

Boletín Fármacos: *Ética, Derecho y Ensayos Clínicos*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 21, número 3, agosto 2018



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

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 Debasa 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

Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 2018, 21(3)

Ética

Investigaciones

Luchando contra la corrupción en el ámbito farmacéutico Lexchin J, Kohler JC, Gagnon MA, Crombie J, Thacker P, Shnier A	1
Redes Sociales y Conflictos de Intereses entre los Médicos McCarthy CP, DeCamp M, McEvoy JW.	6
Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ¿siguen siendo metodologías de investigación útiles? No estamos seguros Møller MH, Ioannidis JPA, Darmon M	8

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Esta es la cantidad revulsiva que las empresas farmacéuticas pagan a los editores de las revistas más importantes	10
A la luz de los resultados que se acaban de divulgar, se solicita que una revista de psiquiatría retracte con urgencia un estudio controversial sobre Celexa	12

Conducta de la Industria

Diclectin. El medicamento para las náuseas matutinas no funciona, según muestran documentos confidenciales de la industria revisados por un médico Ver en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 21(3), bajo Prescripción	13
Debemos responsabilizar a las grandes farmacéuticas por los precios depredadores Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Precios	13
La FDA denuncia a 39 compañías farmacéuticas por supuestamente bloquear el acceso a los genéricos Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), bajo Agencias Reguladoras en EE UU	13
Los fabricantes de medicamentos se resisten a la investigación de costo-efectividad para los medicamentos de Medicare Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en EE UU y Canadá	13
Nuevas preguntas sobre un antiguo estudio canadiense que presagiaba la crisis de los opiáceos	13
Las plantas de producción farmacéutica están descargando una gran cantidad de medicamentos en los ríos	15
Las empresas farmacéuticas deben de dejar de aprovecharse de la investigación financiada con dinero público	16
Las compañías farmacéuticas no cumplen con el Código de Práctica de ABPI	17
¿Confía en las farmacéuticas? No mucho, una encuesta anual indica que ha sido el año de mayor pérdida	18
AstraZeneca presiona a otras farmacéuticas para que revelen los pagos que hacen a los médicos	18
Gilead. Los pacientes llevan a juicio a Gilead porque dicen que la compañía intencionalmente atrasó un medicamento más seguro para el VIH	19
Ovid. Jeremy Levin, CEO de Ovid, critica a las farmacéuticas por usar los ahorros de los impuestos para la autocompra de acciones en vez de investigación	20
Reino Unido. Los fabricantes de medicamentos usan una ruta poco ortodoxa para impulsar los biosimilares Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Genéricos y Biosimilares	21
Reino Unido. Pfizer gana la apelación a la multa de 84 millones de libras en U.K. por haber aumentado el precio en más de 2.600% Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Precios	21
Uruguay. El “abuso gigantesco” de la industria farmacéutica Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Acceso e Innovación	22

Conflictos de Interés

Su propia medicina. Los activistas que defienden a los pacientes lideraron la reducción del precio de los medicamentos que salvan vidas. Tendrán que volver a encontrar su voz para resolver la actual crisis de los medicamentos de venta con receta. Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Precios	22
--	----

Políticas para fomentar la transparencia y sombras turbias en Europa: divulgación por parte de las farmacéuticas de pagos a profesionales de la salud en nueve países europeos	22
No se informa a los pacientes de los conflictos de intereses de los médicos y la industria: un estudio nuevo	22
Es hora de que los periodistas informen sobre los conflictos de intereses de sus fuentes de información	23
Los autores del libro de texto médico más importante recibieron US\$11 millones de la industria	25
Australia. Alarma por los gastos extravagantes de las empresas farmacéuticas y su influencia en los médicos	25
España. Las asociaciones de pacientes recibieron casi seis millones de euros de la industria farmacéutica en 2016	27

Publicidad y Promoción

Denuncia de la Asociación Agentes de Propaganda Médica contra publicidad del medicamento	28
Los anuncios por TV de medicamentos de prescripción hacen “más daño que bien”	29
Análisis actualizado de los anuncios televisivos de medicamentos de venta con receta dirigidos al consumidor	30
Allergan aprovecha la influencia de #WeAllGrow para promover entre las mujeres Latinas su tratamiento CoolSculpting para modelar su cuerpo	31
Un documento interno de Sanofi, presentado a una corte judicial, demuestra preocupación por el marketing de un medicamento para la esclerosis múltiple	31

Derecho

Litigación y Multas

Demanda alega que la vacuna del herpes zoster Zostavax, que se usa frecuentemente, causó pérdida permanente de la vista Ver en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 21(3), bajo Precauciones	33
Argentina. Procesaron a directivos de un laboratorio por sobornar a médicos del PAMI	33
Argentina. El 90% de cautelares son por remedios y tratamientos de cobertura obligatoria	34
Argentina. Imputaron a Quintana, funcionario del gobierno de Mauricio Macri	35
EE UU. La pelea en la corte entre Roche y Shire sobre el medicamento para la hemofilia se agranda	36

Ensayos Clínicos

Investigaciones

Los estudios de eficacia preclínica que aparecen en el manual del investigador: ¿Permiten la evaluación de riesgo / beneficio?	
Wieschowski S, Chin WW L, Federico C, Sievers S, Kimmelman J, Strech D	37
Investigación o cuidado clínico: ¿cuál es la diferencia?	
Nina Hallowell	43
Actualización sobre la industria de CRO: Las grandes bases de datos impulsan el desarrollo de fármacos	
Kristin Brooks	45
Ensayos clínicos con la vacuna contra la malaria en África: Continúa la oscura saga de ensayos clínicos globalizados	
Pavan Kulkarni	48
Aprobaciones basadas en marcadores indirectos: cuestionadas por una investigación Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21 (3) bajo Investigaciones	
Zachary Brennan	51

Entrevistas

'El consentimiento electrónico transformará la experiencia del paciente en los ensayos clínicos' Lea, Tucker habla sobre las nuevas tendencias en el e-Consent, la investigación clínica virtual	51
Un nuevo estudio de Janssen revela información sobre el consentimiento	52

Globalización y Ensayos Clínicos

124 días para poner en marcha un ensayo clínico de nuevos medicamentos en España	54
--	----

Europa. Los ensayos clínicos en pacientes pediátricos han aumentado un 50% en la última década 55

Ensayos Clínicos y Ética

Los expertos en ética encuentran fallas en los centros oncológicos que comercializan sus ensayos clínicos como beneficios para los pacientes 55

La FDA lanza una investigación criminal por una investigación no autorizada con una vacuna contra el herpes [Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá](#) 58

La mayoría de los ensayos clínicos ¿no son éticos? 58

Los centros oncológicos traicionan a la ciencia cuando anuncian ensayos clínicos como tratamiento 59

Demanda contra Canadá por años de presunta experimentación con indígenas 60

India. Ensayos clínicos poco éticos en humanos anunciados como empleos, violación total de ética médica dice la sociedad civil 61

India. Glenmark recibe aviso por mala conducta durante los ensayos clínicos 62

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La auditoría AllTrials encuentra que la mayoría de los principales financiadores públicos carecen de políticas de transparencia en la investigación 63

Reclutamiento, consentimiento informado y perspectivas de los pacientes

Cuando los científicos desarrollan productos a partir de datos médicos personales, ¿quién se beneficia? 63

Gestión, Ensayos Clínicos y Metodología

La FDA redacta una guía sobre consideraciones científicas y éticas para incluir a mujeres embarazadas en ensayos clínicos (*FDA Drafts Guidance on Scientific and Ethical Considerations in Including Pregnant Women in Clinical Trials*) [Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá](#) 65

La FDA examina los criterios de elegibilidad en el diseño de ensayos clínicos y desarrollo de productos (*FDA examines eligibility criteria in clinical trial design and product development*) [Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá](#) 65

Los investigadores del cáncer presionan para relajar las reglas para los ensayos clínicos 65

Science 37 y Novartis firman una alianza estratégica para avanzar en los ensayos clínicos descentralizados 66

Más controversia sobre un importante ensayo clínico en cardiología 67

Datos del mundo real pueden ayudar a producir mejores medicamentos y más rápidamente 68

¿Deberían los emprendedores tecnológicos aspirar a arreglar ensayos clínicos o reinventarlos? 70

¿Son importantes los ensayos clínicos grandes? Los investigadores no están de acuerdo 73

Ética

Investigaciones

Luchando contra la corrupción en el ámbito farmacéutico (*Combating corruption in the pharmaceutical arena*)

Lexchin J, Kohler JC, Gagnon MA, Crombie J, Thacker P, Shnier A

Indian Journal of Medical Ethics; March 15, 2018

DOI: <https://doi.org/10.20529/IJME.2018.022>

<https://ijme.in/articles/combating-corruption-in-the-pharmaceutical-arena/?galley=html>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Los informes de Transparency International, recientemente, han enfatizado la corrupción en el sector salud y específicamente en el ámbito farmacéutico. Este artículo habla de corrupción en cuatro áreas: legislativa / regulatoria, financiera, ideológica / ética y en las comunicaciones. Los problemas identificados y sus soluciones se centran en consideraciones estructurales que afectan cómo se descubren, desarrollan, distribuyen y, en última instancia, utilizan los productos farmacéuticos en la atención médica. Los problemas estructurales incluyen las tarifas que pagan los usuarios a los reguladores, la aplicación de derechos de propiedad intelectual a contextos médicos (patentes y acceso a datos de investigación), el patrocinio comercial de escritores fantasmas y autores invitados, la vinculación / desvinculación del financiamiento de la investigación y los objetivos generales de salud de los precios y ventas de medicamentos, la transparencia en los pagos a los profesionales e instituciones de la salud, y las sanciones regulatorias. En general, los incentivos financieros y de otro tipo para todos los actores del sistema deberían estar estructurados de forma que se alinearan con los resultados sociales deseados y se minimizaran los conflictos de intereses entre los investigadores y los médicos.

Introducción

La gobernanza en salud pública e investigación médica es estratégicamente importante para las políticas públicas; sin embargo, su complejidad técnica abre el espacio a la posible corrupción y puede socavar los objetivos de salud pública. La cuestión de la corrupción ha sido destacada en artículos recientes [1] y especialmente en dos informes de 2016 de Transparency International que documentan cómo "la corrupción es parte de la forma de hacer negocios en el sector sanitario, en todo el mundo" [2] y defienden la opinión de que "la lucha contra las políticas y los problemas estructurales que aumentan las posibilidades de corrupción en el sector farmacéutico ayudará a evitar gastos innecesarios en medicamentos e idealmente mejorará los resultados en salud para todos" [3].

En el sector farmacéutico, muchos tipos de corrupción son tan prevalentes en los países de altos como en los de bajos ingresos; por ejemplo, los conflictos de intereses, la representación engañosa, la falta de transparencia y la influencia corporativa en los hábitos de prescripción [4]. Es tan importante documentar los casos de corrupción como identificar estrategias y tácticas para reducir la corrupción. Este compromiso cobra importancia si se tiene en cuenta que la reducción de la corrupción (y el soborno) se incluyó en los Objetivos de Desarrollo Sostenible como una de las acciones necesarias para alcanzar el Objetivo

16: "[promover] sociedades pacíficas e inclusivas para el desarrollo sostenible, universalizar el acceso a la justicia y construir instituciones efectivas, responsables e inclusivas en todos los niveles" [5].

A partir de los informes de Transparency International, nos centramos específicamente en la corrupción en el sector farmacéutico. Identificamos algunas debilidades centrales en las prácticas de gobernanza de este sector que incentivan la corrupción e ilustran estas debilidades con ejemplos de Estados Unidos (EE UU) y Canadá, y también de India, para enfatizar la naturaleza global del problema y su relevancia para los países de altos y bajos ingresos.

La corrupción y las prácticas antiéticas en el sector farmacéutico están bien documentadas [6, 7], incluyendo la corrupción en los ensayos clínicos [6], las compañías farmacéuticas [8], la profesión médica [9] y los sistemas reguladores de medicamentos como la FDA de EE UU [1]. Aquí ampliamos el alcance de la investigación anterior y optamos por un acercamiento temático, enfocando nuestra discusión en cuatro tipos de corrupción—la legislativa / regulatoria, la financiera, la ideológica / ética y la de comunicación, con una discusión final sobre posibles soluciones estructurales. Estas categorías de ninguna manera son mutuamente excluyentes; de hecho, a menudo se dan al mismo tiempo. Usamos una definición amplia de corrupción que incluye no solo actividades ilegales sino también el deterioro de la integridad o del principio moral que, entre otros resultados, oculta la verdadera efectividad y seguridad de los productos y por su precio son inaccesibles a las poblaciones que los necesitan. Al comprender las debilidades del sector, podemos buscar soluciones para abordarlas mejor, lo que hacemos en la sección final de nuestro artículo.

Tipos de corrupción

Corrupción legislativa / regulatoria. La corrupción legislativa / regulatoria ocurre cuando los legisladores, cediendo a la presión, promulgan leyes o regulaciones que benefician a un sector en particular o debilitan la capacidad del gobierno para regular y promover el interés público. Por ejemplo, los copagos crean una dependencia del gobierno en la industria, favorecen a las grandes farmacéuticas innovadoras dificultando la entrada al mercado de empresas más pequeñas y, lo que es más grave, aumentan la facilidad con la que se autoriza el uso de productos nuevos con efectos secundarios graves. Esto se ha evidenciado, ya que poco después de que la agencia reguladora de EE UU empezara a cobrar tarifas, una encuesta reveló que casi uno de cada cinco científicos de la FDA se había sentido presionado a aprobar medicamentos a pesar de sus preocupaciones sobre la

seguridad de los mismos [10]. Un gran número de investigaciones demuestran un vínculo entre la aprobación más rápida de los medicamentos y el aumento de los problemas de seguridad una vez que se comercializan, así como un incremento de la necesidad de retirar medicamentos del mercado [11-15].

Otro ejemplo de corrupción legislativa es la ley que en EE UU estableció la Parte D de Medicare, que cubre los medicamentos para pacientes ambulatorios de 65 años o más. La ley prohibió específicamente que el gobierno negocie los precios de los medicamentos con las empresas [16]. Esta prohibición se produjo a pesar de que los precios de los siete medicamentos de venta con receta más vendidos en EE UU eran significativamente más altos que en muchos otros países, incluso después de tomar en consideración los descuentos [17]. En general, el precio de los medicamentos patentados en EE UU es, en promedio, un 138% más alto que la mediana del precio en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) [18]. Las cifras de la OCDE sitúan el gasto per cápita en productos farmacéuticos en EE UU, en 2013, en US\$1.026 frente a la media de US\$515 para los 29 países industrializados de la OCDE incluidos en la encuesta [19]. En ese contexto, la aprobación de una ley para impedir la competencia en el mercado a través de la negociación de precios es claramente poco ética e ineficiente. El hecho de que se pudiera incluir este impedimento es un síntoma de la corrupción subyacente, plausiblemente atribuible a la influencia indebida de las partes interesadas en el proceso legislativo y a priorizar el ser reelegido sobre el deber de servir al bien común.

Una tercera área donde los gobiernos han legislado favoreciendo los intereses de la industria farmacéutica son los derechos de propiedad intelectual (DPI). Los derechos de propiedad intelectual pasaron a primer plano durante las negociaciones que concluyeron con el Acuerdo de 1994 sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), uno de los tratados fundamentales de la Organización Mundial del Comercio (OMC) [20]. Antes de la OMC, los gobiernos, especialmente de los países de ingresos bajos y medianos (PIMB), a menudo no otorgaban patentes para productos farmacéuticos. En el caso de India, el país solo permitía patentes de proceso: es decir, patentes sobre el proceso de manufactura del producto, pero no sobre el producto final en sí. Después del cabildeo sostenido de las industrias farmacéuticas, las dueñas de los programas de software y la industria del entretenimiento, los gobiernos de EE UU y la Unión Europea presionaron y finalmente lograron incluir en el Acuerdo sobre los ADPIC 20 años de protección de patente para los productos farmacéuticos [20]. Cuantos más años duran las patentes más tardan los genéricos en comercializarse, y los genéricos son la forma más efectiva de reducir los precios de los medicamentos [21].

El establecimiento del régimen mundial de propiedad intelectual en la OMC fue el resultado de negociaciones donde no todos los intereses relevantes estuvieron representados, donde pocos países de bajos y medianos ingresos tenían información completa sobre las consecuencias del acuerdo y donde se utilizó la coerción para convencer a estos países para que firmaran el acuerdo que aumentó significativamente los costos de los medicamentos de venta con receta [22].

Desde 2005, una de las condiciones para la membresía de India en la OMC fue la aceptación de las patentes de productos terminados. Como resultado, en 2016, India otorgó una patente a Pfizer por su vacuna contra la neumonía Prevnar 13, asegurando así un monopolio para la compañía hasta 2026 [23]. La corrupción regulatoria en India contribuye a explicar la presencia en el mercado de una gran cantidad de formulaciones no aprobadas de antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos / benzodiacepínicos y antipsicóticos de combinación a dosis fijas, a pesar de las preocupaciones sobre su efectividad y seguridad [24].

Corrupción financiera. En el contexto de este documento, la corrupción financiera se define como el uso que hacen las compañías farmacéuticas de su poder financiero para influir indebidamente sobre la investigación médica y los hábitos de prescripción. Las prácticas corruptas incluyen la promoción ilegal, insistente y costosa, engaños sobre los beneficios y ocultación o minimización de los daños, publicaciones escritas por autores fantasmas [esto es, escritas por las empresas y firmadas por científicos famosos que reciben un pago por firmar artículos/publicaciones], pagos a médicos por prescribir los medicamentos que las empresas quieren, es decir un fraude completo. Desde 1991, en EE UU, las compañías farmacéuticas han pagado US\$35.700 millones en sanciones civiles y penales, más que cualquier otra industria [25]. Solo GlaxoSmithKline pagó US\$7.900 millones en multas, de los cuales US\$127 millones fueron por actos criminales al negarse a entregar datos a la FDA [26, 27]. Desafortunadamente, las ganancias generadas a través de infracciones superan con creces las sanciones [28, 29]. Las empresas simplemente presupuestan las sanciones esperadas como gastos. Lo que es más preocupante es que casi ningún ejecutivo importante de una compañía farmacéutica ha ido a la cárcel por actos criminales [29, 30].

Corrupción ideológica / ética. La corrupción ideológica / ética se refiere a la manipulación de la confianza pública para beneficiar a las empresas mientras dañan o defraudan a los pacientes. Los ejemplos incluyen financiar grupos de defensa de pacientes para diseminar mensajes corporativos [31], normalizar y restar importancia a conflictos de intereses financieros entre la industria y las instituciones académicas y los investigadores [32] y utilizar el logotipo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en anuncios de medicamentos para sugerir el respaldo de la OMS a los mensajes que aparecen en los anuncios [33]. Los incentivos a la corrupción pueden resultar de un desfase entre los beneficios financieros para las compañías farmacéuticas y el bien social.

Cuanto mayores sean las ventas y más altos los precios, mayores son las ganancias. Mejorar la salud no es parte de la ecuación de las empresas farmacéuticas, por lo que el público asume todo el riesgo. La acumulación de capital a través de la venta de productos exige controlar las percepciones públicas y dar forma a las narrativas sociales sobre salud, enfermedad y medicamentos, y se acompaña de estrategias, como la gestión y los autores fantasmas, para generar tanto la demanda de medicamentos como la investigación que apoya su desarrollo y uso [34]. Creemos que la escritura fantasma es un ejemplo de corrupción ética en la medida en que es un abuso de poder por parte de las compañías que producen o patrocinan los artículos, y de los médicos y los científicos que prestan sus nombres a

cambio de un buen pago por los artículos publicados. La autoría como invitado requiere que los autores eludan sus responsabilidades profesionales y abandonen su preocupación por la objetividad e integridad de la investigación y el bienestar de los pacientes. Las preocupaciones éticas aquí superan el plagio y la atribución errónea de la autoría. La interpretación errónea y la manipulación de los datos de los ensayos a menudo minimizan o encubren los efectos secundarios no deseados y exageran la eficacia del tratamiento en detrimento de los usuarios. Además, en los estudios escritos por autores fantasma, los datos brutos de los ensayos clínicos están protegidos por considerarse secretos comerciales y, por lo general, permanecen bajo el control de la compañía farmacéutica [35]. Mantener el control de los datos también significa que las empresas controlan la forma en que se publican estos datos. Por ejemplo, la mayoría de los ensayos clínicos sobre los antidepresivos que aportan resultados negativos no se publican o se publican dando a entender que son positivos [36].

Otra preocupación se relaciona con el comportamiento poco ético en la producción de datos clínicos. El ensayo clínico de dos vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en niñas de grupos minoritarios, una población marginada, en Andhra Pradesh en 2009 es un buen ejemplo. Las vacunas contra el VPH se administraron a las niñas a través de "campamentos de vacunación" que tuvieron lugar en escuelas e internados. En un caso, el consentimiento para la vacunación fue dado por el maestro a cargo de un internado y en el otro probablemente por el responsable del internado. En algunos casos, no se informó ni a los padres ni a las niñas sobre el ensayo clínico de las vacunas. Muchas de las niñas que recibieron la vacuna eran preadolescentes, aunque el formulario de consentimiento establece que la vacuna se iba a administrar a niñas adolescentes [37].

Corrupción en las comunicaciones. La industria de comunicaciones farmacéuticas es fundamental para desarrollar y guiar estrategias engañosas que configuren la narrativa de la enfermedad, y para ello hacen un plan de publicaciones, que implica extraer "la máxima cantidad de valor científico y comercial a los datos y su análisis, a través de artículos cuidadosamente redactados y diseminados" [34: p 171]. Todo el proceso de llevar a cabo la investigación clínica, analizar y redactar los resultados, y enviar artículos a revistas se realiza por motivos comerciales, que en última instancia está bajo el control de la compañía que busca comercializar un producto [34]. Para la industria farmacéutica, el verdadero valor de mercado ya no es producir medicamentos, sino producir el discurso médico adecuado.

Una revisión sistemática ha demostrado que cuando los médicos reciben su información directamente de la industria farmacéutica, la prescripción, medida según el costo, la frecuencia y la idoneidad, o bien no cambia o se deteriora, salvo muy pocas excepciones [38]. Otro ejemplo de la corrupción en la comunicación en EE UU, son los US\$5.800 millones que se gastan en publicidad de medicamentos recetados dirigida al consumidor [39], cuando la evidencia de que este tipo de actividad mejore los resultados en el paciente es, en el mejor de los casos, extremadamente débil [40].

Aunque en India no se permite la publicidad dirigida a los consumidores de los medicamentos de venta con receta, las empresas pueden evitar esta restricción mediante el uso de las redes sociales. En el foro de discusión de pacientes Cancer Compass, un representante médico amigable brinda la información de que el medicamento contra el cáncer Nexavar (sorafenib), comercializado por Bayer, está disponible en India sin indicar el precio [41].

Recomendaciones para reducir las prácticas corruptas

Para reducir las prácticas corruptas actuales, debemos desvincular las ganancias de las ventas de medicamentos, para que los incentivos financieros de las compañías farmacéuticas estén estructurados y alineados con los resultados sociales deseados, para que las prácticas poco éticas y corruptas no sean posibles y menos rentables. Por ejemplo, los que financian los medicamentos de los pacientes no deberían pagar por los medicamentos, sino por el efecto terapéutico deseado que producen. Esta forma de "establecer el precio en base al beneficio" no solo reduce el incentivo de exagerar o engañar sobre los beneficios del medicamento, sino que también ofrece incentivos financieros para que la investigación médica se centre menos en medicamentos que no ofrecen nuevo valor terapéutico (los medicamentos me too) sino en medicamentos innovadores que podrían mejorar significativamente la salud. Si bien el concepto de que el precio de un medicamento se base en su valor terapéutico es atractivo, presenta ciertos problemas. Ahora el valor terapéutico del medicamento se establece según los resultados de los ensayos clínicos financiados por la industria, que tienen más probabilidades de dar resultados y conclusiones positivas en comparación con los ensayos financiados por otras fuentes [42]. Este modelo probablemente tampoco sea factible en países de bajos ingresos, debido a problemas de asequibilidad y por el costo total de los medicamentos en estos países. Incluso en los países de altos ingresos, es posible que deba acompañarse con otras estrategias de compra, como las licitaciones y los acuerdos de precio por volumen.

