoclonales o multiclonales" en 2015. Herzuma obtuvo la aprobación del Ministerio de Medicamentos en 2014. En 2018, el biosimilar consiguió ventas de 7.700 millones de won (1 won=US\$0,00089).

EE UU. Un juicio alega que NIH, FDA ha permitido a los patrocinadores des ensayos clínicos que incumplan la ley (*Lawsuit alleges NIH, FDA let clinical trial sponsors off the hook*)

Lev Facher

Statnews, 11 de diciembre de 2018

<https://www.statnews.com/2018/12/11/lawsuit-alleges-nih-fda-let-clinical-trial-sponsors-off-the-hook/> (con suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

Un ex alto funcionario de la FDA y un periodista científico han demandado a la agencia y a los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), afirmando que han permitido que los patrocinadores de ensayos clínicos dejaran de reportar datos científicos importantes durante casi una década.

Según una ley aprobada en 2007, los investigadores que llevan a cabo ensayos clínicos deben informar sus resultados al gobierno federal. Pero los NIH y la FDA solo finalizaron la regulación para garantizar su cumplimiento en 2016.

La nueva demanda sostiene que esta regulación es inconsistente con la ley.

Los demandantes son Peter Lurie, ex subcomisionado de la FDA que trabajó en temas de transparencia, y Charles Seife, profesor de periodismo de la Universidad de Nueva York que ha escrito para Science y otros medios.

Seife en un correo electrónico a STAT dijo el lunes: "A pesar de que la ley ha estado vigente desde 2007, no se responsabiliza a

nadie de que falte cierta información previa a 2017, lo que significa que los resultados de los ensayos clínicos que de acuerdo a la ley deberían haberse hecho públicos durante esta década nunca serán conocidos. Y eso no es solo un error, es una violación de la letra, no solo del espíritu de la ley".

Christopher Morten, un abogado supervisor del Centro para la Libertad de los Medios de Comunicación de la Facultad de Derecho de la Universidad de Yale, está liderando el equipo que representa a Lurie y Seife. La semana pasada se presentó la demanda en el Tribunal de Distrito de EE UU en Nueva York.

Seife dijo que confiaba en que "la ley está de nuestro lado". Si la demanda tiene éxito, el tribunal anularía el reglamento, declararía que las agencias están incumpliendo la ley federal y les obligaría a publicar avisos de incumplimiento cuando las instituciones que llevan a cabo la investigación no hacen accesibles sus datos de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov.

Los NIH y la FDA "promulgaron un reglamento que contraviene los mandatos legales claros de divulgación", dice la demanda.

Una investigación de STAT en 2015 reveló inconsistencias generalizadas en la forma en que las principales universidades que hacen ensayos clínicos dan a conocer los resultados de los ensayos. Los NIH dijeron que el próximo reglamento les daría "una base más firme para tomar medidas" contra las instituciones que no dan a conocer los resultados.

Hasta 2015, los NIH y la FDA no habían castigado a ningún investigador ni emitido ningún aviso por violaciones, a pesar de que había numerosos investigadores e instituciones que no cumplían con los requisitos. Sin embargo, a menudo es difícil saber si una entidad en particular está en violación por dos razones: los resultados de los estudios de compuestos para indicaciones que aún no han sido aprobadas por la FDA están exentos, y existe un retraso entre la presentación y la aceptación de los datos.

Requerir informes para los ensayos que no cumplen con los requisitos, dijeron Seife y Lurie, contribuiría en gran medida a corregir la brecha de datos.

Al citar una política que les impide comentar sobre los litigios pendientes, una portavoz de la FDA y una portavoz del Departamento de Salud y Servicios Humanos, que también ha sido acusado, se negaron a comentar. Una portavoz de los NIH no respondió a la pregunta de STAT.

Seife dijo que su periodismo depende del acceso a una amplia gama de datos, pero el reglamento de 2016 "ha borrado por completo la información" que salió en los ensayos clínicos que se realizaron en la última década.