Para gestionar los problemas de las compañías que controlan los ensayos clínicos y los datos que surgen de ellos, Schafer ha propuesto lo que él llama la "tesis de secuestro" o la separación de los investigadores del proceso de comercialización, que implicaría el aislamiento total de la industria de los datos de ensayos clínicos [43]. Hay lo que llamamos modelos "débiles" y "fuertes" de esta propuesta. Un ejemplo de modelo débil es la propuesta de Finkelstein y Temin [44]. Sugieren crear una corporación para el desarrollo de medicamentos (Drug Development Corporation, DDC) que sería independiente, pública y sin fines de lucro, y actuaría como intermediaria para adquirir los nuevos medicamentos que surjan de la investigación y el desarrollo del sector privado. Las licencias para vender los medicamentos se transferirían a un conjunto de diferentes empresas que luego competirían en base a precios.

La versión más fuerte de este modelo vería la creación de una entidad como los Institutos Nacionales de Salud para organizar y gestionar los ensayos clínicos y los datos resultantes, que estuviera financiada por los impuestos recaudados de la industria farmacéutica y / o impuestos generales [8, 45]. "Las compañías farmacéuticas ya no compensarían directamente a los científicos por evaluar sus propios productos; en cambio, los científicos trabajarían para la agencia que hace los ensayos" [45].

En ambos casos, los autores argumentan que las empresas deberían continuar financiando una parte importante de la agenda de investigación "para desalentar la investigación a gran escala de medicamentos marginales con poco valor terapéutico, o candidatos a medicamentos con pocas posibilidades de adopción clínica" [45]. Si bien las empresas continuarían desarrollando y comercializando sus productos, estarían aisladas del proceso de generación e interpretación de los datos clínicos. Baker va más allá al argumentar a favor de un sistema en que todos los ensayos clínicos se financien públicamente, y en EE UU, el costo de los ensayos se cubriría con los ahorros en medicamentos para los programas públicos, Medicare y otros programas de salud pública, porque se abaratarían los precios [46].

A nivel global, también ha habido propuestas dirigidas a aumentar la investigación y el desarrollo de medicamentos para enfermedades desatendidas. Una de las principales recomendaciones del Grupo de Trabajo Consultivo sobre Investigación y Desarrollo, establecido por la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) en 2010, era establecer un tratado de investigación y desarrollo jurídicamente vinculante al que todos los países asignarían el 0,01% de su PIB [47]. Sin embargo, cuando esta propuesta fue presentada como resolución en una reunión posterior de la AMS, fue rechazada por los estados miembros, quienes favorecieron un mecanismo voluntario [48].

Mejoras en la rendición de cuentas y la transparencia también pueden contrarrestar las prácticas corruptas. Los ciudadanos no siempre entienden o no tienen información completa sobre el proceso regulatorio de los medicamentos, ni cómo y por qué los gobiernos toman decisiones. Por lo tanto, la transparencia del gobierno debe ir acompañada de los mecanismos apropiados de rendición de cuentas, que deben incluir los ámbitos: financiero, de desempeño y políticos. Además, las sanciones para las compañías farmacéuticas que violan las leyes deben ser lo suficientemente punitivas como para desalentar dicha actividad. Esto podría implicar una pirámide progresiva de sanciones como la que propugnaron Ayres y Braithwaite, que recomiendan que a medida que aumenta el número y la gravedad de las infracciones, también lo hagan las sanciones [49]. Este método también se debe adaptar para responder a la promoción ilegal. Ni siquiera las multas en el rango de miles de millones de dólares han logrado controlar la promoción, ya que, como se señaló anteriormente, las ganancias que se obtienen con esta actividad son varias magnitudes de orden superiores al valor de las multas impuestas.

La ley, Physician Payments Sunshine Act (PPSA), en EE UU es parte de la Ley de Servicios de Salud Asequibles (Obamacare) y ha ayudado a impulsar la transparencia y la posibilidad de una mejor rendición de cuentas por parte de los profesionales de la salud y las compañías farmacéuticas y de dispositivos médicos en EE UU. Al exigir que se informen públicamente todos los pagos de US\$10 o más a médicos e instituciones de salud, el PPSA ayuda a abordar los conflictos de intereses financieros (FCOI), un problema endémico en medicina. Estos dólares privados sirven para financiar a médicos-investigadores, que también reciben subsidios a través de mecanismos públicos de financiación de la investigación, como los Institutos Nacionales

de Salud de EE UU. Estos investigadores médicos a menudo también tienen relaciones de FCOI con compañías farmacéuticas [50], y estas relaciones se han asociado con resultados de investigación sesgados a favor del producto que se testa [51]. Además, los paneles de seguridad de la FDA y los paneles de la National Academy están repletos de médicos que tienen relaciones FCOI con compañías farmacéuticas cuyos productos están bajo revisión [52, 53, 54]. Las empresas también canalizan grandes sumas de dinero hacia la "educación médica continua" de los médicos [55], lo que genera dudas sobre si el marketing ha reemplazado a la educación. Si bien no deja de ser pequeño primer paso, PPSA permite a los investigadores y periodistas examinar la correlación entre el dinero de la industria y las recetas, y los cambios temporales en esta relación. En resumen, la transparencia crea la posibilidad de una mejor rendición de cuentas, y estas reglas pueden ser útiles en otras áreas de la ciencia que carecen de tales medidas de transparencia [56].

Si bien la divulgación de FCOI es necesaria, no es suficiente. El objetivo final debería ser excluir a las personas con FCOI de la capacidad de toma de decisiones. En la medida de lo posible, el pago de la investigación médica debería provenir de fondos públicos y dirigirse a investigadores que no tengan conflictos de intereses directos. Un mayor financiamiento público para la investigación clínica contribuiría a evitar la participación de los investigadores en ensayos con fines de marketing.

Finalmente, la profesión médica en general debe reformarse para centrarse en los mejores tratamientos, en lugar de organizarse de manera intencional alrededor de las mejores formas de obtener financiamiento corporativo externo, que incluye, entre otros, la educación continua. Una de las formas clave para que la profesión médica avance hacia esta meta es desarrollar métodos más efectivos de educación y comunicación para los médicos sobre los beneficios y daños de los medicamentos para mejorar la forma en que se prescriben y disminuir la dependencia en la literatura y promociones médicas sesgadas.

Conclusiones

Hemos visto que la corrupción ocurre en el sector farmacéutico cuando los actores ostensiblemente responsables de promover la salud y el bienestar de la población se distraen de este deber por otras consideraciones. El resultado final de esa corrupción ha significado que, en lugar de que las medicinas sean principalmente un medio para avanzar en el cuidado de la salud, se han convertido en un medio para principalmente aumentar las ganancias corporativas. Explorar formas de combatir la corrupción estimula nuevas discusiones sobre la posibilidad de cambios sistémicos. Este tipo de cambio es necesario para alcanzar los objetivos de gobernabilidad social y transformar las ideas de responsabilidad social corporativa para garantizar que los consumidores y sus resultados favorables sigan siendo el objetivo final de las compañías farmacéuticas en el mercado internacional.

Conflictos de intereses

Entre 2015 y 2017, Joel Lexchin recibió financiamiento de dos organizaciones sin fines de lucro por servicios de consultoría en un proyecto que analiza la prescripción basada en indicaciones y en qué medicamentos deben ser distribuidos gratuitamente por médicos generales. En 2015, recibió un pago de una organización con fines de lucro por formar parte de un panel que

discutió la expansión del seguro de medicamentos en Canadá. Él está en la Junta de la Fundación de Acción de Salud Internacional. Jillian Clare Kohler es la Directora del Centro Colaborador de la OMS para Gobernabilidad, Responsabilidad y Transparencia en el Sector Farmacéutico en la Facultad de Farmacia Leslie Dan. Paul Thacker informa haber recibido fondos para viajar a universidades y dar charlas sobre conflictos de intereses. Marc-André Gagnon informa subvenciones de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR) durante la realización del estudio; honorarios de Prescrire International, honorarios de la Asociación Canadiense de Farmacia en Oncología, subvenciones de la Federación Canadiense de Sindicatos de Enfermeras, además de para este trabajo. James Crombie y Adrienne Shnier informan que no tienen conflictos.

Referencias

1. Light DW, Lexchin J, Darrow JJ. Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs. *J Law Med Ethics*. 2013 Sep;41(3):590-600.
2. Petkov M, Cohen D. Diagnosing corruption in healthcare. London: Transparency International; 2016.
3. Kohler JC, Martinez MG, Petkov M, Sale J. Corruption in the pharmaceutical sector. London: Transparency International; 2016.
4. Dejoui N. La bonne gouvernance et la lutte contre la corruption dans le secteur de la santé. *L'économiste Maghrébin*. 2017 Nov 30 [cited 2017 Dec 16]. Available from: <http://www.leconomistemaghrébin.com/2017/11/30/sante-gouvernance-corruption/>. French.
5. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Sustainable Development Goal 16. Sustainable Development Knowledge Platform; 2017 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdg16>
6. Lexchin J. Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications. *Sci Eng Ethics*. 2012 Jun;18(2):247-61.
7. Lexchin J. Sponsorship bias in clinical research. *Int J Risk Saf Med*. 2012;24(4):233-42.
8. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2004.
9. Brody H. Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry. Lanham, MD: Rowman & Littlefield; 2007.
10. Lurie P, Wolfe SM. FDA medical officers report lower standards permit dangerous drug approvals. *Public Citizen*; 1998 Dec 2 [cited 2017 Oct 24]. Available from: <https://www.citizen.org/our-work/health-and-safety/fda-medical-officers-report-lower-standards-permit-dangerous>
11. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Eng J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1354-61.
12. Lexchin J. Postmarket safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 May;79(5):847-59.
13. Olson MK. The risk we bear: the effects of review speed and industry user fees on new drug safety. *J Health Econ*. 2008 Mar;27(2):175-200.
14. Frank C, Himmelstein DU, Woolhandler S, Bor DH, Wolfe SM, Heymann O, Zallman L, Lasser KE. Era of faster FDA drug approval has also seen increased black-box warnings and market withdrawals. *Health Aff (Millwood)*. 2014 Aug;33(8):1453-9.
15. Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ*. 2017 Sep 7;358:j3837.
16. National Academies of Science, Engineering, and Medicine. Making medicines affordable: a national imperative. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
17. Langreth R, Migliozi B, Gokhale K. The U.S. pays a lot more for top drugs than other countries. *Bloomberg*; 2015 Dec 18 [cited 2017 Apr 25]. Available from: <https://www.bloomberg.com/graphics/2015-drug-prices/>
18. Gagnon M-A, Wolfe S. Mirror, mirror on the wall: Medicare Part D pays needlessly high brand-name drug prices compared with other OECD countries and with U.S. government programs. Ottawa: Carleton University's School of Public Policy and Administration; Washington, DC: Public Citizen; 2015. Available from: <https://carleton.ca/sppa/wp-content/uploads/Mirror-Mirror-Medicare-Part-D-Released.pdf>
19. OECD. Pharmaceutical spending trends and future challenges. In: *Health at a glance 2015: OECD indicators*. Paris: OECD Publishing; 2015. p. 29-43.
20. 't Hoen EFM. The global politics of pharmaceutical monopoly power: drug patents, access, innovation and the application of the WTO Doha Declaration on TRIPS and public health. Diemen, The Netherlands: AMB; 2009.
21. Waning B, Kaplan W, King AC, Lawrence DA, Leufkens HG, Fox MP. Global strategies to reduce the price of antiretroviral medicines: evidence from transactional databases. *Bull World Health Organ*. 2009 Jul;87(7):520-8.
22. Drahos P, Braithwaite J. Information feudalism: who owns the knowledge economy? London: Earthscan; 2002.
23. Siddiqui Z. India grants Pfizer patent on pneumonia vaccine in blow to aid group. *Reuters*. 2016 Aug 22 [cited 2017 Dec 6]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-pfizer-india-vaccine/india-grants-pfizer-patent-on-pneumonia-vaccine-in-blow-to-aid-group-idUSKCN1B218S>
24. McGettigan P, Roderick P, Mahajan R, Kadam A, Pollock AM. Use of fixed dose combination (FDC) drugs in India: central regulatory approval and sales of FDCs containing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), metformin, or psychotropic drugs. *PLoS Med*. 2015 May 12;12:e1001826.
25. Almashat S, Wolfe SM, Carome M. Twenty-five years of pharmaceutical industry criminal and civil penalties: 1991 through 2015. Washington, DC: Public Citizen; 2016. Available from: <https://www.citizen.org/sites/default/files/2311.pdf>
26. Almashat S, Wolfe S, Carome M. Twenty-five years of pharmaceutical industry criminal and civil penalties: 1991 through 2015 (chart book). Washington DC: Public Citizen; 2016. Available from: <https://www.citizen.org/sites/default/files/publiccitizen-pharmasettlements1991-2015-chartbook-merckcorrect.pdf>
27. Office of Public Affairs, Department of Justice. GlaxoSmithKline to plead guilty and pay \$3 billion to resolve fraud allegations and failure to report safety data. United States Department of Justice; 2012 Jul 2 [cited 2017 Sep 30]. Press release No. 12-842. Available from: <https://www.justice.gov/opa/pr/glaxosmithkline-plead-guilty-and-pay-3-billion-resolve-fraud-allegations-and-failure-report>
28. Evans D. Big pharma's crime spree. *Bloomberg Mark*. 2009 Dec:72-86.[cited 2018 Mar 2]. Available from: http://www.drucire.com/uploads/4/0/2/1/40210161/big_pharma's_crime_spreed.pdf
29. Gagnon MA. Corruption of pharmaceutical markets: addressing the misalignment of financial incentives and public health. *J Law Med Ethics*. 2013 Fall;41(3):571-80.
30. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo agrees to pay \$3 billion in fraud settlement. *New York Times*. 2012 Jul 2 [cited 2017 Oct 24]. Available from: <http://www.nytimes.com/2012/07/03/business/glaxosmithkline-agrees-to-pay-3-billion-in-fraud-settlement.html>
31. Paluzzi JE. "Dualities of interest": the inter-organizational relationships between disease-specific nonprofits and the pharmaceutical industry. *Int J Health Serv*. 2012;42(2):323-39.
32. Kassirer JP. Professional societies and industry support: what is the quid pro quo? *Perspect Bio Med*. 2007 Winter;50(7):7-17.

33. Thawani V, Gharpure K. Monitoring misuse of the WHO name and emblem in medicine promotion in India. *Indian J Med Ethics*. 2009 Jan-Mar;6(1):10-4.
34. Sismondo S. Ghosts in the machine: publication planning in the medical sciences. *Social Stud Sci*. 2009;39:171-98.
35. Matheson A. The disposable author: how pharmaceutical marketing is embraced within medicine's scholarly literature. *Hastings Cent Rep*. 2016 Jul;46(4):31-7.
36. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Eng J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60.
37. Rajan KS. Pharmocracy: value, politics, and knowledge in global biomedicine. Durham: Duke University Press; 2017.
38. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, Vitry AI. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*. 2010 Oct 19;7(10):e1000352.
39. Statista. Pharmaceutical industry direct to consumer media spending in the United States from 2009 to 2016 (in billion U.S. dollars). Statista, the statistics portal; 2017 Mar [cited 2017 Dec 6]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/317819/pharmaceutical-industry-dtc-media-spending-usa/>
40. Mintzes B. Advertising of prescription-only medicines to the public: does evidence of benefit counterbalance harm? *Annu Rev Pub Health*. 2012 Apr;33:259-77.
41. Fischer C, Schulz I, Zimmermann H, Jenkes C. At any price? Examination of the business behavior of Boehringer Ingelheim, Bayer and Baxter in India. Bielefeld: BUKO Pharma-Kampagne; Institute of Public Health, Bengaluru; 2011. Available from: http://businessdocbox.com/Biotech_and_Biomedical/70844174-At-any-price-examination-of-the-business-behaviour-of-boehringer-ingelheim-bayer-and-baxter-in-india-content-imprint.html
42. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 16;2:MR000033.
43. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis-learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics*. 2004 Feb;30(1):8-24.
44. Finkelstein S, Temin P. Reasonable Rx: solving the drug price crisis. Upper Saddle River: FT Press; 2008.
45. Lewis TR, Reichman JH, So AD. The case for public funding and public oversight of clinical trials. *Econ Voice*. 2007 Jan;4(1):1-4.
46. Baker D. The benefits and savings from publicly funded clinical trials of prescription drugs. *Int J Health Serv*. 2008;38(4):731-50.
47. Røttingen JA, Chamas C. A new deal for global health R&D? The recommendations of the Consultative Expert Working Group on Research and Development (CEWG). *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001219.
48. Jahn A. The report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development (CEWG): financing and coordination. Presented at the Workshop on Mechanisms to Promote Research and Development (R&D) for Tuberculosis (TB), Malaria and Other Neglected Tropical Diseases (NTDs); 2014 Mar 31 – Apr 2. Geneva: South Centre/UNDP; 2014 [cited 2017 Dec 21]. Available from: https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2014/03/Ev_140331_A-Jahn-CEWG-Report.pdf.
49. Ayres I, Braithwaite J. Responsive regulation. transcending the deregulation debate. New York: Oxford University Press; 1992.
50. Gozner M, Maudlin C. Ensuring independence and objectivity at the National Academies. Washington, DC: Center for Science in the Public Interest; 2006.
51. Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E, Boscardin WJ, Keyhani S. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ*. 2017 Jan 17;356:i6770.
52. Krinsky S, Schwab T. Conflicts of interest among committee members in the National Academies' genetically engineered crop study. *PLoS One*. 2017 Feb 28;12(2):e0172317.
53. Basken P. Under fire, National Academies toughen conflict-of-interest policies. *The Chronicle of Higher Education*; 2017 Apr 25 [cited 2017 Sep 30]. Available from: <http://www.chronicle.com/article/Under-Fire-National-Academies/239885>
54. Pham-Kanter G. Revisiting financial conflicts of interest in FDA advisory committees. *Milbank Q*. 2014 Sep 9;92(3):446-70.
55. Fugh-Berman A, Hogenmiller A. CME stands for commercial medical education: and ACCME still won't address the issue. *J Med Ethics*. 2016 Mar;42(3):172-3.
56. Thacker PD. Consumers deserve to know who's funding health research. *Harvard Business Review*. 2014 Dec 2 [cited 2017 Sep 30]. Available from: <https://hbr.org/2014/12/consumers-deserve-to-know-whos-funding-health-research>

Redes Sociales y Conflictos de Intereses entre los Médicos (*Social media and physician conflict of interest*). McCarthy CP, DeCamp M, McEvoy JW.

Am J Med. 2018 Mar 9. pii: S0002-9343(18)30198-0. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.011.

[https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)30198-0/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)30198-0/abstract)

Traducido por Salud y Fármacos

El uso de las redes sociales por parte de los médicos ha aumentado sustancialmente en los últimos años, y algunas estimaciones informan incrementos importantes, desde 41,6% en 2010 hasta el 90% en 2011 [1]. Si bien el uso personal es más frecuente, aproximadamente el 65% de los médicos interactúan con diversas plataformas de redes sociales por razones profesionales [1]. Por ejemplo, algunos médicos usan las redes sociales para promover conductas positivas para la salud, debatir políticas de atención médica, establecer contactos con colegas y educar a sus pacientes, compañeros y estudiantes.

Como tal, existe la gran oportunidad de que los médicos utilicen las redes sociales para mejorar los resultados en salud. Sin embargo, la protección de la privacidad del paciente y del médico, la distribución de información de atención médica poco precisa o incorrecta, la violación de los límites entre lo personal

y lo profesional, la tergiversación de las credenciales y los prejuicios en las recomendaciones que hacen los médicos en las redes sociales siguen siendo preocupaciones importantes. Reconociendo esto, en 2010, la Asociación Médica de EE UU (AMA) y en 2013, el Colegio de Médicos de EE UU (ACP) y la Federación de Juntas Médicas Estatales (FSMB) publicaron pautas para el uso ético de las redes sociales por parte de los médicos [2, 3]. La declaración de política de la ACP / FSMB aconseja que los médicos divulguen cualquier posible conflicto de intereses (CdeI) cuando debatan sus experiencias profesionales en línea. Estas recomendaciones fueron (y hasta donde sabemos siguen siendo) innovadoras; no conocemos recomendaciones similares para otros grupos profesionales que utilizan las redes sociales (por ejemplo, abogados y científicos). A pesar de esta recomendación, los datos sugieren que la falta de divulgación de los CdeI por parte de los médicos sigue siendo

un problema importante. En este comentario, examinamos los desafíos de la divulgación de los CdeI en las redes sociales y proponemos posibles soluciones.

La importancia de divulgar CdeI

Las relaciones con la industria pueden sesgar explícita o implícitamente a los médicos, tanto al informar sobre los resultados de estudios de investigación como al hacer declaraciones sobre sus recomendaciones de gestión clínica. Estos conflictos pueden generar riesgos para pacientes individuales y también pueden minar la integridad de la relación médico-paciente. La divulgación de posibles CdeI asegura que tales influencias puedan al menos ser reconocidas e incorporadas en la interpretación de la información en línea. Los médicos ya están obligados a divulgar sus posibles CdeI cuando dan conferencias, envían un artículo a revistas médicas para su posible publicación, y los tienen que declarar a las instituciones para las que trabajan (por ejemplo, centros médicos académicos). Mientras algunos pueden sugerir que la divulgación de los conflictos puede provocar una pérdida de confianza en la persona que los reconoce [4], en general, revelar la relación sirve: 1) para advertir a los lectores, y 2) como elemento disuasivo para evitar esas relaciones cuando no son éticas.

Estado actual del problema en las redes sociales

Los médicos ¿Están siguiendo la recomendación de la ACP / FSMB sobre la información que deben divulgar, y deberían los usuarios de las redes sociales estar preocupados por el posible CdeI de los médicos que distribuyen información sobre atención médica en estas plataformas? Los estudios disponibles generan preocupaciones.

La información sobre la falta de divulgación de los CdeI de los médicos en las redes sociales es anterior a la declaración de política de ACP / FSMB de 2013. En una encuesta de 2012 que se hizo a las juntas de medicina y osteopatía en EE UU (Nota: estas juntas son las que acreditan a los profesionales y otorgan permisos de trabajo), el 92% indicaron que su junta había recibido al menos una queja por problemas de profesionalismo en línea, y aproximadamente el 20% de estas violaciones se relacionaban con la falta de divulgación de CdeI en línea [5].

Los datos posteriores a las recomendaciones de la ACP / FSMB sugieren que el estado actual de la divulgación en línea no ha mejorado. En un estudio de especialistas en hematología y oncología de EE UU que usan Twitter, el 79,5% tenía al menos un CdeI financiero [6]. En un estudio posterior, los investigadores analizaron los contenidos de los tweets de 156 médicos de hematología y oncología con un CdeI financiero por haber recibido al menos US\$1000 en 2014 [7]. El 81% de los médicos mencionaron al menos un medicamento de una compañía con la que tenían un CdeI [7]. Comparando 100 tweets sobre medicamentos con posibles conflictos de interés con 100 tweets sobre medicamentos sin CdeI escogidos al azar, los tweets sobre medicamentos con CdeI tenían más probabilidades de ser positivos, la misma probabilidad de ser neutrales y menos probabilidades de ser negativos [7]. Aún más preocupante es el hecho de solo el 1,3% de estos médicos divulgaron que habían recibido pagos [7]. Merece la pena estudiar si estas violaciones éticas se dan también en otras especialidades.

Direcciones futuras

La evidencia actual sugiere que los médicos que usan las redes sociales con frecuencia tienen CdeI, a menudo discuten medicamentos de una compañía de la que han recibido dinero y por ello es más probable que hablen positivamente de estos medicamentos, y rara vez informan sobre sus posibles CdeI. En una era donde rutinariamente se revelan los posibles CdeI en las revistas médicas y cuando se da una conferencia ¿por qué es tan difícil lograr que los médicos divulguen sus posibles CdeI en las redes sociales, que les permite influir en millones de personas? Existen varias explicaciones, cada una de las cuales sugiere soluciones diferentes para mejorar la divulgación de los posibles conflictos.

Una explicación es simplemente que la divulgación en línea es difícil porque las redes sociales plantean desafíos inherentes al sistema para revelar posibles CdeI. Por ejemplo, suelen ser mensajes breves, y los límites de caracteres que a menudo dificultan informar sobre CdeI. Además, la información distribuida y compartida por los usuarios de las redes sociales puede no contener necesariamente la divulgación de CdeI que se pudo haber incluido en la publicación inicial o en el perfil del médico. Por último, un lego puede no comprender completamente los conflictos potenciales tal como los entienden otros médicos y científicos. Sin embargo, estos desafíos técnicos no son insuperables. En los weblogs, esto se puede hacer informando explícitamente sobre todos los CdeI en la publicación relevante. Idealmente, debería informarse en un lenguaje simplificado que un lego pueda interpretar. Cuando se utilizan plataformas de redes sociales donde se aplican límites de caracteres (por ej. Twitter), la divulgación se puede realizar proporcionando una "etiqueta" electrónica o un enlace a un formulario de divulgación estandarizado, por ejemplo, el del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, o a una base de datos pública [8]. Se pueden hacer enlaces a bases de datos disponibles públicamente en internet, como el sistema de Pagos Abiertos de los Centros de Medicare y Medicaid.

Otra explicación podría ser que los médicos desconocen las pautas éticas recientes. Del mismo modo que la aceptación de las nuevas pautas clínicas es lenta, también podría suceder lo mismo con la aceptación de las guías éticas. Sin embargo, esta explicación no es convincente. Las pautas de ética para la divulgación en las redes sociales no crearon una nueva obligación ética; aplicaron una obligación existente y bien establecida a un nuevo medio de comunicación. Sin embargo, esfuerzos educativos adicionales que destaquen la importancia de divulgar y gestionar los CdeI entre los médicos que usan las redes sociales podrían aumentar la conciencia sobre el requisito de divulgar. Estos esfuerzos deben desarrollarse con especial atención a nivel de la facultad de medicina de pregrado (ya que estos futuros médicos son más propensos a usar las redes sociales y se encuentran en un período críticamente impresionable de su desarrollo profesional).

Una tercera explicación es que no hay nadie que exija el cumplimiento de estas obligaciones cuando se escribe en línea. Tal vez, como consecuencia involuntaria de las políticas que exigen la divulgación de CdeI que se han formalizado y aplicado en las conferencias, en las publicaciones en revistas, y en las instituciones donde trabajan los médicos, los médicos

desconocen la obligación ética de divulgar los CdeI en las redes sociales. Los límites poco claros que existen en las redes sociales entre el ámbito personal y el profesional también pueden contribuir a esto. La ausencia de mecanismos para exigir la divulgación de esta información en línea añade importancia a la autorregulación de los médicos como profesión. Los profesionales médicos que utilizan las redes sociales deben darse cuenta de que la obligación de divulgar sus CdeI es fundamentalmente ética, independientemente de si deben divulgarla por cuestiones de política. Los médicos no deben publicar información en las redes cuando tienen un posible conflicto y no pueden asegurar la divulgación de esos conflictos. En ciertas circunstancias, los médicos también pueden considerar denunciar a otros médicos que saben que no dan a conocer sus CdeI, tal vez a sus asociaciones profesionales.

Con evidencia creciente de que las relaciones de la industria pueden sesgar el contenido de las redes sociales, los médicos que publican en ellas deben reconocer su deber ético fundamental de divulgar y gestionar sus posibles CdeI en las redes sociales. Mientras tanto, se justifica hacer más investigaciones para estudiar la prevalencia, y el impacto de los CdeI de los médicos en la información que se presenta en las redes sociales y las posibles estrategias de gestión.

Sin mejoras en la divulgación y gestión de los CdeI en las redes sociales, la confianza en la profesión médica y la validez de las redes sociales como un medio de educación médica están en peligro.

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ¿siguen siendo metodologías de investigación útiles? No estamos seguros (*Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure*)

Møller MH, Ioannidis JPA, Darmon M.

Intensive Care Medicine 2018;44(4):518-522

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-5039-y>

Traducido por Salud y Fármacos

Para ver puntos de vista diferentes (en inglés) vea: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5066-3> y <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-018-5102-3>

Cuando se hace una revisión sistemática tradicional y un metaanálisis, se intenta responder a una pregunta clínica o de investigación buscando la mejor evidencia disponible, identificada sistemáticamente, para luego evaluarla críticamente y sintetizarla [1]. Las revisiones sistemáticas se han considerado durante mucho tiempo la metodología con mayor poder para contribuir a una medicina basada en la evidencia, y el número de revisiones sistemáticas publicadas y de metaanálisis ha aumentado significativamente en los últimos 20 años [2]. Hace una década, una evaluación que utilizó criterios estrictos sugirió que se publicaban al menos 2.500 nuevas revisiones sistemáticas cada año [2]. Desde entonces, la tasa de producción ha aumentado aproximadamente 10 veces [3]. Alrededor de un tercio de ellas incluyen síntesis cuantitativas (metaanálisis) [3].

La parte positiva de la revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas en teoría ayudan a informar a los médicos e investigadores sobre cuestiones importantes para el paciente, y tratan de proporcionar un informe transparente del

Referencias

1. Modahl, M., Tompsett, L., and Moorhead, T. Doctors, patients & social media. (Véase en inglés en: http://www.quantiamd.com/q-cgp/social_media.pdf)
2. American Medical Association. Opinion 9.124. Professionalism in the use of social media. (AMA Code of Medical Ethics; Véase en inglés <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-ethics-and-judicial-affairs/i10-ceja-professionalism-use-social-media.pdf>)
3. Farnan, J.M., Snyder Sulmasy, L., Worster, B.K. et al. Online medical professionalism: patient and public relationships: policy statement from the American College of Physicians and the Federation of State Medical Boards. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 620–627.
4. Sah, S., Fagerlin, A., and Ubel, P. Effect of physician disclosure of specialty bias on patient trust and treatment choice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113: 7465–7469.
5. Greysen, S.R., Chretien, K.C., Kind, T., Young, A., and Gross, C.P. Physician violations of online professionalism and disciplinary actions: a national survey of state medical boards. *JAMA.* 2012; 307: 1141–1142.
6. Tao, D.L., Boothby, A., McLouth, J., and Prasad, V. Financial conflicts of interest among hematologist-
7. Kaestner, V., Brown, A., Tao, D., and Prasad, V. Conflicts of interest in Twitter. *Lancet Haematol.* 2017;4: e408–e409
8. Decamp, M. Physicians, social media, and conflict of interest. *J Gen Intern Med.* 2013; 28: 299–303.

balance entre los beneficios y los daños de las conductas en los servicios de salud y de las intervenciones [3]. También proporcionan evidencia equilibrada y transparente para los pacientes, familiares y responsables de la formulación de políticas, y pueden ser el punto de partida para elaborar guías de práctica clínica fiables [4].

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis también se utilizan cada vez más en el contexto de los programas de investigación, donde constituyen el primer paso y se utilizan para identificar y resaltar las incertidumbres y las áreas de investigación sin respuesta para las que se justifica generar conocimiento adicional [5]. Esta valiosa información la utilizan muchos, incluyendo los financiadores que quieren apoyar nuevas investigaciones, y los editores de revistas cuando priorizan los resultados de las investigaciones [2].

Compendiar los datos de ensayos clínicos individuales aumenta el poder estadístico y la precisión de las estimaciones de efecto, ya que los datos de los ensayos individuales a menudo tienen poco poder y un elevado riesgo de errores de tipo 1 y 2 [6]. Esto es especialmente importante cuando se evalúan los eventos adversos, ya que la mayoría de los ensayos individuales tienen capacidad para detectar los beneficios, pero no los eventos

adversos [7]. En consecuencia, los metaanálisis pueden revelar importantes asociaciones de eventos adversos que se pueden tener que confirmar en el futuro. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis cuidadosamente realizados también ofrecen la oportunidad única de medir y tratar de comprender el origen de la heterogeneidad y de ofrecer una visión más amplia de la evidencia.

Aspectos negativos de las revisiones sistemáticas

Los principales desafíos y amenazas a la validez e interpretación de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluyen la falta de rigurosidad y transparencia en la implementación de la revisión y en informar los resultados, la deficiente calidad metodológica de los estudios incluidos, el riesgo de errores aleatorios, la heterogeneidad estadística y clínica no reconocida y no contabilizada, la exploración de los datos haciendo análisis estadísticos no predefinidos y no evaluar la calidad general de la evidencia.

El comportamiento poco sistemático y transparente al hacer la investigación y al informar los resultados de las revisiones sistemáticas sigue siendo frecuente, a pesar del esfuerzo por solicitar el registro cuidadoso de los datos y de la presentación de informes. Muchas revisiones sistemáticas a menudo son defectuosas, redundantes y/o engañosas [3].

El rigor metodológico de muchos ensayos publicados es inadecuado, y la mayoría tienen un alto riesgo de errores sistemáticos (sesgo), lo que a su vez aumenta el riesgo de sobreestimar el beneficio y subestimar el daño [8]. Muchos análisis estadísticos se realizan e informan de manera inadecuada, e incluso los cambian después de la finalización de

un ensayo [9]. Los metaanálisis no necesariamente eliminan estos sesgos.

Los metaanálisis corren el riesgo adicional de incluir errores aleatorios debido a las pruebas repetitivas y los hallazgos espurios [10]. Los enfoques de análisis secuencial de los ensayos [11] y otros métodos pueden ayudar a conferir información correcta sobre la incertidumbre en la calidad de los resultados.

Compilar datos de diversas fuentes aumenta el riesgo de heterogeneidad. Aunque la heterogeneidad se puede estimar estadísticamente, los acercamientos actualmente disponibles, como la prueba Q y las estimaciones I², siguen siendo imperfectos, son débiles para detectar la heterogeneidad y probablemente dan una falsa sensación de tranquilidad cuando no se demuestra que haya heterogeneidad significativa [12].

En general, la calidad de la evidencia de muchas revisiones sistemáticas y metaanálisis es baja debido a los riesgos de sesgo, falta de franqueza, imprecisión, inconsistencia y sesgo de la publicación [13]. Todo ello tiene un impacto significativo en la validez de los hallazgos.

Las revisiones sistemáticas del futuro

Las amenazas a la validez e interpretación de las revisiones sistemáticas son frecuentes, pero todas pueden superarse hasta cierto punto con un diseño y una ejecución cuidadosa de la revisión (Fig. 1). Para aquellos que no se pueden superar (por ejemplo, la mala calidad de los datos primarios), una buena revisión sistemática puede ser útil si se reconoce y se mapean cuidadosamente las limitaciones de la evidencia.

Fig. 1 Elementos clave en una revisión sistemática y metaanálisis confiable

Pregunta	Preguntas relevantes clínica y científicamente
PRISMA	Adherencia a las pautas PRISMA para el diseño e información de resultados
Protocolo	Un protocolo registrado y preferentemente publicado que incluya un plan de análisis estadístico
Búsqueda sistemática	Una estrategia actualizada de búsqueda sistemática y reproducible
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión y exclusión bien definidos y estrictos
Heterogeneidad	Anticipación cuidadosa de heterogeneidad clínica, estadística, metodológica y de otros tipos
Riesgo de sesgo	Valoración cuidadosa de informes y posibles sesgos
Riesgo de errores aleatorios	Valoración del riesgo de errores aleatorios, por ejemplo, ensayo clínico secuencial (el número de sujetos no se fija de antemano, sino que depende de los resultados que se vayan obteniendo sobre la marcha, TSA en inglés)
Estadísticas	Uso de métodos estadísticos adecuados, por ejemplo, siguiendo el Cochrane Handbook
Calidad de la evidencia	Valoración general de la calidad de la evidencia, por ejemplo, utilizando GRADE
Conclusiones	Conclusiones e inferencias apropiadas y justificadas
Conflictos de interés	No hay conflictos de intereses relevantes que presentar

Las revisiones sistemáticas confiables y los metaanálisis con conclusiones precisas y confiables deben prepararse de forma sistemática y transparente [3]. Los ítems de los informes preferidos para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis (PRISMA) proporcionan una guía sobre cómo diseñar [14] e informar una revisión sistemática [2]. Estas pautas, aunque necesarias, podrían no ser suficientes, porque ninguna guía de diseño y de divulgación de resultados puede lograr que un metaanálisis sea útil si para empezar no trata de responder una pregunta útil e importante (Fig. 1).

Las revisiones sistemáticas retrospectivas convencionales se ven limitadas por las limitaciones inherentes de los datos primarios que intentan desenterrar y combinar. Las revisiones sistemáticas de revisiones sistemáticas (visión general de revisiones sistemáticas o revisiones generales) y las redes de metaanálisis ofrecen oportunidades para obtener una visión aún más amplia de la evidencia [15], y cuando se realizan con cuidado, pueden mejorar aún más la utilidad de las síntesis de evidencia. Los metaanálisis de datos de pacientes individuales también se están volviendo cada vez más populares y la disponibilidad cada vez mayor de datos brutos puede convertirlos en el estándar del futuro. En este momento están limitados por la disponibilidad de datos y la necesidad de mayores recursos y esfuerzos. Para avanzar, los metaanálisis deben planificarse y diseñarse prospectivamente. Según esto, merece la pena diseñar la agenda de investigación de múltiples ensayos con la expectativa explícita de que todos los ensayos contribuirán a un metaanálisis que se irá actualizando continuamente. Así se podrán obtener resultados más útiles, ya que se sincronizarán los datos primarios y los metaanálisis.

Conclusión

Una evaluación del panorama de las revisiones sistemáticas que se están haciendo y de los metaanálisis sugiere que muchos de ellos se centran en preguntas sin importancia, muchos son redundantes e innecesarios, una proporción considerable tiene fallas irreparables y, finalmente, solo un 3% de ellos están bien hechos y son clínicamente útiles [3]. Entonces, si analizamos esta literatura en su conjunto, representa mayormente un gasto con poca utilidad. Sin embargo, hay una minoría de revisiones sistemáticas y metaanálisis que pueden ser extremadamente útiles. El principal desafío es cómo mejorar esta minoría y, si es posible, convertirla en la mayoría de las futuras revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Referencias

1. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, Jaeschke R, Devereaux PJ, Prasad K, Neumann I, Carrasco-Labra A, Agoritsas T, Hatala R, Meade MO, Wyer P, Cook DJ, Guyatt G (2014) How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *JAMA* 312:171–179.
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339:b2535.
3. Ioannidis JP (2016) The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 94:485–514.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926.
5. Scoglio D, Fichera A (2014) Establishing a successful clinical research program. *Clin Colon Rectal Surg* 27:65–70 6.
6. Ridgeon EE, Bellomo R, Aberegg SK, Sweeney RM, Varughese RS, Landoni G, Young PJ (2017) Effect sizes in ongoing randomized controlled critical care trials. *Crit Care* 21:132.
7. Clarke M, Brice A, Chalmers I (2014) Accumulating research: a systematic account of how cumulative meta-analyses would have provided knowledge, improved health, reduced harm and saved resources. *PLoS One* 9:e102670.
8. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JP, Schulz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JA (2012) Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 157:429–438.
9. Anand V, Scales DC, Parshuram CS, Kavanagh BP (2014) Registration and design alterations of clinical trials in critical care: a cross-sectional observational study. *Intensive Care Med* 40:700–722.
10. Thorlund K, Imberger G, Walsh M, Chu R, Gluud C, Wetterslev J, Guyatt G, Devereaux PJ, Thabane L (2011) The number of patients and events required to limit the risk of overestimation of intervention effects in meta-analysis—a simulation study. *PLoS One* 6:e25491.
11. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C (2008) Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 61:64–75.
12. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E (2007) Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 335:914–916
13. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401–406.
14. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, Group PP (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 4:1.
15. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP (2013) Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ* 346:f2914.

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Esta es la cantidad revulsiva que las empresas farmacéuticas pagan a los editores de las revistas más importantes (*This is the sickening amount pharmaceutical companies pay top journal editors*)

Fiona Macdonald

Science Alert, 12 de abril de 2018

<https://www.sciencealert.com/how-much-top-journal-editors-get-paid-by-big-pharma-corrupt>

Traducido por Salud y Fármacos

El mundo de las publicaciones científicas está totalmente podrido.

Que se puede corromper a los científicos, no es ningún secreto. En el pasado, solo para mencionar un par de ejemplos, investigadores encubrieron conscientemente datos sobre el cambio climático, y los peligros del azúcar.

Pero mientras es posible comprar a la gente, el mismo método científico - la idea que una hipótesis debe observarse, testarse, replicarse y después de que los resultados hayan sido revisados por pares se publican en una revista - se ha mantenido siempre como el zenit de la objetividad, y por su propia naturaleza se asume que está libre de influencias.

Desgraciadamente, la publicación científica en los últimos años se ha sumergido en un problema serio.

A través de revistas depredadoras, sesgos, y la mentalidad de que o públicas o te hundes, la forma como practicamos el método científico de ha corrompido delante de nuestras propias narices, y ahora estamos en una situación en donde algunos estudios no se pueden reproducir.

Más recientemente, ha quedado muy claro que el sistema para publicar los resultados de la medicina basada en la evidencia también está podrido.

Cuando se habla de medicina basada en la evidencia suena muy bien. Es la forma en que obtenemos tratamientos y medicamentos que salvan vidas, y es lo que se necesita para que los nuevos medicamentos estén basados en una investigación sólida y revisada por pares.

Pero esto asume que la investigación revisada por pares estará libre de sesgos, y este no es siempre el caso.

Precisamente la última semana, un informe concluyó que muchos ensayos clínicos se aprueban en base a una evidencia increíblemente defectuosa, a veces sin que se haya publicado ningún dato.

Ahora el nefrólogo Jason Fung la ha tomado con Medium para resaltar aún más la evidencia condenatoria contra las revistas que usamos para publicar la mejor investigación académica.

Su artículo es un resumen de la información que ya está disponible, publicada como introducción a una presentación ante el Parlamento Europeo esta semana. Pero verlo todo en un solo lugar es confrontarlo.

Lo más impactante: los editores de revistas médicas reciben anualmente enormes sumas de dinero por parte de las compañías farmacéuticas.

Esto es algo que la mayoría de nosotros ya conocemos: vemos los bolígrafos patrocinados y todas las conferencias de lujo que los médicos realizan gracias a las 'grandes farmacéuticas'.

Pero eso es solo una pequeña parte. La industria también les entrega dinero directamente.

Un artículo publicado el año pasado en el British Medical Journal examinó la cantidad de dinero que los editores de las revistas médicas más influyentes del mundo estaban recibiendo de la industria.

El 50,6% de los editores de las revistas que pudieron ser evaluadas estaban recibiendo dinero de la industria farmacéutica, en algunos casos, cientos de miles de dólares.

Aquí hay solo una pequeña muestra de los pagos que recibieron los editores en 2014: el monto de la izquierda son pagos directos, y los pagos de 'investigación' de la derecha están menos regulados, generalmente se trata de costosos viajes vinculados a investigación.

Pagos de la industria a los editores (US\$)

Revista	Pago general	Investigación
JAMA	6.331	84.516
JACC	475.072	119.407
J Clinical Oncology	5.957	160.304
J Infectious disease	44.140	17.526
Diabetes Care	96.688	212.426
JAMA Internal Med	59	122.712

En 2014, el pago promedio 'en mano' fue de US\$27.564, más los fondos de investigación.

La peor en esa lista es la Revista del Colegio Americano de Cardiología (JACC), donde 19 de sus editores recibieron, en promedio, US\$475.072 personalmente y otros US\$119.407 para 'investigación'.

Y eso ni siquiera menciona la cantidad de dinero que reciben las revistas por las reimpresiones, especialmente cuando publican un estudio que respalda a una compañía farmacéutica, y la compañía paga cientos de copias para enviarlas a los médicos.

The Lancet gana el 41% de sus ingresos de las reimpresiones, y la American Medical Association recibe el 53%.

"La industria farmacéutica está comprando a la profesión médica, pero no solo en términos de la práctica de la medicina, sino también en términos de enseñanza e investigación", dijo el difunto Arnold Relman, ex editor del New England Journal of Medicine (NEJM) en 2002. Relman falleció en 2014.

"Las instituciones académicas de este país están aceptando convertirse en agentes pagados de la industria farmacéutica. Creo que es vergonzoso".

¿Por qué importa todo esto? Frente a esta cantidad de dinero, es fácil ver por qué los editores de revistas eligen publicar investigaciones que respalden los productos de estas compañías, e ignorar la evidencia que va en contra de ellas.

Y eso es exactamente lo que está sucediendo.

Es mucho más probable que se publiquen artículos con resultados positivos respaldados por la industria farmacéutica que artículos científicos financiados por el gobierno [Comentario de los editores de Salud y Fármacos o por investigadores independientes que no reciben financiación de la industria].

No solo eso, sino que a menudo se ignoran los resultados negativos. En un estudio de 2008 que cita Fung, se publicaron 36 de 37 estudios que eran favorables a los antidepresivos.

En comparación, solo 3 de 36 estudios que no fueron favorables a los medicamentos se llegaron a imprimir.

Eso significa que, si únicamente tuvieras en cuenta la literatura publicada, pensarías que un abrumador 94% de los estudios muestran que estos antidepresivos funcionan, cuando, en realidad, solo el 51% de los estudios realizados fueron realmente positivos.

Ver estos números en blanco y negro es aleccionador.

A pesar de las quejas de la 'gran industria farmacéutica', la mayoría de nosotros todavía tenemos fe en el proceso de revisión por pares, confiados en que el método científico nos guiará en la dirección correcta, independientemente del propio prejuicio de la gente.

Lamentablemente, los resultados que nos proporciona el método científico son tan buenos como los de los editores que controlan las publicaciones.

Esta es la razón por la cual cada vez más investigadores publican su trabajo en revistas de pre-impresión (pre-print) y acceso abierto, donde el mundo puede ver su investigación de forma gratuita. [Información de los editores de Salud y Fármacos: la pre-impresión puede ser con frecuencia de acceso gratuito y no suele estar en forma tipográfica, antes y/o después de que se publique en una revista]

También hay un impulso para que las organizaciones publiquen todos los resultados válidos, incluso si son negativos.

Tenemos un largo camino por recorrer, pero solo reconociendo que el sistema no funciona podemos empezar a solucionarlo.

A la luz de los resultados que se acaban de divulgar, se solicita que una revista de psiquiatría retracte con urgencia un estudio controversial sobre Celexa, (*Psychiatry journal is urged to retract controversial Celexa study over newly disclosed details*)

Ed Silverman

Statnews, 21 de febrero de 2018

https://www.statnews.com/pharmalot/2018/02/21/psychiatry-journal-retract-celexa/?utm_campaign=rss

Traducido por Salud y Fármacos

Un grupo de investigadores quiere que la American Journal of Psychiatry retracte un estudio publicado en 2004 a la luz de la reciente publicación de documentos que sugieren que Forest Laboratories, la compañía que vendió el medicamento que fue sujeto del estudio, engañó a los reguladores sobre detalles claves.

Como se informó anteriormente, los documentos indican que el fabricante de medicamentos tergiversó datos claves que demostraban que su antidepresivo Celexa no era eficaz en niños. En cambio, la compañía describió los resultados como positivos en los materiales enviados a los reguladores con la esperanza de obtener la aprobación para uso pediátrico.

Por eso, los investigadores escriben en una carta enviada el 20 de febrero al Dr. Robert Freedman, el editor de la revista, que las "malinterpretaciones graves" merecen ser retractadas. Para

ser más específicos, el estudio concluía que el antidepresivo es efectivo en niños entre 7 y 17 años.

En una nota más amplia, los investigadores sostienen que la retractación está justificada, porque el episodio constituye una "falta grave" que afecta la reputación de la "psiquiatría clínica y académica en general", y ejemplifica un problema que va más allá de la "manipulación por parte de la industria de los datos de los ensayos clínicos".

La revista, sin duda, ejerce una influencia significativa porque la publica la Asociación Americana de Psiquiatría, la organización más grande de psiquiatría en EE UU, y a lo largo de los años, varios fabricantes de medicamentos se han visto involucrados en numerosos escándalos por no revelar los resultados de los ensayos de manera completa o adecuada.

Le pedimos a Freedman que comentara, pero hasta ahora no ha respondido. Les actualizaremos cuando lo haga.

Los documentos salieron a la luz durante un litigio en curso en el tribunal federal de Boston, en el que los consumidores y los que manejan fondos de jubilación afirman haber pagado en exceso por el medicamento, ya que se comercializó ilegalmente para niños y luego se demostró que no era efectivo.

Hace casi ocho años, Forest pagó US\$150 millones para resolver los cargos penales por la comercialización ilegal de tres medicamentos, incluyendo Celexa.