"Esto significa que, si partimos de cero en 2017, en lugar de 2007 como lo exige la ley", dijo, "hay una gran pérdida de conocimiento, se ha perdido la posibilidad de responder a muchas preguntas científicas interesantes."

EE UU. La FDA elude la demanda, inspirada en la muerte, sobre el consentimiento informado (*FDA dodges death-inspired suit over study volunteer consent*)

BloombergLaw, 23 de octubre de 2018

<https://news.bloomberglaw.com/pharma-and-life-sciences/fda-dodges-death-inspired-suit-over-study-volunteer-consent>

Traducido por Salud y Fármacos

Un tribunal rechazó por segunda vez la demanda del Centro para la Ciencia Responsable, un grupo de defensa del bien público que pide a la FDA que modifique su reglamento sobre consentimiento informado para proteger mejor a los participantes en los ensayos clínicos.

La demanda surgió por los informes de que desde el año 2013 se han producido al menos 153 muertes relacionadas con el tratamiento recibido durante los ensayos clínicos, incluyendo un estudio de inmunoterapia contra el cáncer patrocinado por Juno Therapeutics Inc.

El Centro para la Ciencia Responsable demandó a la FDA para que añadiese tres puntos informativos a su reglamento sobre consentimiento informado y ofreciera a los participantes en ensayos más información sobre las diferencias de experimentar con animales y con humanos. La primera solicitud del grupo fue rechazada porque el tribunal no tenía la autoridad para escuchar la demanda. El segundo intento del grupo fracasó por los mismos motivos, dijo el juez James E. Boasberg, el Tribunal de Distrito de Estados Unidos para el Distrito de Columbia, y el 22 de octubre de 2018.

La idoneidad del consentimiento suele ser un elemento clave en los juicios relacionados con la investigación médica. Y reclutar suficientes participantes para los ensayos clínicos es un continuo reto para las compañías farmacéuticas que quieren obtener el permiso de comercialización de sus productos. Esto es especialmente cierto en la carrera para desarrollar terapias biológicas innovadoras para el cáncer, como CAR-T, que manipula los genes del sistema inmunológico de un paciente para que ataque las células cancerosas. Uno de los demandantes de Centro es el padre de un paciente de 24 años, Max Vokhgelt, quien murió dos días después de recibir tratamiento con CAR-T cuando participaba en un estudio clínico de Juno.

Novartis AG, Kite Pharma Inc. y Gilead Sciences Inc. están entre las compañías pioneras en CAR-T, que es el acrónimo de terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos. Otras compañías, como Juno, Bluebird Bio Inc., Celgene Corp., Collectis SA y Seattle Genetics, también están compitiendo por ocupar un lugar en un mercado de miles de millones de dólares.

Solicitud denegada

El Centro presentó su demanda después de que la FDA rechazara una petición de 2014 donde solicitaba a la agencia que revisara sus reglamentos para exigir que se informe a los participantes en los ensayos cuando los medicamentos que se les va a administrar se han experimentado principalmente en animales. Los modelos animales pueden ser factores predictivos poco confiables de la respuesta humana, especialmente para las nuevas terapias biológicas como CAR-T, que están saliendo al mercado, dijo el centro.

En 2017, la agencia rechazó la solicitud y consideró que era demasiado amplia porque las regulaciones de consentimiento informado se aplican a todos los ensayos clínicos, y las advertencias adicionales que los demandantes querían solo se aplicaban a la investigación clínica con medicamentos.

Después de que la FDA rechazara la petición, los demandantes presentaron una demanda alegando que la negación de la agencia fue arbitraria y violó la Ley de Procedimiento Administrativo.

Boasberg rechazó la queja original del grupo porque el Centro para la Ciencia Responsable no había establecido suficientemente que tenía derecho a demandar a la FDA por esos motivos, pero permitió que el grupo hiciera una enmienda, y volviera a presentar su queja e intentara establecer que tenía ese derecho.