En el momento en que se anunció el acuerdo, el Departamento de Justicia de EE UU citó el marketing del estudio, conocido como MD-18, como un factor importante para presentar cargos contra Forest, que ahora es propiedad de Allergan. El mes pasado, los abogados involucrados en el litigio pidieron a los federales reabrir su investigación, argumentando que Forest cometió "conducta dolosa y fraude" y se podría haber justificado una pena diferente si se hubieran conocido los resultados negativos.

El estudio, de hecho, ha estado generando todo tipo de controversia durante años.

Antes del acuerdo de 2010, el American Journal of Psychiatry publicó una nota del editor diciendo que Forest reveló tardíamente que una compañía especializada en escribir artículos y comunicaciones médicas ayudó a escribir el artículo. La revista, sin embargo, no llegó a decir, como lo habían hecho los críticos, que el artículo había sido "redactado por un escritor fantasma", lo cual hubiera sido una violación de las normas establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Hace dos años, tres de los mismos investigadores que buscan una retractación - Jon Jureidini de la Universidad de Adelaida, Jay Amsterdam de la Universidad de Pensilvania y Leemon McHenry de la California State University- publicaron un artículo que analizaba minuciosamente un problema de la versión publicada del estudio MD-18. Esa divulgación también se basó en los documentos que se presentaron en el juicio. (Debemos tener en cuenta que este trío de investigadores ha

trabajado como expertos o consultores de investigación para una de las firmas de abogados involucradas en el litigio).

Estos tres investigadores se centraron en un episodio que involucró un error de empaquetado en el 2000, cuando algunos de los primeros nueve pacientes inscritos en el estudio MD-18 recibieron inadvertidamente pastillas rosas Celexa en lugar de pastillas placebo blancas. El error fue reportado a la compañía por dos investigadores, lo que significó que los investigadores del estudio no estaban cegados, porque sabían qué pacientes obtenían qué píldora.

La confusión fue importante porque el resultado primario del estudio fue estadísticamente significativo, lo que significa que

Celexa fue efectivo en niños, solo cuando se incluyeron algunos de esos pacientes. Pero, según los documentos que se han dado a conocer recientemente, no fue estadísticamente significativo cuando se excluyeron del análisis de eficacia final que se presentó a la FDA.

Después de publicar su artículo en 2016, los investigadores escribieron a Freedman pidiendo su retractación, pero la solicitud no recibió respuesta. Se solicitó al grupo que volviera a solicitar una retractación, ya que los documentos recientemente revelados ofrecían nueva información que sugería que los empleados de Forest buscaban ocultar los hallazgos del estudio empleando un "golpe maestro de eufemismo", como dijo un gerente de Forest.

Conducta de la Industria

Diclectin. El medicamento para las náuseas matutinas no funciona, según muestran documentos confidenciales de la industria revisados por un médico (*Morning sickness drug Diclectin doesn't work, confidential industry documents reviewed by doctor show*) **Ver en Boletín Farmacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 21(3), bajo Prescripción**

Kelly Crowe

CBC News, 17 de enero de 2018

<http://www.cbc.ca/news/health/diclectin-pregnancy-nausea-vomiting-persaud-duchesnay-confidential-industry-documents-health-canada-1.4491300>

Traducido por Salud y Fármacos

E. Mershon

Statnews, 31 de mayo de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Nuevas preguntas sobre un antiguo estudio canadiense que presagiaba la crisis de los opiáceos (*New questions about old Canadian study foreshadowing opioid crisis*)

Kelly Crowe

CBC News, 2 de junio de 2018

<http://www.cbc.ca/news/health/second-opinion180602-1.4687687>

Traducido por Salud y Fármacos

Debemos responsabilizar a las grandes farmacéuticas por los precios depredadores (*We must hold big pharma accountable for predatory pricing*) **Ver en Boletín Farmacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Precios**

Marlene Beggelman

HuffPost Post, 26 de marzo de 2018

https://www.huffingtonpost.com/entry/opinion-beggelman-price-gouging_us_5ab45270e4b008c9e5f5c47f

Traducido por Salud y Fármacos

Según un informe publicado esta semana en el New York Times (NYT), hace más de 20 años, un equipo de médicos de Vancouver descubrió signos inquietantes de una futura crisis de opiáceos, y esa investigación no pasó desapercibida a los directivos estadounidenses de Purdue Pharma, la compañía que fabricaba OxyContin.

Esto plantea nuevas preguntas sobre desde cuando la industria farmacéutica sabía que se estaba abusando de sus opiáceos y si ignoraron las primeras advertencias.

También plantea dudas sobre qué sabían los entes reguladores canadienses sobre el riesgo de adicción a los nuevos opiáceos y si Health Canada podría haber actuado para evitar la crisis que ha matado a miles de canadienses en las últimas dos décadas.

Ya en 1997, el Dr. Stefan Grzybowski recibía repetidas solicitudes de grandes cantidades de narcóticos de venta con receta en su clínica médica del centro de Vancouver.

"Recuerdo que un compañero me dijo que si no le daba las píldoras solo tendría que ir a comprarlas en la calle", dijo.

Eso llevó a Grzybowski, quien también es profesor de investigación en la UBC, a investigar el tráfico ilegal de medicamentos de venta con receta. Comenzó pidiendo a sus pacientes información sobre qué medicamentos se vendían en la calle y cuánto costaban. Pero no estaba llegando muy lejos. Luego, su colega, Amin Sajan, un residente médico, intentó un acercamiento diferente.

La FDA denuncia a 39 compañías farmacéuticas por supuestamente bloquear el acceso a los genéricos (*FDA calls out 39 drug companies for allegedly blocking access to generics*) **Ver en Boletín Farmacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), bajo Agencias Reguladoras en EE UU**

E. Mershon

Statnews, 17 de mayo de 2018

<https://www.statnews.com/2018/05/17/fda-shames-drug-companies-generics-access/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los fabricantes de medicamentos se resisten a la investigación de costo-efectividad para los medicamentos de Medicare (*Drug makers push back on cost-effectiveness research for Medicare drugs*) **Ver en Boletín Farmacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en EE UU y Canadá**

"Él [fue] al centro de la ciudad y entrevistó a los compradores y vendedores en las escaleras del Carnegie Center, lo cual fue algo muy valiente y sorprendente".

Lo que averiguaron les sorprendió. Descubrieron que muchos sedantes recetados y narcóticos se vendían en la calle a precios sorprendentemente altos. Y los medicamentos más valiosos fueron las píldoras de morfina MS Contin, fabricadas por Purdue Pharma, conocidas como "peladas" porque el revestimiento de la píldora se despegaba para liberar el medicamento de su interior.

Fue uno de los primeros estudios formales sobre el precio en la calle de los medicamentos de venta con receta, y cuando los hallazgos se publicaron en el CMAJ en julio de 1998, la investigación llamó la atención de los funcionarios de la compañía Purdue Pharma, según dice el New York Times.

En ese momento, el fabricante de opiáceos se encontraba en medio de una agresiva campaña de marketing para promocionar su nuevo opiáceo, OxyContin, un medicamento sintético para el dolor que contiene oxicodona, más fuerte que la morfina, y que había sido aprobado unos años antes.

"Purdue Pharma, la compañía que estableció las condiciones que favorecieron la epidemia de opiáceos con el marketing agresivo de OxyContin, ha afirmado durante mucho tiempo que desconocía el creciente abuso del analgésico opiáceo hasta años después de que saliera al mercado", escribió el reportero del NYT Barry Meier.

"Pero una copia de un informe confidencial del Departamento de Justicia muestra que los fiscales federales que investigan a la compañía encontraron que Purdue Pharma sabía sobre el "enorme" abuso de OxyContin durante los primeros años tras la introducción del medicamento en 1996, y ocultó esa información".

CBC News no ha visto los documentos y no ha podido verificar independientemente la historia del NYT.

Entre la evidencia que aparece en los documentos del Departamento de Justicia que cita el NYT está el estudio canadiense. La historia del NYT citó a un vocero de Purdue Pharma que dijo que "la compañía no consideró significativos los resultados del pequeño estudio porque ya se sabía que se podía abusar de la morfina".

Pero en 1998, en el mismo número de CMAJ, el Dr. Brian Goldman escribió un editorial que decía que el estudio de Vancouver debería "hacer sonar las alarmas".

Goldman escribió: "El precio relativamente alto de los analgésicos opiáceos de liberación controlada en la calle que se reporta en este estudio indica claramente que estos medicamentos son muy codiciados", y agregó una advertencia profética sobre los nuevos opiáceos.

"Ahora que la oxicodona de liberación controlada ha sido autorizada en Canadá, podemos esperar que ella y otros analgésicos opiáceos de liberación controlada también encuentren su camino hacia el mercado negro".

Hoy Goldman, un médico de urgencias, es presentador del programa Bata Blanca Arte Negro (White Coat Black Art) en la radio CBC. En aquel entonces estaba estudiando el abuso de opiáceos y Purdue Pharma Canada también le pagaba por dar conferencias, ya que estaba comercializando OxyContin, su nuevo opiáceo de acción prolongada, a médicos canadienses.

(Goldman ha escrito sobre su experiencia con la industria farmacéutica).

Goldman dijo que el CMAJ le pidió que escribiera el comentario y que su trabajo con Purdue Pharma no tuvo influencia sobre lo que escribió.

"Nunca escuché una palabra de Purdue. No tengo idea de cómo reaccionaron".

Dijo que en ese momento era obvio que los opiáceos podían convertirse en un problema. Pero él no sabía qué tan grande se volvería finalmente el problema.

"Ciertamente, en aquel entonces me hubiera gustado tener una idea de lo que iba a suceder después".

Los artículos de CMAJ se encuentran entre los primeros de una serie de advertencias desatendidas sobre el desarrollo del desastre causado por las pastillas para el dolor que se han recetado en ambos lados de la frontera.

"Obviamente, también pone en evidencia que los riesgos eran conocidos en Canadá", dijo el Dr. Nav Persaud, uno de un grupo de académicos canadienses que pide una investigación criminal sobre la comercialización de medicamentos opiáceos aquí en Canadá.

En 2004, el gobierno de Terranova y Labrador estaba tan alarmado por las muertes por opiáceos que estableció un grupo de trabajo sobre el OxyContin, que descubrió que "la mayor parte del OxyContin que se compra en las calles proviene de recetas generadas en la provincia".

El grupo de trabajo pidió a Ottawa que examinara más detenidamente la comercialización de opiáceos en Canadá "para garantizar que los fabricantes farmacéuticos utilizaran estrategias de comercialización adecuadas que incluyan información sobre los peligros del abuso y la desviación de los medicamentos".

"Obviamente, Health Canada debería haber investigado el problema en ese momento, y si lo hubieran investigado adecuadamente en 2004, es posible que hoy no tuviéramos esta enorme crisis", dijo Persaud.

En 2009, la CMAJ publicó otro estudio que muestra que las muertes relacionadas con los opiáceos en Ontario se duplicaron después de la introducción y comercialización de los medicamentos opiáceos de acción prolongada.

Y en 2011, un jurado del juicio de Ontario que investigaba las muertes de dos personas en Brockville relacionadas con

opiáceos emitió 48 recomendaciones relacionadas con el tratamiento y la prescripción de opiáceos de venta con receta.

En EE UU, la crisis de los opiáceos había llegado a los tribunales. En 2007, tres altos funcionarios de la compañía se declararon culpables de cargos criminales por su engañosa campaña de marketing. Según la declaración de los hechos en las actas judiciales, los funcionarios acordaron que su personal de ventas dijera a algunos médicos que OxyContin "tenía menos potencial de adicción, tenía menos potencial de abuso, y era menos probable que se desviara a usos ilegales que los opiáceos de liberación inmediata".

En este momento, en EE UU, cientos de gobiernos locales y más de 20 estados han emprendido acciones legales contra los fabricantes de medicamentos por la crisis de opiáceos.

En Canadá, un grupo de pacientes lanzó una demanda colectiva contra Purdue Pharma. Las dos partes acordaron un acuerdo de US\$20 millones, pero el proceso está en suspenso después de que un juez de Saskatchewan rechazara el acuerdo diciendo que no estaba convencido de que fuera justo. Como parte del acuerdo, el pacto entre la empresa y las víctimas debe ser aprobado por los tribunales de Ontario, Nueva Escocia, Quebec y Saskatchewan.

"Aparentemente en Canadá no ha habido ninguna investigación criminal", dijo Persaud. Es por eso que él y un grupo de médicos y profesores están exigiendo que el Fiscal General y Health Canada actúen.

En un documento de "información de apoyo" enviado a Health Canada, el grupo de Persaud incluyó una imagen de un anuncio de Purdue Pharma a médicos canadienses de la revista *Canadian Family Physician* del año 2000. En letra pequeña, el anuncio dice "El uso indebido de drogas no es un problema en pacientes con dolor a quienes se les recetan opiáceos de forma apropiada".

Pero la investigación ha demostrado que existe un riesgo de adicción a los opiáceos, incluso cuando los médicos prescriben el medicamento.

Apoyándose en las revelaciones del NYT sobre el estudio canadiense, el uno de junio Persaud y sus colegas enviaron una tercera solicitud de investigación criminal al gobierno federal.

Y Persaud quiere saber si Health Canada también vio el estudio de Vancouver en 1998.

"¿Han visto este informe o simplemente lo leyeron en el *New York Times*?", Preguntó Persaud.

La portavoz de Health Canada, Rebecca Purdy, dijo en un correo electrónico: "Dado que este estudio tiene 20 años, no es posible en este momento determinar si las personas de Health Canada conocían o no este estudio específico en 1998".

Los funcionarios de Purdue Pharma en Canadá ¿vieron el estudio de Vancouver en 1998? No respondieron a la pregunta directamente, pero el director senior de la compañía para asuntos de gobierno y de las partes interesadas, Walter Robinson, escribió en un correo electrónico: "Purdue Pharma (Canadá)

monitorea continuamente el entorno de publicaciones de terceros en revistas revisadas por pares que se relacionan con nuestros productos y las áreas terapéuticas en las que operamos".

"Purdue Pharma (Canadá) siempre ha comercializado sus productos en línea con la monografía de producto aprobada por Health Canada y en cumplimiento de todas las reglas, regulaciones y códigos relevantes", escribió Robinson, agregando que, si bien Purdue Pharma (Canadá) y Purdue Pharma LP (EE UU) son empresas asociadas, operan de forma independiente.

Un informe federal de 2017 sobre las muertes relacionadas con los opiáceos indicó que "Canadá está experimentando una crisis de opiáceos grave y creciente", que se cobró hasta 4.000 vidas el año pasado. La Agencia de Salud Pública de Canadá dijo que "el fentanilo producido ilegalmente y otros opiáceos sintéticos siguen siendo un motor cada vez mayor de esta crisis".

Volviendo a UBC, Grzybowski es ahora director de investigación en el departamento de medicina familiar y está estudiando cómo proporcionar servicios de salud rural a poblaciones vulnerables.

Al revisar el documento de 1998, dijo que parecía que se habían ignorado las observaciones sobre la creciente demanda de los productos farmacéuticos de venta con receta.

"No creo que en respuesta al documento se tomaran muchas decisiones para cambiar la política de salud o la fabricación farmacéutica en particular", dijo. "Obviamente, se debería haber hecho".

"Definitivamente nos sorprendió lo que aprendimos y lo anotamos, pero es el problema típico de la literatura académica, pensar que has encontrado algo importante, lo publicas y luego no sucede nada".

"Hasta cierto punto, me siento reivindicado, encontramos algo importante y ahora la gente lo está apreciando".

Las plantas de producción farmacéutica están descargando una gran cantidad de medicamentos en los ríos.

(Pharmaceutical manufacturing plants are sending lots of medicine into the water supply)

Ed Silverman

Statnews, 23 de mayo de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/05/23/pharmaceutica-l-manufacturing-wastewater-treatment/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las plantas de tratamiento de aguas residuales que aceptan descargas de instalaciones de fabricación farmacéutica envían concentraciones "sustancialmente" más altas de medicamentos a los ríos y arroyos que las plantas de tratamiento que no reciben estas descargas, según el primer estudio para examinar el problema en EE UU.

Para llegar a su conclusión, los autores del estudio compararon el efluente, que es el agua residual que se envía a los ríos y otras masas de agua naturales, de 13 plantas de tratamiento que

reciben descargas de empresas farmacéuticas y seis plantas que no lo hacen. Examinaron las plantas que están distribuidas entre las zonas rurales y urbanas de todo el país para comparar el tamaño de las plantas, los climas variables y la tecnología utilizada para tratar las aguas residuales.

Después de analizar muestras de más de 100 medicamentos diferentes, los investigadores detectaron rastros descomunales de 33 medicamentos diferentes para tratar la depresión, las infecciones, el cáncer, el insomnio, la diabetes y las convulsiones, así como píldoras anticonceptivas. Además, muchos de los medicamentos que se encontraron no se observan comúnmente en el medio ambiente, lo que significa que se sabe poco acerca de sus posibles efectos ambientales.

"Este es un problema en todo el país", dijo Tia-Marie Scott, científica física del Servicio Geológico de EE UU y autora principal del estudio, que se publicó en *Science of the Total Environment*. "Proporciona un trampolín para estudiar las consecuencias, porque encaja en las preocupaciones más amplias sobre la priorización de nuestra comprensión sobre las principales fuentes de descargas farmacéuticas".

De hecho, el estudio señala que se desconocen los efectos completos de las descargas farmacéuticas en el ecosistema y la salud humana. Esta es la razón por la cual los autores creen que los hallazgos subrayan la necesidad de monitoreo e investigación adicional, dado que estudios previos han encontrado consecuencias negativas especialmente para la vida acuática.

Un estudio publicado el año pasado encontró antidepresivos acumulados en los cerebros del róbalo, los lucios y otros peces comunes en la región de los Grandes Lagos, pudiendo afectar sus instintos de supervivencia. Y las medicinas psiquiátricas que llegaron a las fuentes de agua pueden cambiar el comportamiento de los peces en ríos y arroyos de Suecia, lo que provocó preocupación por las inesperadas consecuencias ecológicas, según un estudio de 2013.

Estudios previos también han generado preocupación por las descargas que promueven el desarrollo de microorganismos resistentes a los medicamentos, que pueden tener consecuencias de gran alcance para la salud humana. Por ejemplo, los antibióticos que llegan al suministro de agua pueden hacer que el ganado se vuelva resistente a ciertos medicamentos.

Por el momento, sin embargo, es poco probable que tenga un efecto inmediato en la industria farmacéutica. Por un lado, Scott señaló que la Ley de Agua Limpia no incluye regulaciones sobre las descargas farmacéuticas. Y agregó que hay otras fuentes de descarga, como vertederos y hospitales, pero los fabricantes de medicamentos deberían tomar nota del problema y reconsiderar sus prácticas de fabricación.

"Nuestro objetivo como agencia es proporcionar ciencia objetiva", dijo Ed Furlong, un químico investigador del USGS y otro coautor. "Pero si tuviera una instalación farmacéutica, me gustaría saber qué debo hacer para minimizar las descargas, porque la descarga puede ser más variable de lo que predicen los modelos, en términos de concentración y efecto potencial. Esta información destaca que para ellos sería beneficioso hacerlo".

Las empresas farmacéuticas deben de dejar de aprovecharse de la investigación financiada con dinero público

(Pharmaceutical corporations need to stop free-riding on publicly-funded research)

Jason Cone

The Hill, 3 de marzo de 2018

<http://thehill.com/opinion/healthcare/376574-pharmaceutical-corporations-need-to-stop-free-riding-on-publicly-funded?rnd=1520099093>

Traducido por Salud y Fármacos

El Consejo de Asesores Económicos de la Casa Blanca anunció recientemente una estrategia para frenar los altos precios de los medicamentos: obligar a los países que "se aprovechan de nuestra investigación farmacéutica" a pagar más, y veremos cómo bajan los precios en EE UU.

Así no es cómo se soluciona el problema; los medicamentos no son más caros aquí porque cuestan menos en otros lugares. Su precio está fuera del alcance de los gobiernos y de los bolsillos de la gente en todas partes, porque las empresas farmacéuticas están cobrando precios exorbitantes, simplemente porque pueden y el gobierno de EE UU se lo permite.

Las compañías farmacéuticas han perpetuado el mito de que los altos precios son necesarios para compensar los riesgos y las inversiones que realizan al desarrollar medicamentos. Y gobiernos como el de EE UU, el principal financiador de la investigación y el desarrollo (I + D) en salud a nivel global, se lo permiten.

El informe de la Casa Blanca sugiere que desarrollar un medicamento nuevo cuesta un estimado de US\$2.600 millones, aunque la cifra está basada en un solo estudio pagado por la industria, su autor no comparte los datos, y su metodología es cuestionable.

En realidad, las empresas reciben del gobierno una cantidad considerable de fondos públicos [Nota de los editores de Salud y Fármacos: no solo del gobierno de EE UU]. Un estudio reciente (<http://www.pnas.org/content/early/2018/02/06/1715368115>) encontró que los 210 medicamentos aprobados en EE UU entre 2010 y 2016 se beneficiaron de investigaciones financiadas, directa o indirectamente, con fondos públicos.

Los contribuyentes aportan a través de la investigación universitaria pública, las subvenciones, los subsidios y otros incentivos públicos. Esto significa que las personas a menudo pagan dos veces por sus medicamentos: a través de sus impuestos y en la farmacia.

En Médicos Sin Fronteras (MSF) vemos todos los días, en los lugares donde trabajamos y en muchos países de fuera de EE UU, el sufrimiento humano que resulta de tener que racionar tratamientos o de negar asistencia médica esencial por los altos precios de los medicamentos y las vacunas.

Vemos bebés en Jordania e India que se han tenido que salir de los centros de atención médica sin vacunarse contra la neumonía, una enfermedad que mata aproximadamente a un

millón de niños cada año, porque los gobiernos no pueden pagar los precios que las compañías exigen.

Oímos a médicos de países como EE UU e Italia que tienen que racionar los medicamentos contra la hepatitis C y solo prescriben a los más enfermos, no pueden darse el lujo de prescribir a todos.

Hacer que nuestros pacientes [de Médicos sin Fronteras] paguen más por sus medicinas, o imponer restricciones que impongan años de espera por medicamentos e innovaciones disponibles en el resto del mundo, no reducirá los precios de los medicamentos para los residentes en EE UU. Hacer la vida más difícil a algunas de las personas más vulnerables del mundo no reducirá los precios de los medicamentos en EE. UU.

Esta administración tiene el poder para hacer reformas significativas que ayuden a las personas en EE UU que luchan por pagar sus facturas médicas. Un sistema de I + D que nos beneficie a todos. Si [el gobierno] se toma en serio la tarea de reducir los precios de los medicamentos, lo primero que se debe hacer es poner condiciones de acceso y asequibilidad a los fondos públicos que se destinan al desarrollo de productos médicos.

Si el público financia la investigación que conduce al desarrollo de un determinado medicamento, el gobierno debe poner límites a lo que las compañías pueden cobrar a los consumidores. Que los contribuyentes financien un medicamento nuevo que, en caso de que se comercialice, el público no podrá pagar debería ser inaceptable.

La investigación inicial sobre uno de los medicamentos más vendidos de la compañía farmacéutica suiza Novartis, un medicamento contra el cáncer llamado Gleevec (imatinib), un medicamento que verdaderamente cambia la vida de las personas con leucemia, recibió una cantidad considerable de financiamiento de los contribuyentes de EE UU (<https://www.keionline.org/22170>) a través de los National Institutes of Health (NIH) y el apoyo de la Sociedad de Leucemia.

Este medicamento, que se debe usar todos los días, marca la diferencia entre la vida y la muerte para muchas personas, pero en EE UU solo si pueden pagar US\$97 por píldora para la versión de marca o por lo menos US\$49 (<https://www.drugs.com/price-guide/imatinib#oral-tablet-100-mg>) por la opción genérica. Además, la industria farmacéutica se atribuye todo el mérito del desarrollo de la innovadora terapia de células T del receptor del antígeno quimérico (CAR T) que altera genes, una terapia que puede costar a los pacientes US\$475.000 (<https://www.keionline.org/wp-content/uploads/2018/02/Celgene-Juno-KEI-FTC16Feb2018.pdf>), a pesar de que los dos primeros tratamientos de CAR T para el mieloma múltiple fueron financiados por los fondos de investigación de los NIH.

El gobierno de EE UU también debería establecer mejores incentivos para garantizar el desarrollo de productos críticos para la salud pública. Por ejemplo, las infecciones resistentes a los medicamentos matan a 23.000 (<https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>) personas cada

año en EE UU y 700.000 personas en el mundo (https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf), pero la última nueva clase de antibióticos se introdujo hace 30 años.

Dado que los antibióticos se administran con moderación y por períodos cortos de tiempo, son de poco interés para las compañías, a pesar de que existe una gran necesidad.

Es hora de que EE UU impida que los pacientes compitan entre sí, y se comprometa seriamente a promover la innovación real y reduzca los precios para todos. Este gobierno de EE UU debería evitar que las corporaciones farmacéuticas sigan aprovechándose de los fondos que el gobierno invierte en investigación.

Jason Cone es el director ejecutivo de Médicos sin Fronteras en EE UU.

Las compañías farmacéuticas no cumplen con el Código de Práctica de ABPI (*Pharma companies fall foul of ABPI's Code of Practice*)

Selina Mckee

Pharma Times, 13 de diciembre de 2017

http://www.pharmatimes.com/news/pharma_companies_fall_foul_of_abpis_code_of_practice_1214319

Traducido por Salud y Fármacos

Se ha anunciado que Sunovion Pharmaceuticals Europe, Bayer, Astellas UK, Astellas Europe y Menarini Pharma UK SRL han violado el Código de Práctica de la [The Association of the British Pharmaceutical Industry](#) ABPI.

Según la unidad de la asociación que se encarga de monitorear el cumplimiento del código, la Autoridad del Código de Prácticas de Medicamentos Recetados (PMCPA), todas esas compañías han desacreditado y reducido la confianza en la industria farmacéutica.

Sunovion recibió una reprimenda cuando, durante una reunión regional de ventas, uno de sus gerentes alentó al personal para que sugirieran a los clientes que si en el proceso de revisar los medicamentos de sus pacientes no consideraban a Latuda (lurasidona), podría haber consecuencias legales.

Consecuentemente, se determinó que, al no mantener un alto estándar de conducta ética entre los visitantes médicos, había violado la Cláusula 15.2 –y la Cláusula 15.9 – al dar mensajes verbales promoviendo prácticas que probablemente llevarían a una violación del código.

Por producir materiales de capacitación e información para los representantes sugiriendo un uso no aprobado del anticoagulante Xarelto (rivaroxaban), se dictaminó que Bayer había incumplido las siguientes cláusulas del Código: Cláusula 2, desacreditar y reducir la confianza en la industria farmacéutica; Cláusula 9.1, no mantener altos estándares; y la Cláusula 15.9, producir material informativo para los representantes promoviendo una práctica que probablemente conduzca a una violación del Código.

Astellas UK, durante un largo período de tiempo, no incluyó la información sobre la prescripción de Vesicare (solifenacin) y Prograf (tacrolimus) en una gran cantidad de sus materiales promocionales. También admitió no haber actuado de inmediato una vez se descubrió el problema.

En consecuencia, el PMCPA dictaminó que la compañía había desacreditado y reducido la confianza en la industria farmacéutica (Cláusula 2), proporcionado información de prescripción incompleta (Cláusula 4.1) y sin mantener estándares elevados (Cláusula 9.1).

Astellas Pharma Europe utilizó publicidad electrónica no certificada para Xtandi (enzalutamida), que incorrectamente hacía referencia a una indicación y a una publicación como nuevas, y tampoco siguió su propio proceso de retirada.

Además de infringir la Cláusula 2 y la Cláusula 9.1 del Código, también infringió las Cláusulas 7.1, al referirse a una indicación aprobada hacía más de 12 meses como nueva, y la 14.1, al no certificar el material promocional.

La PMCPA también dictaminó que A. Menarini incumplió una serie de Cláusulas del Código por inicialmente no certificar y posteriormente no recertificar su sitio web, que proporcionó información al público y a los pacientes, y por no actuar rápidamente cuando faltaba un enlace a un sitio de notificación de eventos adversos.

Además de las Cláusulas 2 y 9.1, la compañía no certificó material para el público o los pacientes (14.3), no recertificó el material en uso en un intervalo de no más de dos años (14.5) y no guardó los certificados (14.6).

Los avisos que detallan las infracciones aparecerán en el British Medical Journal, el Nursing Standard y el Pharmaceutical Journal este mes, dijo la PMCPA.

¿Confía en las farmacéuticas? No mucho, una encuesta anual indica que ha sido el año de mayor pérdida (*Trust pharma? Not so much, annual survey shows, with biggest loss ever*)

Beth Snyder Bulik |

FiercePharma, 13 de junio de 2013

<https://www.fiercepharma.com/marketing/pharma-trust-plummet-u-s-consumers-annual-edelman-survey-biggest-dive-to-date>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

En la encuesta anual Trust Barometer de Edelman, la confianza en la industria farmacéutica ha alcanzado un nuevo mínimo. La caída de 13 puntos, del 51% al 38%, en EE UU es la caída en picado más grande en esta categoría en los cinco años que la firma de relaciones públicas y mercadotecnia ha estado rastreando esta variable.

Además, es un cambio en la dirección incorrecta. La gran caída se produce solo un año después de que la industria farmacéutica mostrara ganancias de cuatro puntos en la confianza de los consumidores estadounidenses.

En la encuesta en EE UU de este año, la confianza cayó en todas las categorías de atención médica, mientras que las compañías farmacéuticas experimentaron la caída más brusca. Edelman analiza cinco subcategorías de atención en salud: farmacéutica, biotecnológica, financiadores, hospitales y proveedores, y salud del consumidor.

Las biotecnológicas tuvieron el siguiente descenso más grande en la confianza después de la industria farmacéutica, cayendo en 9 puntos. En el otro extremo de la escala, los hospitales y proveedores solo disminuyeron un punto y continuaron siendo los más confiables entre las empresas del cuidado de la salud, con un puntaje de 70.

Pharma, con un puntaje de 38, está claramente en el territorio de la desconfianza, mientras que en años anteriores había obtenido puntajes en los 50s, colocándola como neutral. La confianza general en la asistencia sanitaria en EE UU disminuyó en nueve puntos, hasta 53% entre los consumidores, lo que la convirtió en la menos confiable de los 15 sectores industriales que Edelman estudia. El puntaje global de las farmacéuticas, contrariamente a la opinión en EE UU, permaneció neutral con un puntaje de 55.

"Creemos que lo que puede haber pasado este año (para las farmacéuticas), en particular en EE UU, es que la confianza en el sector se ha visto afectado por la incertidumbre sobre la Ley de Atención Accesible (Affordable Care Act ACA), la epidemia de opiáceos, los precios y la atribución mutua de culpabilidades sobre los precios y el acceso a medicamentos", dijo Susan Isenberg, directora de salud global de Edelman.

La investigación de Edelman encontró que el alto costo de la atención a la salud se atribuyó a la industria farmacéutica. Tanto en EE UU como a nivel mundial, la mayoría de los encuestados estuvo de acuerdo en que para las compañías farmacéuticas las ganancias están por encima de los pacientes.

AstraZeneca presiona a otras farmacéuticas para que revelen los pagos que hacen a los médicos (*AstraZeneca pressures fellow pharma with vow to reveal doctor payments worldwide*)

Angus Liu |

FiercePharma, 4 de junio de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-pressures-fellow-biopharmas-vow-to-pronounce-all-payments-to-doctors>

Traducido por Salud y Fármacos

Los pagos de la industria farmacéutica a los médicos plantean inquietudes sobre sesgos en la prescripción y también han desencadenado investigaciones de sobornos. Por eso, para ganar la confianza de los pacientes, la transparencia es importante. Y ahora, AstraZeneca se ha adelantado a sus colegas de Big Pharma y divulgará todos sus pagos a los prescriptores, incluso en regiones donde no se requiere hacerlo.

Según The Times, Pascal Soriot -el CEO- dijo a los inversionistas en su reunión anual que su compañía planea revelar pagos en todos los países donde tiene actividades comerciales. Las regulaciones locales de varios países, incluyendo EE UU, requieren esa divulgación.

"[No hay] ninguna razón para no divulgarla", dijo Soriot, según The Times de Londres. "Es solo cuestión de asegurarnos de tener las herramientas para hacerlo de manera eficiente y transparente". Creo que deberíamos poder hacerlo pronto".

Juntar toda la información no será tarea fácil, porque AZ tiene operaciones comerciales en lugares remotos y oficinas locales que administran los programas de marketing. La compañía tiene oficinas en más de 100 países, y a finales de 2017 tenía cerca de 34.600 empleados dedicados a actividades comerciales. En su informe anual, identificó seis infracciones confirmadas de ventas externas y regulaciones de marketing o códigos.

La mayoría de los países no requieren los datos y, por lo tanto, no tienen plataformas para recopilarlos. Incluso donde hay una base de datos del gobierno, ningún organismo regulador único - sanitario o financiero- pide a los fabricantes de medicamentos que revelen los pagos realizados fuera de su jurisdicción.

La farmacéutica británica y sus subsidiarias actualmente reportan los pagos a profesionales de la salud y organizaciones en EE UU, Europa, Australia y Japón, entre otros, que representan el 90% de sus pagos totales. Para fines de 2019, tienen la intención de haber agregado los pagos que hacen en otros 11 países, dijo un portavoz de la compañía a FiercePharma.

En EE UU, la ley Physician Payments Sunshine obliga a las compañías biofarmacéuticas a informar estos pagos. En 2016, según los datos disponibles en los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, AstraZeneca entregó a los médicos de EE UU aproximadamente US\$45 millones en pagos generales, que generalmente incluyen los honorarios por dar conferencias y consultorías. Eso se compara con alrededor de US\$263 millones en pagos a médicos por programas de investigación.

El Código de Divulgación de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas establece las normas para estos informes sobre los pagos, pero diferentes países usan diferentes plataformas. En Reino Unido, por ejemplo, la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI), la cámara de las empresas farmacéuticas del país, custodia los datos.

Los fabricantes de medicamentos explican que patrocinan eventos para dar a conocer a los médicos sus últimos avances en medicina, y que también necesitan recibir de los médicos comentarios y consejos sobre sus terapias. Se les ha cuestionado por los pagos a los médicos, especialmente por aquellos que no están relacionados con la I + D, y los críticos dicen que ponen en peligro la imparcialidad de los médicos y en muchos casos se han convertido en una forma de soborno.

Uno de los casos más prominentes de soborno a médicos fue el compatriota de AstraZeneca, GlaxoSmithKline. En 2014, las autoridades chinas le impusieron una multa de US\$490 millones después de que fuera declarado culpable de sobornar a médicos y hospitales para promocionar sus productos. En 2016, AstraZeneca pagó a la Comisión de Bolsa y Valores de EE UU US\$5,5 millones por cargos similares en China y Rusia. Un ejemplo más reciente involucra a Novartis, que según los

fiscales de EE UU ofrecieron comidas lujosas a los médicos a cambio de prescribir recetas.

Los pacientes llevan a juicio a Gilead porque dicen que la compañía intencionalmente atrasó un medicamento más seguro para el VIH (*Patients sue Gilead, saying drug company intentionally delayed safer HIV medicine*)

Melody Petersen,

La Times, 9 de mayo de 2018

<http://www.latimes.com/business/la-fi-gilead-hiv-drug-lawsuit-20180509-story.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Dos hombres del sur de California presentaron una demanda contra Gilead Sciences, diciendo que la farmacéutica les había perjudicado al retrasar intencionalmente el desarrollo de una versión más segura de un medicamento crucial contra el VIH para poder continuar beneficiándose de su lucrativo monopolio.

La demanda -y un caso similar que ha presentado una demanda colectiva- dice que los ejecutivos de Gilead sabían ya en el año 2000 que los científicos de la compañía habían desarrollado una forma menos tóxica de su medicamento para el VIH tenofovir, que perjudica menos los riñones y los huesos de los pacientes.

Pero, según la demanda, en lugar de continuar desarrollando la alternativa más segura, Gilead decidió ocultar los riesgos de tenofovir y ganar miles de millones de dólares al convertirse en uno de los medicamentos más recetados del mundo para el VIH.

Un portavoz de Gilead dijo que la compañía estaba revisando a fondo las quejas y que no haría comentarios hasta que el proceso estuviera completo.

La demanda dice que los pacientes con VIH sufrieron hasta 10 años de "toxicidad acumulada en el riñón y los huesos" mientras usaban el medicamento, porque la compañía guardó en un estante de su laboratorio, una versión más segura.

"Una compañía a la que confié mi vida se aprovechó de esa confianza al falsear los efectos secundarios", dijo Michael Lujano, un residente de Los Ángeles, que es uno de los demandantes. "Gilead archivó un medicamento mucho más seguro... simplemente para aumentar sus ganancias a largo plazo".

La Fundación AIDS Health Care, una organización sin fines de lucro, financia a los abogados de los hombres que presentan la demanda por lesiones personales. Los abogados presentaron un caso paralelo en un juicio que aspira a ser colectivo en nombre de todos los pacientes de California que tomaron el medicamento desde el 26 de octubre de 2001 hasta el presente.

Anteriormente, la fundación había presentado una demanda, que ahora está siendo apelada en una corte federal, que intentaba invalidar las patentes del medicamento.

La historia del medicamento se remonta a la década de 1980, cuando lo descubrieron científicos europeos. Gilead, entonces una pequeña empresa de biotecnología, compró los derechos

para vender el medicamento. En 1997, la compañía demostró que era efectivo para el VIH.

Sin embargo, la formulación original del medicamento tenía poco potencial de venta porque tenía que administrarse por vía intravenosa. Los científicos de Gilead modificaron su composición química para crear un fármaco de administración oral. Ese medicamento, llamado tenofovir disoproxil fumarato, o simplemente TDF, fue aprobado por la FDA en octubre de 2001.

Originalmente se vendió bajo la marca Viread. Más tarde se combinó con otros medicamentos contra el VIH y se vendió con otras marcas: Atripla, Truvada, Stribild y Complera.

Las demandas dicen que, cuando Viread fue aprobado en 2001, Gilead sabía que debía administrarse en dosis altas para que fuera efectivo, y que podía dañar los riñones y los huesos. Sin embargo, la empresa no divulgó adecuadamente esos peligros en la etiqueta del medicamento.

En el momento de la aprobación del medicamento, los científicos de Gilead ya estaban trabajando para reducir sus efectos adversos. En abril de 2001, los científicos publicaron una investigación sobre una versión química diferente del medicamento llamado fumarato de tenofovir alafenamida, o TAF.

Ese estudio en animales mostró que TAF tenía una actividad mil veces mayor contra el VIH que el medicamento original descubierto en Europa, suscitando la posibilidad de que fuera mucho menos tóxico.

Luego, Gilead pagó a médicos de todo el país para que administraran TAF a pacientes en ensayos clínicos pequeños. Sus resultados, que fueron positivos, no se publicaron durante años – este secretismo, dicen las demandas, es "un acto de extrema malicia".

En cambio, en octubre de 2004, después de hacer una "revisión comercial interna" Gilead anunció abruptamente que discontinuaba la investigación sobre TAF. Y continuó invirtiendo dinero para vender el producto más antiguo, que le redituaba anualmente miles de millones de dólares.

La compañía, discretamente, también siguió solicitando nuevas patentes sobre TAF, el medicamento que había dicho que ya no desarrollaría.

Más de seis años después del anuncio del 2004, habiéndose agotado la patente del medicamento anterior, un ejecutivo dijo a los inversionistas que la compañía había agregado "una nueva molécula interesante" a sus planes de investigación. Ese medicamento fue TAF. Entonces, la compañía comenzó a publicar los resultados de los estudios anteriores.

En noviembre de 2015, la FDA aprobó TAF como píldora combinada con otros tres medicamentos. El medicamento se llamaba Genvoya.

Otras píldoras nuevas que también contienen TAF son Odefsey y Descovy.

El personal de ventas de la compañía ahora está instando a los médicos a cambiar a sus pacientes a los nuevos medicamentos para reducir el posible daño a sus riñones y huesos.

Las demandas afirman que Gilead retrasó el desarrollo de TAF para maximizar el número de años que las patentes protegen a sus medicamentos de los competidores, lo que les permite cobrar precios elevados.

"Ocultando su investigación y archivando TAF, Gilead podría patentar TAF por separado y detener su desarrollo hasta que se agotaran los 20 años de la patente y la exclusividad de TDF", afirma la demanda.

Lujano, uno de los demandantes, dijo que tomó medicamentos que contenían el TDF desde 2004 hasta 2015. En 2016, cuando tenía 35 años, Lujano fue diagnosticado con osteopenia y osteoporosis de la columna vertebral, cuello y cadera.

El otro demandante por lesiones personales es Jonathan C. Gary, del condado de San Diego, que tomó el medicamento durante 10 años, a partir de 2001. Gary fue diagnosticado con síndrome de Fanconi, un trastorno renal poco común, en 2010. El año pasado, fue diagnosticado con osteopenia y osteoporosis, a los 59 años.

Las demandas, ambas presentadas en la Corte Superior de Los Ángeles, buscan daños y perjuicios para los perjudicados por los medicamentos.

La AIDS Healthcare Foundation, que tiene clínicas que atienden a pacientes con VIH, dice que no busca dinero para la fundación, solo el reembolso de los honorarios de los abogados.

En 2016, la fundación presentó una demanda similar contra Gilead, argumentando que la compañía había retrasado intencionalmente la investigación sobre la forma más segura del medicamento para evitar la competencia y mantener sus altos precios. Ese caso solicitó al tribunal invalidar las patentes que protegen el nuevo medicamento TAF.

Un juez dictaminó en julio de 2016 que Gilead no había manipulado ilegalmente el sistema de patentes de EE UU. La fundación entonces apeló. Esa demanda está pendiente en el Tribunal de Apelaciones del Circuito de EE UU en Washington.

Ovid. Jeremy Levin, CEO de Ovid, critica a las farmacéuticas por usar los ahorros de los impuestos para la autocompra de acciones en vez de invertir en investigación (*Ovid CEO Jeremy Levin chides pharma for using tax savings for buybacks, not R&D*)

Eric Sagonowsky

FiercePharma, 6 de junio de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/industry-vet-jeremy-levin-calls-out-pharma-s-buybacks-after-tax-reform-report>

Traducido por Salud y Fármacos

La industria farmacéutica ha recibido críticas de las organizaciones que defienden a los pacientes y de un senador de EE UU por distribuir sus ahorros por la rebaja de los impuestos a los accionistas en lugar de utilizarlos para ayudar a los

pacientes o reducir los precios de los medicamentos. Ahora, uno de los suyos también llama la atención a la industria.

Según Scrip Pharma Intelligence, esta semana, durante un panel de empresas de productos biológicos, el CEO de Ovid Therapeutics, Jeremy Levin, ex presidente ejecutivo de Teva, dijo que la industria debería haberse centrado en desarrollar sus empresas, en lugar de comprar sus propias acciones. Los principales fabricantes de medicamentos han anunciado la auto-compra de por lo menos US\$45.000 millones en los últimos meses.

Levin había presentado esta idea durante un desayuno ejecutivo de FierceBiotech en la Conferencia J.P. Morgan Healthcare en San Francisco, poco después de que el gobierno de EE UU introdujera los cambios impositivos, y antes de que la mayor parte de Big Pharma decidiera qué hacer exactamente con el dinero de esas rebajas.

En el panel de enero, Levin pidió a las farmacéuticas que aumentaran el gasto en enfermedades individuales como el Alzheimer en lugar de volver a comprar "una sola acción" o pagar mayores dividendos. También dijo que la industria debería cambiar las estrategias de compensación ejecutiva para priorizar el desarrollo de medicamentos.

Muchos fabricantes de medicamentos esperan ahorrar miles de millones con la reforma tributaria de EE UU, iniciada a fines del año pasado por el Congreso y la Administración de Trump, y antes o poco después de los cambios, varias compañías autorizaron decenas de miles de millones en auto-compras de acciones.

Cinco compañías farmacéuticas estadounidenses: Pfizer, Merck, AbbVie, Amgen y Celgene realizaron auto-compras de acciones por un total de US\$45.000 millones antes o poco después de que los legisladores estadounidenses aprobaran la reforma fiscal, según un informe de abril del senador Cory Booker, demócrata por Nueva York. Con los ahorros de la ley, dijo Booker, las compañías deberían haber reducido los precios de sus medicamentos.

PhRMA respondió en el informe de Booker "escogió [las compañías] incluidas al azar", agregando que esos fabricantes de medicamentos asignaron US\$23.000 millones para inversiones de capital y de investigación en EE UU.

Además de las autocompras, las compañías también han anunciado algunos aumentos en el gasto en I + D, pagos o bonificaciones a los empleados, contribuciones caritativas y algunas inversiones de capital. Amgen, por ejemplo, dio a conocer un plan para construir una planta para producir biológicos de "próxima generación" por US\$165 millones en Rhode Island. Recientemente, AbbVie donó US100 millones para los damnificados por los huracanes en Puerto Rico.

Después de que se aprobara la ley de reforma fiscal, en las teleconferencias y comunicados sobre las ganancias, los ejecutivos de Pfizer, Amgen, Regeneron, AbbVie y muchas otras compañías dijeron que esperan tasas de impuestos más bajas. Los líderes de Allergan, Teva, Novartis y AstraZeneca dijeron que ellos esperan aumentos.

Proyecciones de disminución de tasas de impuestos por la reforma tributaria:

Empresa	Disminución proyectada en puntos porcentuales	Tasa de impuestos proyectada para 2018 (%)
GlaxoSmithKline	1-2	19-20
Sanofi	1,5	22
Gilead Sciences	1,5-3,5	21-23
Roche	3-6,6	Hacia los bajos 20s
Eli Lilly	2,5	18
Pfizer	3	17
Amgen	3-4	14-15
Regeneron	8-12	15-19
AbbVie	9,9	9

Proyecciones de aumentos de tasa de impuestos

Empresa	Aumento proyectado en puntos porcentuales	Tasa de impuestos proyectada, 2018 (%)
Allergan	1,4	14
Pharmaceutical Industries	1,7-3,7	17-19
Novartis	1,9	16
AstraZeneca	2-6	16-20

Reino Unido. Los fabricantes de medicamentos usan una ruta poco ortodoxa para impulsar los biosimilares

(Drugmakers take unorthodox route to boosting biosimilars)

Ver en Boletín FÁRMACOS: Economía y Acceso 21 (3): bajo Genéricos y Biosimilares

Sarah Neville, Global Pharmaceuticals Editor

Financial Times, 18 de abril de 2018

<https://www.ft.com/content/170e9950-3806-11e8-8b98-2f31af407cc8>

Traducido por Salud y FÁRMACOS

Reino Unido. Pfizer gana la apelación a la multa de 84 millones de libras en U.K. por haber aumentado el precio en más de 2.600% (Pfizer wins appeal of £84M fine in U.K. over 2,600% price hike) Ver en Boletín FÁRMACOS: Economía y Acceso 21 (3): bajo Precios

Eric Sagonowsky |

FiercePharma, 8 de junio de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-wins-appeal-ps84m-fine-over-u-k-epilepsy-drug-price-hike>

Traducido por Salud y Fármacos

Uruguay. El “abuso gigantesco” de la industria farmacéutica
Ver en Boletín FÁrmacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo
Acceso e Innovación

Emiliano Zecca

Ciento ochenta, 19 de marzo de 2018

http://www.180.com.uy/articulo/73466_el-abuso-gigantesco-de-la-industria-farmaceutica

Conflictos de Interés

Su propia medicina. Los activistas que defienden a los pacientes lideraron la reducción del precio de los medicamentos que salvan vidas. Tendrán que volver a encontrar su voz para resolver la actual crisis de los medicamentos de venta con receta. (*Their Own Medicine. Patient activists were once at the forefront of lowering the cost of life-saving medication. To solve today's prescription drug crisis, they'll have to find their voice again.*) Ver en Boletín FÁrmacos: Economía y Acceso 21 (3): bajo Precios

Fran Quigley

Washington Monthly, abril-junio de 2018

<https://washingtonmonthly.com/magazine/april-may-june-2018/their-own-medicine/>

Traducido por Salud y Fármacos

Políticas para fomentar la transparencia y sombras turbias en Europa: divulgación por parte de las farmacéuticas de pagos a profesionales de la salud en nueve países europeos (*Sunshine policies and murky shadows in Europe: disclosure of pharmaceutical industry payments to health professionals in nine European countries*)

Fabbri A, Santos A, Mezinska S, Mulinari S, Mintzes B.