Al Centro para la Ciencia Responsable no le fue mejor en su segundo intento. El tribunal explicó que el Centro no documentó suficientemente bien que la negativa de la FDA de agregar a los formularios de consentimiento más información sobre los peligros de los ensayos clínicos para los sujetos de investigación le hubiera perjudicado. Debido a que el grupo no pudo demostrar que tenía jurisdicción (conexión y daños suficientes por la negativa de la FDA a su petición), el tribunal desechó la demanda por segunda vez.

El Centro está revisando la opinión para decidir cuáles serán los próximos pasos, incluyendo una posible apelación, dijo Alan Milstein, de Sherman Silverstein Kohl Rose & Podolsky, a BloombergLaw el 23 de octubre de 2018.

BloombergLaw solicitó comentarios al gobierno, pero nadie estaba disponible para responder.

Sherman Silverstein Kohl Rose & Podolsky representaron al Centro para la Ciencia Responsable que se describe a sí mismo como una organización sin fines de lucro que reclama pruebas más modernas y predictivas para el desarrollo de medicamentos.

La División Civil, Sección de Protección al Consumidor, Departamento de Justicia representó a la FDA. El caso se puede encontrar en: *Ctr. for Responsible Sci. v. Gottlieb* (<https://www.leagle.com/decision/infcco20180427j17>) 2018 BL 388055, D.D.C., No. 17-2198 (JEB), 10/22/18.

Otra noticia sobre este tema se puede leer en inglés en: Melissa Fassbender. *Watchdog files lawsuit against FDA to revamp informed consent, citing 150 deaths Outsourcing Pharma*, 1 de noviembre de 2018 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/11/01/Watchdog-files-lawsuit-against-FDA-to-revamp-informed-consent-citing-150-deaths?>

Guatemala. **Un juez: el juicio sobre el experimento de la sífilis en Guatemala puede proceder en EE UU** (*Judge: Lawsuit over Guatemala syphilis experiment to proceed*)

Agence France-Presse, 5 de enero de 2019

<https://www.voanews.com/a/judge-lawsuit-over-guatemala-syphilis-experiment-to-proceed/4730000.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Un juez federal de EE UU en Maryland dictaminó que la compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb, la Universidad Johns Hopkins y la Fundación Rockefeller deben enfrentar una demanda de US\$1.000 millones por su participación en un experimento clínico en la década de 1940 que infectó con sífilis a cientos de guatemaltecos.

Alrededor de 775 víctimas y familiares guatemaltecos presentaron en 2015 una demanda civil sobre el experimento liderado por EE UU cuyo objetivo era descubrir si la penicilina podía usarse para prevenir enfermedades de transmisión sexual.

Afirmaron que los investigadores "les sometieron a ellos o a sus familiares a experimentos médicos en Guatemala sin su conocimiento o consentimiento durante las décadas de 1940 y 1950".

El juez decide el caso en Maryland

El Juez de Distrito Theodore Chuang, en una decisión, rechazó los argumentos de la defensa de que una decisión reciente de la Corte Suprema que protege a las compañías extranjeras de los juicios en EE UU cuando la violación de los derechos humanos ocurrió en el extranjero también se aplica a las empresas nacionales que violan los derechos humanos en el extranjero.

El juez dijo que permitir que el caso avanzase podría "promover la armonía" al dar a los demandantes extranjeros la oportunidad de buscar justicia en los tribunales de EE UU.

Experimentos descubiertos

El experimento lo descubrió la Dra. Susan Reverby, profesora de Wellesley College en EE UU. Encontró la documentación mientras investigaba las notas de John Charles Cutler después de su muerte en 2003. Cutler, que dirigió el experimento, era un especialista en enfermedades sexuales de los servicios de salud pública de EE UU.

Cutler y sus colegas investigadores reclutaron a soldados, enfermos mentales, prostitutas, convictos y otras personas en Guatemala para el experimento.

El ex presidente de EE UU, Barack Obama, se disculpó por los experimentos en 2010, mientras que su secretaria de Estado, Hillary Clinton, describió los experimentos como "claramente no éticos".