Int J Health Policy Manag. 2018;7(6):504–509.

doi:10.15171/ijhpm.2018.20

http://www.ijhpm.com/article_3478_42b67f8786717279e5af1c6634471cac.pdf

Traducido por Salud y Fármacos

Las relaciones entre los profesionales de la salud y los fabricantes de productos farmacéuticos pueden influir indebidamente en la práctica clínica. Estas relaciones son el centro de esfuerzos globales de transparencia, incluyendo en Europa. Realizamos un análisis de contenido de las disposiciones de transparencia implementadas hasta febrero de 2017 en nueve países de la Unión Europea (UE) que se relacionan con los pagos a profesionales de la salud. Dos investigadores codificaron todos los datos de forma independiente.

Utilizando un cuestionario semiestructurado diseñado por los autores, recopilamos información de cada política / código de divulgación sobre: las industrias objetivo del estudio, las categorías de profesionales de la salud, el tipo de pagos que se hacen, ubicación, y la búsqueda de los datos divulgados.

Nuestro análisis muestra que a pesar de que se han implementado mejoras importantes en los últimos años, aún existen brechas importantes en los requisitos de divulgación y su implementación. La situación difiere sustancialmente de un país a otro y las diferencias más notables se encuentran entre los

enfoques gubernamentales y auto-regulados, especialmente con respecto a la exhaustividad de los datos divulgados. En muchos países, cada persona aún puede optar, a nivel individual, por no dar la información y los informes están incompletos, y se pueden excluir obsequios frecuentes que son influyentes, como los alimentos y bebidas.

Finalmente, en varios países, los datos solo están disponibles en PDFs separados de cada una de las empresas, por lo que los informes sobre los pagos son difíciles de acceder y analizar. Para superar estas brechas, se deben establecer e implementar estándares mínimos de divulgación de estos datos en toda Europa. Se deben incluir todos los pagos que se hacen a los profesionales de la salud y a las organizaciones, todas las industrias relacionadas con la salud deben estar obligadas a enviar informes, y se debe garantizar que los datos se divulgan en un formato utilizable.

No se informa a los pacientes de los conflictos de intereses de los médicos y la industria: un estudio nuevo (*Patients not told about doctors' big pharma conflicts of interest - new study*)

Henry Bodkin

The Telegraph, 26 de marzo de 2018

<https://www.telegraph.co.uk/news/2018/03/26/patients-not-told-doctors-big-pharma-conflicts-interest-new/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo estudio revela que los hospitales no informan a los pacientes cuando los médicos responsables de elegir sus medicamentos han recibido miles de libras de compañías farmacéuticas.

Una encuesta publicada en el *British Medical Journal* muestra que solo el 6% de las cooperativas de médicos (trusts) del NHS publican en línea información sobre los obsequios y atenciones que reciben de la industria farmacéutica, por lo que es prácticamente imposible que los pacientes determinen si existe un conflicto de intereses.

Pero los médicos pueden recibir pagos por una variedad de razones, tales como dar conferencias o asistir a conferencias y eventos de capacitación, que generalmente se reflejan en pagos de hoteles y restaurantes de lujo.

En 2017, la industria farmacéutica informó haber gastado £116 millones en dicha actividad. (Nota: el 73% para actividades educacionales)

A pesar de las reglas del Consejo Médico General que requieren que los proveedores de atención médica divulguen posibles

conflictos de intereses, la nueva investigación de la Universidad de Oxford descubrió que alrededor de dos tercios de las cooperativas médicas responsables no registran los nombres de los médicos que recibieron servicios de "hospitalidad" (comidas y hoteles).

Los investigadores ahora están pidiendo a Gran Bretaña que adopte una legislación similar a la ley "Sunshine Act" de EE UU, que exige que todos los pagos a los médicos se declaren en una base de datos única.

Su investigación estableció que siete cooperativas de médicos del NHS indicaron que no tenían información o devolvieron los registros sin incluir ningún conflicto de intereses, sin embargo, los datos de ABPI mostraron que los empleados de las organizaciones recibieron pagos por valor de £119.851.

También descubrieron 107 registros de pagos realizados directamente a estas cooperativas, con un promedio de £22.293 por grupo.

"A pesar de que los profesionales de la salud tienen la obligación de revelar los conflictos de intereses, y las organizaciones tienen que registrar estos datos, el sistema actual de registro y el seguimiento de dichas divulgaciones no está funcionando adecuadamente", dijeron.

"La ausencia continua de transparencia en la oficina de conflictos de intereses (COI) en el Reino Unido puede socavar la confianza pública en los profesionales de la salud".

"Una legislación simple y clara y el requisito de divulgar los conflictos de intereses a un organismo central, similar al de EE UU, sería una solución simple y efectiva".

Las respuestas mostraron que la mayoría de los registros de conflictos de intereses estaban "incompletos por diseño", solo 31 de 236 tenían suficiente información para evaluar los conflictos de intereses.

Uno de cada 10 de los registros no contenía los nombres de los destinatarios o de los donantes ni el monto en efectivo.

Mientras tanto, solo 15 - seis por ciento - de las cooperativas médicas incluían en su página web información sobre los regalos que han recibido de la industria.

El registro ABPI, conocido como Disclosure UK, se estableció después de que una investigación del *Telegraph* sobre las prácticas industriales desencadenara cambios no estatutarios en las normas del NHS.

Es hora de que los periodistas informen sobre los conflictos de intereses de sus fuentes de información (*Full disclosure: It's time for health care journalists to report their sources' conflicts of interest*)

Health News Review, abril de 2018

<https://www.healthnewsreview.org/2018/04/full-disclosure-its-time-for-health-care-journalists-to-report-their-sources-conflicts-of-interest/#.WstNo4r7OJs.twitter>

Traducido por Salud y Fármacos

Las revistas médicas requieren que los autores divulguen los conflictos de intereses, una política que se estableció para ayudar a los lectores a evaluar por sí mismos la validez de los datos y las afirmaciones de los autores. Este requisito fue el resultado de una serie de estudios que encontraron que los médicos e investigadores que reciben dinero de fabricantes de medicamentos o dispositivos médicos son más propensos a exagerar los beneficios de los tratamientos y a restar importancia a los efectos secundarios.

No existe una política similar para la transparencia en la prensa. A pesar de la creciente cautela del público entorno a las pruebas y tratamientos inadecuados, y la creciente atención a los incentivos financieros de los médicos, los medios de comunicación no requieren rutinariamente que los periodistas revelen los conflictos de intereses que puedan tener sus fuentes. Este error de no dar información sobre las fuentes de expertos puede resultar engañoso para los lectores, como lo ilustra un artículo reciente en *The New York Times*.

Es hora de que los periodistas y editores obliguen a que se haga este tipo de divulgaciones.

La falta de contexto distorsiona el debate

Gina Kolata escribió el artículo publicado el 26 de marzo por el *New York Times* titulado "Para muchos derrames cerebrales, hay un tratamiento efectivo. ¿Por qué algunos médicos no lo ofrecen?" ("For many strokes, there's an effective treatment. Why aren't some doctors offering it?"). La autora afirma que anualmente cerca de 700.000 pacientes con accidente cerebrovascular "podrían evitar daños" si recibieran el medicamento anticoagulante tPA. No hay ambigüedad en el lenguaje, a pesar de que diez de doce ensayos clínicos no solo no encontraron ningún beneficio para el tPA, sino que revelaron aumentos significativos en la tasa de hemorragias cerebrales, un efecto secundario del tPA. El encuadre general del artículo sugiere que los médicos de urgencias están privando a los pacientes de un medicamento que podría evitar resultados desastrosos, incluyendo la muerte y la parálisis.

Mary Chris Jaklevic describió la semana pasada en este blog (*Health News Review*), las muchas formas en que este mensaje sirve para engañar a los lectores del *Times*. Una distorsión clave se relaciona con la justificación para no tratar con tPA a los pacientes con accidente cerebrovascular. Citando a los médicos que apoyan el uso de tPA, la historia afirma que los escépticos del medicamento obtienen su información de las redes sociales y no de la literatura revisada por pares. Esa idea fue aceptada como válida por cientos de lectores que publicaron comentarios en el sitio web del *Times*, como Paul quien escribió: "La declaración más aterradora en este artículo es que las redes sociales más que las revistas revisadas por pares son las que persuaden a los médicos más jóvenes." Dcbill, de México, escribió: "La próxima vez que vea al médico, le preguntaré si él / ella lee artículos de revistas médicas reales [sic] o confía en los blogs... "

Confundiendo en las mismas fuentes pro-tPA, el *Times* también informó que muchos escépticos del medicamento han confiado o se han dejado dominar por Jerome Hoffman, MD, profesor emérito de medicina de la Universidad de California-Los

Ángeles. Hoffman es conocido en todo el mundo como un experto escrupulosamente independiente en evaluar la validez científica de los estudios médicos, pero el artículo del Times le caracteriza simplemente como orador "carismático" que dio charlas y "vendió cintas informativas que exponen su teoría". (The Times publicó una corrección que indica que contribuyó a las cintas de educación médica continuada para médicos y no las vendió).

¿El mensaje que emerge del Times? Los buenos médicos que leen artículos de revistas médicas revisadas por colegas están molestos con los médicos más jóvenes que leen blogs, escuchan a Hoffman y privan a sus pacientes que sufren un accidente cerebrovascular de un tratamiento beneficioso.

Pero, ese mensaje ¿hubiera sido aceptado de forma tan efectiva y los lectores lo hubieran aceptado tan rápidamente y de forma tan efectiva si hubieran sabido que los expertos que expresaron su apoyo al medicamento tienen conflictos de intereses financieros y profesionales?

Pagos no mencionados de los fabricantes de medicamentos
Según el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, existe un conflicto de intereses "cuando un interés secundario (como la ganancia financiera) puede influir el juicio profesional de un interés primario (como el bienestar de los pacientes o la validez de la investigación). Aunque recibir dinero de un fabricante de medicamentos no necesariamente ocasiona una mala práctica, se sabe que los conflictos de intereses aumentan la probabilidad de sesgo a favor del producto del patrocinador.

Debido a que el Times no informó sobre los intereses profesionales / financieros de los médicos que hablaron firmemente a favor de tPA, explicare aquí algunas cosas:

- Edward C. Jauch, MD recibió honorarios por consultorías y fondos de investigación de los fabricantes de tPA, Genentech y Boehringer Ingelheim.
- Christopher Lewandowski, MD recibió fondos de investigación de Genentech.
- Gregg C. Fonarow, MD, recibió aproximadamente US\$200.000 de varios fabricantes de medicamentos entre 2009 y 2015.

Aunque Fonarow no recibió financiamiento de ninguno de los fabricantes de tPA, Genentech o Boehringer Ingelheim, hay un conflicto interesante pero que se suele pasar por alto en el caso de médicos como él, y que los lectores podrían querer tener en cuenta. Según un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* en 1998, los médicos que apoyaban el uso de cierta clase de medicamentos tenían más probabilidades de tener vínculos financieros con los fabricantes de esos medicamentos (97%) que los médicos que tenían una posición neutral o negativa (37%). Sin embargo, en un giro que no se tiene en cuenta, los médicos que tomaron dinero de cualquier fabricante de medicamentos (incluyendo los competidores) también fueron más propensos a expresar puntos de vista positivos (60%).

Se repite el error

Gina Kolata ha estado informando sobre el tPA desde al menos 1995, y parte de sus informes anteriores, como el que escribió para el Times en 2007, también tenía errores importantes. Este de 2007 citó a especialistas en accidentes cerebrovasculares que

afirmaban que el tPA podía "salvar vidas". El reclamo era inexacto; ningún estudio ha demostrado que el tPA salve vidas, y un ensayo clínico tuvo que suspenderse temprano porque los pacientes con accidente cerebrovascular tratados con tPA tenían más probabilidades de morir que los pacientes que recibieron placebo.

Después de que se le pidiera que respaldara la afirmación de que tPA salva vidas, el Times publicó una corrección: tPA, reconocieron, no se había demostrado que salvara vidas. En esa historia, el Times tampoco divulgó los extensos conflictos financieros de los expertos pro-tPA que citaron.

Desafortunadamente, el Times está lejos de estar solo. HealthNewsReview.org analizó 2.526 historias que han revisado a lo largo de 12 años y encontró que solo la mitad (53%) de las historias se calificaron como "satisfactorias" de acuerdo al criterio: "¿Utiliza la historia fuentes independientes e identifica conflictos de intereses?"

La combinación de la esperanza y la exageración impulsada por dinero puede dar como resultado el uso prolongado y generalizado de tratamientos ineficaces y dañinos. En un artículo sobre la debilidad científica de tPA para el accidente cerebrovascular, Josh Farkas, profesor asistente de Medicina Pulmonar y Cuidados Críticos de la Universidad de Vermont, describe el fenómeno: La medicina sigue estando plagada de estudios que no se pueden replicar. La historia es familiar. Primero, se lanza un estudio muy positivo en una importante revista médica, con mucha pompa. Esto lleva a cambios generalizados en la práctica. Décadas más tarde, queda claro que el estudio fue incorrecto.

Una llamada a la divulgación sistemática

La Declaración de Principios de la Asociación de Periodistas de la Salud llama a los periodistas a "estar atentos a la hora de seleccionar fuentes, a preguntar, sopesar y divulgar los intereses financieros, promocionales, personales o de otro tipo". También insta a los periodistas a: Investigar e informar posibles enlaces entre fuentes de información (estudios o expertos) y aquellos (como los fabricantes) que promueven una nueva idea o terapia.

Muchos periodistas no hacen caso a esta llamada, o no divulgan en absoluto esos intereses o lo hacen de una manera selectiva, posiblemente tendenciosa.

Es interesante que el Times, si bien no mencionó los conflictos de varios expertos que respaldan el tPA, inicialmente incluyó una falsa insinuación de conflicto financiero de Hoffman. En un correo electrónico que me envió, Kolata explicó: "En medicina, los expertos a menudo tienen conflictos y, como periodistas, tenemos que hacer juicios sobre cuándo incluirlos en la lista. He informado conflictos muchas veces cuando parecen especialmente relevantes".

Las historias desequilibradas como esta no sirven a la ciencia, y no sirven a los pacientes. El público necesita saber los conflictos financieros que pueden influir en las noticias de prensa tan urgentemente como los médicos y los investigadores que leen las revistas médicas. Es hora de que los periodistas y los medios populares de todo el mundo establezcan la obligación ética de

los periodistas de informar los conflictos de intereses, cuando existan, de todas nuestras fuentes y expertos.

Addendum: para obtener más información sobre por qué y cómo divulgar los conflictos de intereses, recomendamos nuestro criterio "¿Utiliza la historia fuentes independientes e identifica conflictos de interés?" (Does the story use independent sources and identify conflicts of interest?)

<https://www.healthnewsreview.org/about-us/review-criteria/criterion-6/>

Los autores del libro del texto médico más importante recibieron US\$11 millones de la industria (*Authors of world's most authoritative medical textbook received US\$11 million from pharma industry: Study*)

Newslick Report, 8 de marzo de 2018

<https://www.newslick.in/authors-worlds-most-authoritative-medical-textbook-received-11-million-pharma-industry-study>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo estudio encontró que los autores de algunos de los libros de texto de medicina más reconocidos del mundo no revelaron conflictos de intereses de tipo financiero con la industria farmacéutica y las compañías de dispositivos médicos.

Los investigadores, dirigidos por Brian Piper, neurocientífico de la Escuela de Medicina de la Commonwealth Geisinger en Scranton, Pensilvania, EE UU, analizaron seis de los libros de texto más influyentes para determinar si los autores y editores tenían algún conflicto de intereses de tipo financiero potencialmente significativo (pCOIs) en forma de patentes o compensación de compañías farmacéuticas.

Se encontró que entre 2009 y 2013, los autores recibieron una compensación que ascendió a US\$13,20 millones.

De hecho, los autores de los Principios de Medicina Interna de Harrison (Harrison's Principles of Internal Medicine) - considerado la Biblia para la educación biomédica en todo el mundo - habían recibido la mayor parte (83,9%) de esa compensación en este período, por un monto de US\$11,07 millones.

La compensación más alta pagada a un autor individual fue de US\$869.353.

Los autores / editores de los seis libros de texto, que contenían 772 capítulos en total, poseían colectivamente 677 patentes (y el máximo número de patentes por autor es 23). Una vez más, tres cuartas partes de estas patentes (74,9%) pertenecían a los autores de Harrison's Principles of Internal Medicine.

El estudio publicado también incluye una tabla con ejemplos de los títulos de patentes que tienen los autores y su correspondencia con los títulos de los capítulos que han escrito. El estudio también encontró que las autoras estaban significativamente sub-representadas entre los titulares de las patentes.

Los otros cinco libros de texto médicos que se estudiaron son: *Basic and Clinical Pharmacology* de Katzung y Trevor,

Foundations of Osteopathic Medicine de la American Osteopathic Association
The Science and Practice of Pharmacy de Remington,
Applied Therapeutics de Koda-Kimble y Young's, y
Pharmacology and Therapeutics for Dentistry de Yagiela

Aunque las revistas científicas exigen que se den a conocer los conflictos de intereses, hasta el momento no existe tal requisito en el caso de los libros de texto de medicina.

Pero es importante que en el caso de los libros de texto médicos se haga una revelación completa porque, como dice el estudio, "tienen el potencial de influir en los proveedores de atención médica, ya que no solo se leen durante su educación profesional sino que a menudo tienen un impacto duradero".

Además, "estos pilares educativos incluyen recomendaciones para tratamientos. Igualmente la forma de definir una enfermedad podría tener un impacto sustancial en la frecuencia con que se ofrece el tratamiento apropiado", dice el estudio.

"Estos hallazgos indican que la transparencia total del posible conflicto de intereses debería convertirse en una práctica estándar entre los autores de materiales educativos biomédicos", concluye el estudio.

En declaraciones a STAT, el investigador principal, Brian Piper, dijo que los investigadores no estaban sorprendidos por los hallazgos, y que ya habían hecho estos estudios antes. En 2015, él y otros estudiaron conflictos similares en los libros de texto de farmacología.

También reconoció que, si bien las concesiones de patentes y la compensación de las compañías médicas no necesariamente prueban que el trabajo tenga sesgos, asumen una gran importancia dado el alcance de la influencia y la gran cantidad de lectores que confían en ellos.

"Tristemente, después de seis años haciendo este tipo de estudios, no nos sorprendieron estos hallazgos", dijo Piper a STAT. "Sin embargo, seguimos sorprendidos de que los editores y los autores de libros de texto médicos no tengan los mismos estándares de transparencia sobre los conflictos de intereses que han sido ampliamente aceptados para ensayos clínicos y otras fuentes primarias".

Australia. **Alarma por los gastos extravagantes de las empresas farmacéuticas y su influencia en los médicos** (*Alarm over drug companies' extravagant spending and influence on doctors*)

Esther Han

The Sydney Morning Herald, 10 de enero de 2018

<https://www.smh.com.au/healthcare/alarm-over-drug-companies-extravagant-spending-and-influence-on-doctors-20180110-h0g692.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Patrocinar "actividades educativas" para médicos es tan lucrativo económicamente que las compañías farmacéuticas están gastando más de Au\$200.000 (1US\$=Au\$27,5) en un solo

evento, lo que genera nuevas llamadas a prohibir el financiamiento de la industria.

Las últimas divulgaciones de patrocinio de Medicines Australia, la cámara de la industria farmacéutica en el país, muestran que la compañía farmacéutica AstraZeneca gastó entre noviembre de 2016 y abril de 2017 la mayor cantidad en un solo evento, Au\$241.000 - seguido por Celgene y Novartis.

En términos de gasto total, en todos los eventos incluidos en el período de medio año, AstraZeneca quedó en segundo lugar después de Roche, que consideró oportuno gastar Au\$877.000 en 64 reuniones, desde simposios con desayuno hasta reuniones del club de revistas.

"El patrocinio es una parte clave de la estrategia de marketing de una empresa, y sabemos que el dinero de la industria puede aumentar la prescripción de medicamentos que tienden a ser más nuevos, por lo que hay menos datos sobre su seguridad y son más costosos", dijo Alice Fabbri, de la Universidad de Sydney, que estudia la influencia de las corporaciones.

"Las farmacéuticas son multinacionales con fines de lucro, no de beneficencia, y si gastan grandes sumas de dinero, es porque obtienen buenos resultados".

Astra-nómico

El gigante farmacéutico AstraZeneca gastó Au\$240.909, fue el único patrocinador del Simposio de la Fundación del Cáncer de Pulmón del Grupo de Ensayos de Cáncer de Pulmón de Australasia (ALTG) en el Hotel Hilton, en Sydney, en noviembre de 2016.

Número de oncólogos que asistieron al evento 126

Costo del componente de hospitalidad, viajes y alojamiento Au\$131.818

Horas dedicadas a la educación 12

El código de conducta de la industria establece que el patrocinador no debe seleccionar a los oradores, pero Fairfax Media encontró que los oradores invitados internacionales -el profesor Keunchil Park de Corea del Sur y el profesor Glenwood Goss de Canadá- tienen vínculos con AstraZeneca, aceptan sus becas de investigación y desempeñan funciones de asesoramiento.

Tanto AstraZeneca como la Fundación del Pulmón rechazaron las sugerencias de que el gigante farmacéutico tenía algo que decir sobre la selección de oradores, y ambos dijeron que un comité organizador eligió de forma independiente a los oradores, los asistentes y el contenido educativo.

Ninguno de los dos profesores respondió a una solicitud de comentario.

El Dr. Fabbri dijo que incluso cuando un comité independiente tomaba las decisiones finales, en tales situaciones, era probable que el patrocinador aún pudiera ejercer una "sutil" influencia".

"El problema es que con los fondos de la industria, hay un entendimiento implícito de que en el futuro no se ofrecerán fondos adicionales si el evento no presenta temas de interés para la empresa o los oradores no son favorables a los productos de la empresa", dijo el Dr. Fabbri.

"Un análisis reciente ha demostrado que incluso una sola comida patrocinada, por un valor de Au\$20, se asocia con una mayor prescripción del medicamento que se promueve".

Los nuevos datos muestran que 33 compañías farmacéuticas desembolsaron Au\$8,6 millones para 1302 eventos atendidos por 231.000 profesionales de la salud, incluyendo estudiantes y enfermeras, en el período de seis meses.

El Simposio sobre Cáncer de Pulmón fue el evento más costoso. Por el contrario, los siguientes tres eventos más costosos, cada uno con un presupuesto de Au\$100.000, ofrecieron un promedio de 30 horas de contenido educativo durante cuatro días a aproximadamente 960 asistentes.

The Lung Foundation dijo que estaba al tanto de la preocupación sobre el riesgo de influencia indebida, pero insistió en que la financiación de la industria era necesaria porque el cáncer de pulmón era la principal causa de muerte por cáncer, pero el financiamiento de la investigación era desproporcionadamente bajo.

"Esta es la única reunión nacional de investigación sobre el cáncer de pulmón de este tipo y es crucial para facilitar la investigación del cáncer de pulmón, desarrollar colaboraciones de investigación clínica más sólidas y diseñar nuevos estudios que finalmente proporcionen una mejor atención del cáncer de pulmón en Australia", dijo la profesora Christine Jenkins y la presidenta de la fundación.

El profesor asociado Nick Pavlakis, presidente de ALTG, agregó: "La importancia de atraer fondos para la investigación y contribuciones de entidades comerciales y no comerciales interesadas asegura una línea de vida sostenible para la investigación del cáncer de pulmón".

El Dr. Fabbri dijo que una opción era que la industria colocara fondos en un fideicomiso ciego que podría ser controlado por un grupo independiente. "El objetivo final es prohibir el financiamiento de la industria, pero hay algunos pasos que se pueden tomar mientras tanto", dijo.

Una base de datos separada muestra que 20 compañías proporcionaron 145 patrocinios por valor de más de As\$200.000 cada uno entre octubre de 2011 y septiembre de 2015.

En el exterior, AstraZeneca pagó US\$5,5 millones en 2016 para liquidar los cargos por pago de sobornos y entrega de obsequios, viajes y dinero en efectivo a funcionarios de salud de China y Rusia.

En 2010, la compañía pagó US\$520 millones en multas por comercializar ilegalmente y manipular a médicos estadounidenses con dinero en efectivo y viajes de lujo con el fin de aumentar las ventas de medicamentos antipsicóticos.

Y en 2003, pagó US\$355 millones por defraudar al sistema de Medicare de EE UU con un marketing de un medicamento para el cáncer que incluía mordidas para médicos.

España. Las asociaciones de pacientes recibieron casi seis millones de euros de la industria farmacéutica en 2016

María Álvarez de Vayo

Civio, 19 de abril de 2018

<https://civio.es/medicamentalia/2018/04/19/las-asociaciones-de-pacientes-recibieron-casi-seis-millones-de-euros-de-la-industria-farmacautica-en-2016/>

Durante 2016, las empresas farmacéuticas destinaron €5,9 millones en concepto de patrocinios, donaciones o servicios a diferentes asociaciones de pacientes del territorio español, según ha podido analizar Civio con datos publicados por cada una de las compañías. Esta cantidad se suma a los pagos destinados a profesionales y sociedades médicas.

En total, más de 390 asociaciones de pacientes recibieron algún pago de este sector (otras no recibieron nada), aunque no todas lo hicieron en cantidades equiparables. Solo el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) recibió €365.000 en 2016. La Coordinadora Estatal de VIH y Sida (CESIDA), por su parte, recaudó €164.000 de las empresas farmacéuticas. La Asociación Apoyo Positivo y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) recibieron cada una más de €150.000. ¿A cambio de qué? En teoría, para apoyo en actividades con objetivos comunes, aunque, como explica Toni Poveda, gerente de CESIDA, a veces la industria ha intentado influenciar a través de las asociaciones: “Sí, ha habido presiones de alguna empresa farmacéutica, pero hemos considerado que el tipo de colaboración que nos solicitaba no iba de acuerdo con nuestra línea estratégica y nos hemos negado”.

Los intereses de la industria farmacéutica y las asociaciones de pacientes convergen cuando ambos solicitan la disponibilidad del mayor número de medicamentos posible. Sin embargo, los límites de la colaboración no siempre están claros: “Existe una relación que no es buena. Da la impresión de que la industria utiliza a las asociaciones para generar presión a favor de sus productos”, opina Fernando Lamata, exconsejero de Sanidad del Gobierno de Castilla-La Mancha.

De los datos que publican las empresas farmacéuticas en sus páginas web -las asociaciones de pacientes no hacen pública esta información-, sabemos que, por ejemplo, la GEPAC recibió €30.000 por el patrocinio de un evento en el Día Mundial de Cáncer de Próstata o que la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Alzheimer y otras demencias (CEAFA) recaudó €50.100 euros de la empresa Lilly para crear un Censo de las personas con Alzheimer y otras demencias en España.

El Código de Buenas Prácticas de Farmaindustria establece los parámetros de transparencia de las farmacéuticas en sus relaciones tanto con los profesionales médicos y sociedades médicas como con las asociaciones de pacientes. En él se explica que este tipo de colaboraciones con asociaciones de pacientes “se documentará por escrito, debiendo describir al menos: las actividades a llevar a cabo, nivel y fuentes de

financiación, el propósito de dicha financiación, apoyos indirectos relevantes y cualquier otro tipo de colaboración no financiera que resulte relevante”.

En el limbo ético

De las asociaciones que más dinero reciben, solo FEDER ha publicado un código ético propio que delimita sus colaboraciones con la industria; “FEDER rehusará cualquier donación que se realice desde la Industria y que tenga como objetivo que se agilice o favorezca desde la organización el acceso o implementación de un tratamiento concreto”. Ni CESIDA ni la GEPAC, por ejemplo, han publicado un documento similar que establezca las líneas rojas. “Cuando nos sentamos con un laboratorio, ellos ya saben que nuestro ideario es el de defender nuestros intereses y somos nosotros los que tenemos la sartén por el mango. No podemos recibir dinero si está condicionado por políticas de empresas”, explica Poveda.

Estos pagos están dirigidos a asociaciones de pacientes que, de forma potencial, podrían ser consumidores de los medicamentos que la industria comercializa. La farmacéutica Gilead, por ejemplo, realizó pagos a 30 asociaciones de pacientes, 19 de ellas relacionadas con el apoyo a grupos con VIH y SIDA. Esta empresa tiene 11 fármacos a nivel internacional relacionados con la enfermedad, algunos de ellos son medicamentos que aún no están comercializados en España. Truvada, por ejemplo, no está autorizado como tratamiento preventivo para evitar el contagio, cosa que sí pasa en otros países.

CESIDA, que también recibe dinero de la farmacéutica Gilead, ha solicitado de forma pública al Gobierno que este tipo de medicamento se recete lo antes posible como preventivo. El gerente de la asociación explica que no existe relación y que no solo promocionaron Truvada, “también pensamos que era nuestra responsabilidad solicitar que se abaratase el precio”. El exconsejero de Sanidad del Gobierno de Castilla-La Mancha cree que la posición de CESIDA no es la común: “Las empresas farmacéuticas buscan influir en las administraciones, generando la demanda para sus productos y presionando para que se autoricen precios altos y se conceda financiación pública. Muy pocas veces las asociaciones critican los precios injustificados de los medicamentos”.

En noviembre de 2017, el Ministerio de Sanidad y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes firmaron un convenio de colaboración con el que las asociaciones obtienen un rol más activo en la toma de decisiones del Sistema Nacional de Salud (SNS). La directora de la Plataforma, María Gálvez, explica la importancia del acuerdo: “Para nosotros supone un punto de inflexión porque reconoce la necesidad de incorporar a los pacientes en todo lo que tiene que ver con la sanidad”. Con el incremento de participación, hay voces que creen que los intereses de la industria pueden filtrarse en el sistema sanitario. Lamata opina que “la independencia económica de las asociaciones sería fundamental para garantizar que sus opiniones no estén mediadas por la presión de sus financiadores. Si no, correrían el riesgo de ser utilizadas como agentes comerciales de la industria dentro de los órganos de toma de decisión de la administración, que deben representar los intereses de toda la sociedad.”

Janssen destina casi un millón de euros a asociaciones de pacientes

La farmacéutica Janssen-Cilag se encuentra la primera en el ranking de inversión con €960.000 repartidos entre asociaciones relacionadas con sus líneas de actuación. Destinó durante 2016 más de €200.000 a asociaciones de pacientes relacionadas con el VIH y SIDA (entre ellas CESIDA). Otra partida importante fue para asociaciones de pacientes con cáncer; solo la GEPAC y a la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia se llevaron más de €130.000. En asociaciones relacionadas con enfermedades mentales como la Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental (FEAFES), Janssen invirtió €60.000.

Muchas de estas asociaciones tienen cierta dependencia de la industria farmacéutica para llevar a cabo sus proyectos. Un 28% de los ingresos por actividad de CESIDA llegaron de la industria; en 2017, Poveda asegura que la financiación de entidades privadas -en su mayoría farmacéuticas- supuso un 26% aproximadamente. De la misma forma, un 20% de los ingresos de Esclerosis Múltiple España (EME) proviene de la industria, según el análisis de Civio. Aunque esta situación no solo se da en España: un estudio publicado en 2016 en la revista *The New England Journal of Medicine* demostró que el 19% de 104 asociaciones de pacientes estadounidenses declaró recibir donaciones de la industria por un valor mayor al 10% de su ingreso anual.

Gálvez, de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, habla de la importancia de la transparencia en las cuentas y reconoce que, en la Plataforma, un 85% de los ingresos actuales procede de la industria: “Creo que cuanto más claros seamos, muchísimo mejor. Lo importante es que haya transparencia, que se entienda qué tipo de relación existe, y que se sepa que esta va destinada a mejorar la vida de los pacientes”.

No hemos podido conocer la dependencia del resto de las asociaciones de pacientes que más ingresan de las farmacéuticas. Ninguna, excepto CESIDA y EME, publica en sus páginas web sus informes de cuentas o auditorías. Además, ni GEPAC ni FEDER han accedido a hablar para el reportaje. “Como es natural, es más difícil que surjan opiniones críticas hacia la industria desde las asociaciones si la viabilidad económica de una asociación depende de aquella”, sentencia Lamata.

Las farmacéuticas estadounidenses invierten más en asociaciones de pacientes que en cabildeo. Una investigación de Kaiser Health News desveló que 14 compañías farmacéuticas de EE UU invirtieron en asociaciones de pacientes un total de US\$116 millones durante 2015. La cifra que estas mismas compañías destinaron a acciones de cabildeo se quedó en un poco más de la mitad: US\$63 millones.

Nota: en el enlace que aparece en el encabezado, podrá encontrar la lista de donaciones por empresa farmacéutica, y las asociaciones de pacientes que han recibido estas contribuciones.

Publicidad y Promoción

Denuncia de la Asociación Agentes de Propaganda Médica contra publicidad del medicamento

José Charreau, Secretario Acción social

AAPM, 4 de junio de 2108

<https://mail.google.com/mail/u/1/#inbox/163cf2df9a4c8d62>

La Asociación de Agentes de Propaganda Médica (AAPM) presentó una denuncia a la ANMAT por las irresponsables y peligrosas publicidades de medicamentos de venta libre que proliferan en los programas de televisión, como acontece con el antigripal NEX, y los calmantes Ibupirac y Actron, entre otros.

Tal como nos tiene acostumbrado en todas las temporadas invernales, el polifacético Marley reaparece promocionando el consumo de Next con una liviandad peligrosa, sin informar de sus efectos adversos colaterales y prometiendo una cura milagrosa contra la gripe en apenas media hora.

También como en años precedentes, la Asociación de Agentes de Propaganda Médica (AAPM) reiteró su denuncia ante la ANMAT para que haga cumplir la resolución 20/2005 del propio organismo, sobre la publicidad de medicamentos de venta libre.

La publicidad de Marley podría ser divertida si promocionara un chocolate. Pero promociona el antigripal Next, disfrazándose en esta ocasión de guarda de subterráneo.

El aviso audiovisual de Next evita mencionar que la combinación de paracetamol, cafeína y fenilefrina de su fórmula es potencialmente peligrosa.

Por lo tanto requiere de precaución y suficientes advertencias antes de ser ingerido, una recomendación alejada de la glamorosa publicidad que transmite el spot protagonizado por Marley.

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de EE UU el 2 de marzo de 2011 emitió una alerta de seguridad acerca de medicamentos para la tos, el resfriado y las alergias que contengan clorhidrato de fenilefrina en combinación con otros fármacos.

El aviso televisivo de Next incumple con estas advertencias y en consecuencia es violatorio de la resolución 20/2005 y de la disposición 4980/05 dictadas por la ANMAT para regular la publicidad de medicamentos de venta libre.

Para el laboratorio genoma (publicidad con Marley) evidentemente recetar un medicamento de venta libre es como un juego y, sin duda, es muy convocante para el espectador, pero la información científica y las contraindicaciones de un peligroso medicamento como Next -cuando se comenten abusos- brillan por su ausencia en el spot publicitario, afirmó la AAPM en su denuncia ante la ANMAT.

El catálogo de los supuestos efectos milagrosos de un medicamento es amplio para los espectadores: se puede aliviar el dolor de espalda en cuestión de horas, se puede curar en minutos un resfriado, se puede acabar con los dolores articulares en un santiamén, se puede evitar la acidez de estómago y se puede energizar con pastillas solubles a las madres que deben atender a sus hijos y además trabajar.

Todo esto y más promete el aluvión de publicidad de medicamentos que se sucede por la televisión argentina. Publicidades engañosas sin sustento científico. Y peligrosas cuando la automedicación conduce al abuso.

Gracias a la publicidad de Voltarén Emulgen de Glaxo ahora sabemos que una mujer que tenía un dolor de espaldas a la mañana, al mediodía puede manipular la raqueta de tenis con más potencia que Juan Martín del Potro.

Y el Ibupirac en cápsulas le permite al ex futbolista Gabriel Batistuta levantar en el aire a un amigo de 130 kilos, pese a que horas antes sufría un dolor de cintura.

Y al matrimonio que le taladra la cabeza el ruido de la obra en construcción del vecino, Bayer le recomienda que tome un Actron.

Y Adrian Suar, un empresario, actor y productor periodístico de éxitos cinematográficos que convocan multitudes, también consiguió un ingreso extra promocionando Tafirol.

Son algunos ejemplos de avisos mentirosos y grotescos. Y sería patético si no fuese que "hablamos de medicamentos que se promocionan en una sintonía similar a los detergentes, los polvos limpiadores, los champús y los desodorantes de ambiente", completó la AAPM.

Los anuncios por TV de medicamentos de prescripción 'hacen más daño que bien' (*TV commercials for prescription drugs 'doing more harm than good'*)

David Lazarus

Los Angeles Times, 10 de abril de 2018

<http://www.latimes.com/business/lazarus/la-fi-lazarus-direct-to-consumer-drug-ads-20180410-story.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Hay pocos ejemplos más descarados de prácticas de atención médica que colocan a las ganancias de la industria por encima de los intereses del paciente que vender medicamentos de venta con receta a través de alegres comerciales de televisión de 60 segundos.

Es una receta tan infalible para la desinformación y la manipulación que casi todos los países desarrollados prohíben la práctica. Solo EE UU y Nueva Zelanda dicen que está bien.

Sin embargo, un nuevo estudio revela que las autoridades de EE UU adoptan un enfoque tan laxo respecto de los llamados anuncios dirigidos al consumidor que muchos de ellos infringen las pautas federales y, como era de esperar, la calidad de la información presentada es alarmantemente baja.

"Los anuncios no suelen representar el mejor tratamiento o medicamento disponible", dijo Joseph Ross, profesor asociado de medicina y salud pública de la Universidad de Yale e investigador principal del estudio. "Están vendiendo productos".

La preocupación, me dijo, "es que estos anuncios están haciendo más daño que bien".

No espere cambios. La FDA, que bajo el presidente Trump está revertiendo las regulaciones gubernamentales, está considerando aún más margen para que las compañías farmacéuticas promuevan medicamentos que requieren receta.

"Está permitido porque se hace una interpretación amplia de los derechos de libertad de expresión", dijo Ross. "La pregunta es si esta información es precisa y útil, o si estas compañías están gritando 'fuego' en una sala de cine abarrotada".

Casi todo el mundo desarrollado, incluyendo la Organización Mundial de la Salud, dice que es lo último.

El principal problema, dicen, es que se trata de problemas médicos complicados, y simplemente no se puede comunicar todo lo que un paciente necesita saber para tomar una decisión informada en menos de un minuto.

Como resultado, según el estudio de Yale, "la información provista es poco fiable y potencialmente engañosa".

La industria farmacéutica, huelga decirlo, ve las cosas de manera diferente. Se presenta como un amigo para los pacientes, esforzándose ante todo para sanar a los enfermos y salvaguardar al público.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, la cámara de la industria farmacéutica, dice que los anuncios dirigidos al consumidor están "diseñados para proporcionar información científicamente precisa a los pacientes para que estén mejor informados sobre sus opciones de atención médica y tratamiento".

Dice que dicho marketing "alienta a los pacientes a visitar a sus médicos para tener conversaciones importantes sobre la salud que de otro modo no se darían".

Sí, por supuesto, poner primero a los pacientes, eso es lo que trata de conseguir la industria farmacéutica.

O puede ponerse del lado de los médicos que están atendiendo a los pacientes, que dicen que los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor son peligrosos.

La Asociación Médica Americana pidió la prohibición de tales anuncios en 2015, argumentando que los miles de millones de dólares que las compañías farmacéuticas gastan en mercadotecnia aumentan los precios e "inflan la demanda de medicamentos nuevos y más costosos, incluso cuando estos medicamentos pueden no ser apropiados".

El estudio de Yale analizó casi 100 anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor que se emitieron en EE UU entre enero de 2015 y julio de 2016. Los investigadores encontraron que

aproximadamente tres cuartas partes de los anuncios eran para afecciones crónicas como la artritis y la diabetes, el tipo de enfermedades que garantizan el negocio.

También encontraron que, a juzgar por los personajes principales de los anuncios, la mayoría se dirigen a mujeres jóvenes o de mediana edad.

Según los investigadores: "Ninguno de los anuncios contenía información cuantitativa sobre los riesgos o efectos secundarios", lo que significa que los espectadores no llegaron a conocer todos los peligros potenciales de un medicamento.

No menos preocupante, "el 13% de los anuncios de medicamentos para la diabetes sugerían usos no aprobados para la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial".

Esto es significativo. Según las normas actuales de la FDA, los medicamentos recetados solo se pueden comercializar para fines aprobados, como una píldora para la diabetes que ayuda a controlar el azúcar en la sangre. Los beneficios no verificados, es decir, los usos no aprobados, no pueden promoverse.

Sin embargo, Ross dijo que su equipo vio anuncios de medicamentos para la diabetes tipo 2 que venían a decir: "Este medicamento no está indicado para perder peso, sin embargo, hemos descubierto que algunos pacientes pierden peso".

"Los abogados dicen que esto no promueve explícitamente un uso no aprobado", me dijo, "pero Ud. también podría decir que sí".

Por supuesto que lo hace. La diabetes tipo 2 es más común entre las personas obesas y con sobrepeso. ¡Como si no tuviera más interés que un comercial de televisión diga que una píldora podría ayudar a bajar kilos!

Stephanie Caccomo, una portavoz de la FDA, se negó a comentar sobre el estudio de Yale.

Dijo que la agencia está considerando flexibilizar sus reglas sobre el uso de medicamentos para usos no aprobados "como parte de nuestros esfuerzos continuos por proteger y promover mejor la salud pública a la luz de los desarrollos científicos en curso y las consideraciones de la 1ª Enmienda" (libertad de expresión).

Las compañías farmacéuticas gastaron más de US\$6.000 millones el año pasado en publicidad directa al consumidor, según la firma de consultoría Kantar Media. En 2016, el año más reciente para el que hay estadísticas disponibles, se emitieron más de 770.000 anuncios de este tipo. Esto representa el enorme incremento de 65% desde 2012.

Le pregunté a PhRMA, la representante de la industria, si tenía alguna reacción al estudio de Yale que encontró que los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor pueden ser engañosos y potencialmente violar las reglas federales.

Priscilla VanderVeer, una portavoz, respondió citando un estudio de 2003, financiado en parte por compañías farmacéuticas, que no encontró "que en general, los anuncios de

medicamentos dirigidos a los consumidores no causaron ningún efecto adverso".

También citó una encuesta de 2012 realizada por una revista de bienestar que concluye que los anuncios de medicamentos hacen que muchos consumidores se sientan "más involucrados con su atención médica".

No es exactamente una refutación de los hallazgos de Yale, pero está bien.

La senadora Claire McCaskill (D-Mo.) el mes pasado volvió a presentar un proyecto de ley para eliminar la desgravación fiscal que las compañías farmacéuticas obtienen por sus miles de millones de dólares en gastos de mercadotecnia, una legislación a la que los legisladores republicanos se han opuesto sistemáticamente.

Aunque a todas las empresas se les permite desgravar "gastos ordinarios y necesarios", incluyendo los de marketing, los críticos dicen que no hay nada ordinario y necesario sobre los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor. Ni siquiera fueron un factor que la industria tuviera en cuenta hasta 1997, año en el que la FDA relajó sus pautas publicitarias.

En un informe reciente, la Academia Nacional de Ciencias dijo que las compañías farmacéuticas "gastan mucho más en marketing y administración que en investigación y desarrollo".

Pidió al Congreso que "rechace la publicidad directa al consumidor de medicamentos de prescripción como un gasto comercial desgravable de impuestos" para reenfocar las prioridades de los fabricantes.

Según una encuesta de 2016, la mayoría de los estadounidenses cree que los medicamentos recetados no deberían publicitarse en la televisión.

¿Dónde nos pone eso?

Por un lado, los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor son rechazados por médicos, académicos, autoridades sanitarias mundiales, casi todos los demás países desarrollados y la mayoría de los estadounidenses.

Por otro lado, están respaldados por compañías farmacéuticas multimillonarias.

Así que supongo que estamos atrapados por ellas.

Análisis actualizado de los anuncios televisivos de medicamentos de venta con receta dirigidos al consumidor

(An updated analysis of direct-to-consumer television advertisements for prescription drugs)

Applequist J, Ball JG.

Ann Fam Med, mayo-junio/May/June 2018;16(3): 211-216

<http://www.annfammed.org/content/16/3/211>

Traducido por Salud y Fármacos

Objetivo: En 2015, la Asociación Médica Estadounidense pidió la prohibición de la publicidad dirigida al consumidor (DTCA)

para los medicamentos de venta con receta. Sin embargo, la industria farmacéutica ahora gasta más que nunca en anuncios publicitarios, y los costos nacionales de atención a la salud dependen en gran medida del gasto en medicamentos. Una evaluación de estos anuncios es fundamental, ya que pueden afectar la frecuencia con que los pacientes preguntan a sus médicos sobre los medicamentos.

Métodos: Se realizó un análisis de contenido de los anuncios dirigidos al consumidor durante los horarios de mayor audiencia en las 4 principales redes de televisión por cable. El contenido del anuncio (n = 61) se codificó según las afirmaciones basadas en los hechos, los recursos que se usaron, la representación de los medicamentos y las características del estilo de vida que se muestran.

Resultados: Encontramos una disminución sustancial en el porcentaje de anuncios que transmiten información sobre las condiciones que se querían estudiar tales como los factores de riesgo (16%) y la prevalencia (16%). Se seguía poniendo énfasis en mensajes emocionales positivos (94%); sin embargo, hubo una disminución en el uso de mensajes emocionales negativos (51%), lo que apunta a una imagen general más positiva de la experiencia de un paciente con un medicamento. Los estilos de vida representados en la muestra mostraron en gran medida cómo los productos pueden permitir más actividades recreativas (69%), y menos anuncios (7%) presentaron alternativas al uso del producto.

Conclusiones: La publicidad dirigida al consumidor continuó promoviendo los medicamentos de venta con receta por encima de la educación de la población. Es probable que la mejora en el valor educativo de la DTCA requiera una acción reguladora en lugar de depender de la autorregulación de la industria farmacéutica.

Allergan aprovecha la influencia de #WeAllGrow para promover entre las mujeres Latinas su tratamiento CoolSculpting para modelar su cuerpo (*Allergan taps #WeAllGrow influencers for help steering Latinas to CoolSculpting*)

#WeAllGrow influencers for help steering Latinas to CoolSculpting

Carly Helfand |

Jun 11, 2018 10:01am

<https://www.fiercepharma.com/marketing/allergan-looks-for-latina-insights-survey-discussion-fat-fighting-procedures>

Traducido por Salud y Fármacos

Allergan apunta a un nuevo producto para aumentar sus ventas: CoolSculpting su tratamiento para combatir la grasa de las mujeres hispanas.

La farmacéutica de Dublín encuestó a 255 miembros de la red #WeAllGrow que tiene un alto impacto entre las mujeres latinas para descubrir que el 63% estaba considerando la cirugía estética a medida que envejecían. El 94% dijo que tenía problemas para perder peso en ciertas áreas de su cuerpo, y el 52% dijo que combinaría la dieta y el ejercicio con un procedimiento de contorno corporal para lograrlo.

La compañía, junto con #WeAllGrow, también organizó una conversación sobre estética con una especialista en dermatología

y la reconocida entrenadora Gia Fey, cuyos videos de entrenamiento en español la convirtieron en una sensación de YouTube. Mike Jafar, vicepresidente encargado de la imagen del cuerpo de Allergan, moderó la discusión.

"Nuestra colaboración con #WeAllGrow es el primer paso en nuestro deseo de conocer las perspectivas latinas de la belleza y sus actitudes hacia los procedimientos estéticos", dijo en un comunicado, y agregó que las latinas en EE UU gastaron US\$2.490 millones el año pasado en productos de belleza.

Cuando se trata de CoolSculpting, las latinas no son el único grupo que Allergan intenta traer a su redil. A principios de este año, lanzó una campaña multicanal con el patinador artístico Johnny Weir y el golfista Ian Poulter en un intento por llegar a los hombres.

CoolSculpting, que Allergan adquirió con la compra de Zeltiq por US\$2.470 millones el año pasado, ha producido hasta ahora sólidas ventas. Y Allergan las ha necesitado para compensar las bajas ventas de Kybella, otro producto para eliminar las gorduras de las papadas que adquirió en otra compra.

Mientras tanto, la propia empresa se ha comprometido a adelgazar deshaciéndose de la unidad de salud de las mujeres y de la unidad antiinfecciosa, una medida que le permitiría centrarse en la estética y en otros productos que considera "centrales". Aunque los accionistas que no están satisfechos han aprobado sin mucho entusiasmo esta idea, han pedido que se haga un cambio en la dirección de la empresa para que mejore el valor de las acciones.

Nota de los editores de Salud y Fármacos: Esta decisión de Allergan es un ejemplo de cómo las empresas farmacéuticas se gastan sus recursos en productos que no están dirigidos a curar enfermedades sino a cambiar los estilos de vida. Un programa de dieta es lo recomendado para reducir peso. Los medicamentos solo se pueden recomendar cuando el sobrepeso responde a una disfunción del organismo humano y las dietas no funcionan.

Un documento interno de Sanofi, presentado a una corte judicial, demuestra preocupación por el marketing de un medicamento para la esclerosis múltiple (*Sanofi's internal memo after a subpoena illustrates concerns over MS drug marketing*)

Ed Silverman

Statnews, 30 de mayo de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

En enero pasado, Sanofi reveló que un fiscal federal de Boston solicitó a través de una citación documentos sobre el marketing de dos medicamentos para la esclerosis múltiple. Específicamente, los funcionarios federales querían conocer sus relaciones con las organizaciones de pacientes, sus programas de ayuda a los pacientes, y el marketing y ventas de Aubagio y Lemtrada.

En ese momento, Sanofi no dio mucha importancia a la información solicitada por el juez, ya que se había solicitado la misma información a otras muchas farmacéuticas. Y al igual que otras compañías, Sanofi pensó que estaba cooperando con la

investigación. Pero un documento interno de la compañía que un abogado de Sanofi había enviado a los empleados ofrece una perspectiva inusual de los problemas que ahora preocupan a la industria farmacéutica.

El asesor general de Sanofi, Daniel Dovdavany, escribió un memorando el 12 de febrero dando instrucciones a docenas de empleados para reunir y conservar una amplia variedad de documentos y mensajes. En su mayor parte, la memo, que nosotros obtuvimos, contenía instrucciones superficiales, pero también proporcionó algunas pistas sobre a dónde quieren llegar los jueces federales mientras analizan a la industria farmacéutica.

Para empezar, se les dijo a los empleados de Sanofi que buscaran todos los pagos hechos a cualquier organización benéfica de pacientes que proporcione asistencia financiera a los pacientes de Medicare. De nuevo, esta no es una nueva área de estudio para los jueces federales. Las organizaciones caritativas de pacientes han estado bajo un escrutinio creciente porque preocupa que los fabricantes de medicamentos estén utilizando a estas organizaciones para alentar de forma encubierta la prescripción de ciertos medicamentos costosos.

En este caso, una organización benéfica conocida como Patient Access Network Foundation es responsable de los programas de asistencia al paciente de Medicare para los dos medicamentos de Sanofi para la esclerosis múltiple. Esta es la misma organización benéfica, por cierto, que los federales dicen que Pfizer (PFE) utilizó para pagar sobornos a pacientes de Medicare y cubrir sus costos de bolsillo. La semana pasada, Pfizer acordó pagar casi US\$24 millones para resolver las acusaciones.

"Lo que sucede es que estas organizaciones benéficas están financiadas por compañías farmacéuticas y se establecen para alentar a los pacientes a usar medicamentos caros de marca", dijo la Dra. Adriane Fugh-Berman, profesora de farmacología de la Universidad de Georgetown en Washington D.C. que dirige PharmedOut, un proyecto que examina la influencia que las farmacéuticas tienen sobre la práctica de la medicina. "Lo hacen para evitar una ley que prohíbe el uso de cupones y bonos para pacientes de Medicare. Es una forma de estafar al gobierno".

Una vocera de Sanofi nos escribió para decirnos que la compañía "hace donaciones a organizaciones sin fines de lucro de buena fe para ayudar a los pacientes de Medicare que consumen nuestros productos. Sanofi se compromete a que sus relaciones con las organizaciones sin fines de lucro sean legales y ha establecido controles diseñados para garantizar que las donaciones a estas estén de acuerdo a la legislación federal".

Debemos tener en cuenta que no hay ninguna indicación de que Patient Access Network Foundation haya hecho algo incorrecto. Una portavoz de la fundación nos escribió: "No podemos comentar ninguna investigación en curso, pero, por supuesto, estamos preocupados por cualquier cosa que pueda afectar el acceso y la disponibilidad de medicamentos críticos para pacientes gravemente enfermos".

Mientras tanto, a los empleados de Sanofi también se les pidió que encontraran y mantuvieran todos los acuerdos con Lash

Group, una firma consultora, así como informes de enfermería relacionados y otros documentos que informaban sobre los copagos de los pacientes de Medicare que toman los dos medicamentos para la esclerosis múltiple. La firma ofrece varios programas para ayudar a los fabricantes de medicamentos a brindar asistencia educativa y financiera a los pacientes. No hay indicios de que la empresa haya cometido ninguna irregularidad.

Al Grupo Lash, se le puso un juicio recientemente. Se lo acusó de trabajar con Bayer y Amgen, y contratar enfermeras para promover ilegalmente medicinas a los médicos. Le pedimos a un portavoz de AmerisourceBergen (ABC), el mayorista farmacéutico propietario de Lash Group, que comentara sobre su trabajo para Sanofi, pero aún no hemos recibido una respuesta.

Finalmente, se les dijo a los empleados de Sanofi que recogieran todos los documentos relacionados con "la remuneración, incluyendo regalos, gastos de viaje, comidas, honorarios, salarios, pagos, créditos, descuentos o condonaciones y todos los documentos relacionados con acuerdos de consultoría, acuerdos de marketing u otros acuerdos de servicio" a 20 neurólogos de todo el país.

La portavoz de Sanofi no explicó por qué se seleccionaron estos médicos en particular, aunque un control al azar de la base de datos de Open Payments, que administra los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, ofrece algunas posibles explicaciones. En los últimos años todos han recibido sumas considerables de Sanofi y su unidad de Genzyme por diversos servicios.

Por ejemplo, según la base de datos, entre 2013 y 2016 a un neurólogo de San Antonio se le pagó alrededor de US\$630.000 por dar conferencias, por consultorías, viajes y comidas. A otro neurólogo de Dallas le pagaron casi US\$550.000 durante el mismo período por las mismas actividades. A un neurólogo de Los Ángeles se le pagó aproximadamente US\$630.000, mientras que otro de Milwaukee recibió unos US\$594.000.

Y si se preguntaba por qué los empleados de Sanofi tendrían que recopilar información sobre la condonación de la deuda de los médicos, considere un programa llamado Retro PAP, que es una especie de programa de asistencia financiera para médicos. En pocas palabras, el fabricante de medicamentos trabaja con médicos que podrían obtener beneficios financieros cuando compran por primera vez uno de sus medicamentos.

Un médico que utiliza el enfoque de "comprar y facturar", es decir que paga por adelantado un medicamento y espera el reembolso del seguro, puede recibir un crédito de Sanofi si el reembolso no se materializa. Sanofi ofrece esto a los médicos que usan su propio sistema para verificar los beneficios. Al hacerlo, explicó una fuente, Sanofi atrae a los médicos para que receten sus medicamentos, sin riesgo para el médico. El resultado: los ingresos de Sanofi se incrementan, incluso si se condona un porcentaje de la "deuda" de un porcentaje de pacientes.

La portavoz de Sanofi declinó hacer comentarios cuando se le preguntó sobre el programa.

Derecho

Litigación y Multas

Demanda alega que la vacuna del herpes zoster Zostavax, que se usa frecuentemente, causó pérdida permanente de la vista (*Lawsuit alleges widely-used shingles vaccine caused permanent loss of eyesight*) Ver en **Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 21(3), bajo Precauciones**
[Potts Law Firm](#)

PRNewswire, 1 de mayo de 2018

<https://www.prnewswire.com/news-releases/lawsuit-alleges-widely-used-shingles-vaccine-caused-permanent-loss-of-eyesight-300640299.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Argentina. Procesaron a directivos de un laboratorio por sobornar a médicos del PAMI

Nación y Salud, 31 de diciembre de 2017

<http://www.nacionysalud.com/node/9928>

La justicia descubrió que cinco ejecutivos de un laboratorio de especialidades médicas pagaban coimas, dádivas, incentivos, también denominados en la jerga médica como “Ana-Ana”, a tres médicos que trabajaban en un hospital que depende de la obra social de los jubilados, a cambio de que éstos recetan a sus pacientes cautivos fármacos elaborados por esa empresa. Días antes de las celebraciones de Nochebuena y Fin de Año, el juez Federal Sergio Ramos dispuso el procesamiento –sin prisión preventiva- de Daniel Binder, Carlos Alberto Arredondo, Luis César Forte, Guillermo Enrique Yañez y Clara Catalina Gaivironsky, todos ellos integrantes del directorio del Laboratorio Finadiet SACYFI. También trabó embargos a sus bienes por el monto de 150.000 pesos a cada uno. El delito que les imputó fue el de tráfico de influencias, figura penal que había sido solicitada por Javier Arzubi Calvo, a cargo de la UFI-PAMI, y Jorge Di Lello, titular de la Fiscalía Federal N°1.

En el mundo de la medicina la “Ana-Ana” es una denominación que se nombra en voz baja. Es una palabra profana. “Ana-Ana” no remite al nombre de una mujer, o dos, en este caso. Para recuperar el origen de ese vocabulario hay que retroceder en el tiempo y remitirnos al término farmacológico latino “aa”, que anotaba el boticario cuando un galeno le encargaba una determinada solución integrada por dos compuestos y que debían mezclarse en la misma proporción, mitad y mitad. Mucho más acá en el tiempo, y lunfardo por medio, las dos letras degeneraron en “Ana-Ana”. Es decir “una parte para vos y otra para mí”. O “50 y 50”, o “Mita y mita”.

“Ana-Ana”, por ejemplo, se llama a los “incentivos”, por utilizar una palabra elegante, que reciben algunos médicos por parte de ciertos visitantes médicos, o agentes de propaganda médica (APM), tal su nombre oficial, que trabajan bajo las órdenes de reputados laboratorios medicinales, a cambio de que los profesionales de la salud recetan a sus pacientes los fármacos que producen tal o cual laboratorio.

En estos casos a los APM se los denomina “valijeros”, y a los facultativos que recetan a cambio de una dádiva, “lapiceras”.

La “Ana-Ana” puede materializarse de distintas formas, dinero en efectivo, cheques, o cupones de cortesía que engloban desde casas de electrodomésticos a viajes all inclusive a playas paradisíacas bajo el paraguas de “congresos internacionales”.

En la desesperada y sincera carta que dejó escrita antes de suicidarse, el 29 de julio de 2000 con un certero disparo al corazón, el genial cardiólogo René Favaloro llamó “retorno” a esa perversa metodología que usaban en el PAMI, entre otras cosas, para abonar las viejas deudas –o no tanto- que la obra social de los jubilados mantenía con los prestadores, como la prestigiosa Fundación Favaloro.

17 años después de la carta de Favaloro, la “Ana-Ana” entre algunos laboratorios, el PAMI, y los médicos que trabajan en esa obra social sigue más presente que nunca.

La justicia descubrió que cinco ejecutivos de un laboratorio de especialidades médicas pagaban coimas, dádivas, incentivo” o “Ana-Ana”, a tres “lapiceras” que trabajaban en un hospital que depende de la obra social de los jubilados, a cambio de que estos recetan a sus pacientes cautivos fármacos elaborados por esa empresa.

Días antes de las celebraciones de Nochebuena y Fin de Año, el juez Federal Sergio Ramos dispuso el procesamiento –sin prisión preventiva- de Daniel Binder, Carlos Alberto Arredondo, Luis César Forte, Guillermo Enrique Yañez y Clara Catalina Gaivironsky, todos ellos integrantes del directorio del Laboratorio Finadiet SACYFI. También trabó embargos a sus bienes por el monto de 150.000 pesos a cada uno.

El delito que les imputó fue el de tráfico de influencias, figura penal que había sido solicitada por Javier Arzubi Calvo, a cargo de la UFI-PAMI, y Jorge Di Lello, titular de la Fiscalía Federal N°1.

Los integrantes del directorio del laboratorio ubicado en la avenida Hipólito Yrigoyen al 3.700, en Capital Federal, habían librados cheques por casi 100.000 pesos que terminaron en las cuentas personales de los facultativos que trabajaban en el sector Urología del hospital Cesar Milstein –ex Hospital Francés- que depende del PAMI.

Los médicos, también procesados, son Jorge Escalera Sarabia, jefe de residentes de Urología de esa institución y sus colegas Julio Verdinelli y Esteban Damián Trucco.

La profunda investigación de los fiscales y juez puso de relieve, una vez más, la relación espuria entre médicos y laboratorios farmacológicos y la forma en que los profesionales de la salud seleccionan los medicamentos que recetan a sus pacientes, en estos casos, jubilados.

La ley actual obliga a que los galenos suscriban los remedios por el nombre genérico de la droga, y no por el de fantasía. Sin embargo, solo el 30% de los médicos lo realizan, y un 17% incorpora los dos nombres en la prescripción.

El puntapié de la investigación fue la denuncia que ante la UFI-PAMI realizó un joven residente del plantel del Servicio de Urología del ex Hospital Francés.

El especialista observó con muy malos ojos que Escalera Sarabia, su jefe directo, le había enviado al plantel de residentes un mensaje de Whatsapp a través del cual "los instruía para que solo recetasen medicamentos del Laboratorio Finadiet" y que, en caso contrario, "tendrían problemas".

El denunciante, al que llamaremos JL, explicó que en la maniobra también estaban comprometidos los médicos Verdinelli y Trucco, quienes, junto a su jefe, y a cambio de recetar a los pacientes de PAMI los medicamentos Finadiet, "recibían cheques en sus cuentas personales".

Más tarde la justicia reconstruiría la maniobra y descubriría que durante dos años, los directivos de Finadiet firmaron 38 cheques, por un valor total de 94.802 pesos que fueron depositados en las cuentas personales de "Los lapiceras".

"Es un caso emblemático de corrupción en el cual se pudo probar la entrega de dinero a través de cheques que se emitían de la cuenta del laboratorio a las cuentas personales de los médicos", escribió en el pedido de procesamiento el fiscal de la UFI-PAMI.

Para el fiscal Arzubi Calvo, el pago de la "Ana-Ana" a cambio de recetar medicamentos de un determinado laboratorio "es un caso emblemático de corrupción que hay que combatir". El titular de la UFI-PAMI también celebró que el juez Ramos "haya procesado a la totalidad del directorio de la firma y a los médicos de PAMI" y destacó que la investigación "englobó a toda la cadena delictiva, es decir, a quienes cumplían funciones públicas como así también a los privados".

Quizás la importancia mayor de este tipo de pesquisas es que se expuso el lado oscuro de las recetas médicas y se atacó la relación corrupta que existe entre algunos médicos y laboratorios que lucran con la salud de uno de los sectores más vulnerables de la sociedad, los adultos mayores; el otro son los niños.

Hace 17 años, el cardiocirujano más importante de nuestro país escribía en su memorable carta, que redactó después de cansarse de golpear los despachos oficiales para que el PAMI le abone a la Fundación Favaloro lo adeudado: "El proyecto de la Fundación tambalea y empieza a resquebrajarse. Hemos tenido varias reuniones, mis colaboradores más cercanos, algunos de ellos compañeros de lucha desde nuestro recordado Colegio Nacional de La Plata, me aconsejan que para salvar a la Fundación debemos incorporarnos al 'sistema'. Sí al retorno, sí al Ana-Ana".

Eran tiempos donde gobernaba Fernando de la Rúa. Fue un Presidente que no lo escuchó. Favaloro prefirió no transar con el

sistema corrupto. La bala con la que decidió atravesar su corazón aún duele en la memoria. Como también entristece corroborar, otra vez, que Favaloro tenía razón.

Fuente original: analisisdigital.com 31 de diciembre de 2017

Argentina. El 90% de cautelares son por remedios y tratamientos de cobertura obligatoria

María Ester Romero

Perfil, 18 de febrero de 2018

<http://www.perfil.com/cordoba/el-90-de-cautelares-son-por-remedios-y-tratamientos-de-cobertura-obligatoria.phtml>

A lo largo de 2017, la Defensoría Pública Oficial (DPO) a cargo de Mercedes Crespi, patrocinó 25 presentaciones en los Tribunales Federales de Córdoba por prestaciones y medicamentos negados a pacientes, por parte de las obras sociales y empresas de medicina prepaga.

Durante el mismo período, continuaron en análisis otros 53 amparos iniciados años anteriores a pesar de que el concepto de este tipo de reclamo judicial es el de un trámite rápido, al entenderse que están afectados derechos que deben restablecerse a la mayor brevedad.

A su vez, la DPO intervino en forma complementaria en otro tipo de causas, iniciadas con patrocinio de abogados particulares. El año pasado este tipo de expedientes sumaron 56. Pero el dato más llamativo no es solo la cantidad de amparos de salud que pasaron por la Defensoría Oficial para obtener una respuesta de la Justicia; sino que nueve de cada 10 piden se ordene a las obras sociales y prepagas, que cubran prestaciones y medicación que están contempladas en el Programa Médico Obligatorio (PMO); es decir que a lo sumo requerirían un simple trámite administrativo.

Este tipo de reclamos satura las secretarías civiles de los tribunales pero más grave aún, significa la postergada cobertura de drogas o prestaciones elementales para los pacientes. Además, muchos de los amparos tienen como sujetos a personas discapacitadas, con el agravante de que poseen una ley especial que establece la obligatoriedad de coberturas para sus tratamientos, acompañamiento y rehabilitación.

En este marco, se abren una serie de interrogantes. Porque, si el instituto de un recurso de amparo con medida cautelar solo debería utilizarse para casos de enfermedades raras, poco comunes, ¿por qué razón pacientes con cobertura legalmente garantizada deben acudir a la Justicia? ¿Hay una industria del juicio? Si existe, ¿alimentada por quién?

Los números expuestos por la Defensoría quedan fuera de la hipótesis de una industria del juicio porque todos los amparos fueron o son patrocinados por abogados de la Defensa Pública Oficial, quienes no perciben honorarios por cada juicio en particular. Una posible respuesta sería que a las obras sociales y empresas de medicina prepaga les resulta beneficioso, desde una perspectiva económica y financiera, postergar las coberturas. Si a ello se le suma la lentitud para tramitar los amparos en los tribunales y la laxitud en la aplicación de multas cuando - una vez que prosperan medidas cautelares- estas no se cumplen, se

llega a la conclusión de que una prestación que se debió dar apenas fue solicitada, se otorga luego de un año o más, en el mejor de los casos.

Multas devaluadas. La defensora oficial Mercedes Crespi advierte otro aspecto: “Las astreintes (multas) que fija el Código Procesal Civil y Comercial son exiguas y, por lo general, el monto que establecen los jueces no son disuasivos”. A los incumplimientos se aplican sanciones económicas prácticamente insignificantes con relación al costo de las drogas o tratamientos. “La selectividad del sistema penal también funciona en este ámbito –opina Crespi- es un fenómeno interesante porque desde el Poder Judicial se tolera que obras sociales y empresas de medicina incumplan sus órdenes en forma reiterada. Y la Superintendencia de Servicios de Salud tiene gran responsabilidad en este desmadre.”

Denuncias penales sin respuesta. No cumplir una resolución judicial coloca al infractor en una ilegalidad, incumple una orden de un juez. “En los últimos años presentamos al menos cuatro denuncias penales - enfatiza Crespi-, y ninguna prosperó”. Tampoco los fiscales hacen nada para que al prestador que incumple, ya no solo un reclamo administrativo sino una orden judicial, se le aplique una sanción ejemplar. “Si tuviéramos sentencias disuasivas, multas proporcionales al costo de las prestaciones que se retacearon y un sistema penal que actúe cuando se incumplen las órdenes judiciales quizás se desactivaría una gran cantidad de amparos de este tipo”, señala la defensora.

Por pañales, cuidador, silla de ruedas y rehabilitación

Una mujer inició un amparo el año pasado porque su hijo con diagnóstico de “síntomas y signos que involucran la función cognoscitiva y la conciencia, cuadriplejia no especificada, traqueostomía, gastrostomía y traumatismo intracraneal” requiere pañales y un cuidador. La patología que padece lo coloca en riesgo permanente de accidentes, como caída de la cama, de la silla de ruedas, tendencia a autogolpearse por lo que debe ser supervisado de manera constante. El 7 de julio último el juez federal N°3 ordenó a la obra social de serenos de buques (OSSdeB) y a la prepaga OMINT a hacerse cargo de la cobertura requerida, cada una en un 50%. Ante la evolución del cuadro patológico, el amparo se amplió al solicitarse, también rehabilitación, silla de ruedas y transporte.

Una multa de Par300 diarios contra una silla que cuesta Par160 mil

Una afiliada al PAMI inició en agosto de 2016 trámites administrativos ante la obra social para obtener una silla de ruedas motorizada para su hijo de 28 años de edad que sufre, según certificado médico, de “paraplejia flácida osteoporosis, sin fractura patológica, espina bífida”. La mujer presentó el pedido de los médicos que lo asisten pero, al no obtener una respuesta satisfactoria en sede administrativa acudió a la Justicia. Con el correr del tiempo el cuadro de salud se fue agravando. El joven perdió autonomía para deambular y comenzó a requerir asistencia permanente de un tercero, porque no podía propulsar la silla de ruedas por sí mismo. A la vez, eso le provocó aislamiento y estado de ánimo retraído. El amparo sigue su curso en el Juzgado Federal N°3. El juez ordenó a PAMI cubrir la totalidad del costo de la silla de ruedas, pero aún no se hace efectivo el cumplimiento de la orden judicial.

Durante el mes de enero, en feria, la familia del joven volvió a pedir que intimen a la obra social y el juez de turno estableció que PAMI debe pagar por el retraso en cumplir la orden judicial una multa por Par300 diarios. La silla de ruedas motorizada tiene un costo de mercado de Par160.000 mil (1US\$=Par27,4).

Reclamo por un fuero especializado

PERFIL Córdoba también consultó a Viviana Graciela Perracini, directora de la Sala de Derecho a la Salud del Colegio de Abogados de Córdoba. La letrada descartó que exista una “industria del juicio” en esa materia. Sin embargo, remarcó tres aspectos a modificar para detener la catarata de juicios:

La necesidad de una ley federal sanitaria que establezca las normas básicas. Actualmente rigen una multiplicidad de leyes para patologías y también legislaciones provinciales, pero no hay un único plexo normativo.

Autonomía científica del Derecho Sanitario en las universidades. Para que los futuros abogados sean formados en el ramillete de leyes específicas porque, a decir de Perracini “a lo sumo salen conociendo qué es un amparo”.

Un fuero especializado y conciliación previa con información. Esta iniciativa fue planteada por el Colegio de Abogados local al presidente de la Corte Suprema de Justicia de la Nación, Ricardo Lorenzetti, quien –según Perracini– coincidió en la necesidad de jueces especiales para atender las cuestiones vinculadas a la salud humana.

Argentina. Imputaron a Quintana, funcionario del gobierno de Mauricio Macri

eltribuno.com, 8 de junio de 2018

<https://www.eltribuno.com/salta/nota/2018-6-8-11-38-0--imputaron-a-quintana-funcionario-del-gobierno-de-mauricio-macri>

Un fiscal imputó al vicejefe de Gabinete Mario Quintana para que se lo investigue por los delitos de conflicto de capitales luego de que se difundiera que aún mantiene un porcentaje de acciones en Farmacity.

Un fiscal imputó hoy al vicejefe de Gabinete Mario Quintana para que se lo investigue por varios delitos de corrupción, por conflicto de capitales, luego de que se difundiera que su porcentaje de acciones en Farmacity representa el 5 % de los votos lo que le permite el control de la cadena de esas farmacias.

La fiscalía pidió que se requiera a la Oficina Anticorrupción las declaraciones juradas presentadas por Mario Quintana desde el año 2015 a la fecha; e indique si se han formado actuaciones o investigaciones administrativas.

La imputación fue realizada por el fiscal Ramiro González en una denuncia está a cargo del juez Ariel Lijo. “Resulta, prima facie, imputado de los hechos denunciados Mario Quintana, Secretario de Coordinación Interministerial, ex Vicejefe de Gabinete de Ministros. Ello, sin perjuicio que durante el avance de la investigación se proceda a la individualización de otros autores del ilícito.”, dice textual la imputación.

La causa se inició con motivo de la denuncia formulada por el abogado Daniel Igolnikov, contra Mario Quintana, por presuntos actos de "corrupción".

Según la denuncia, Quintana tendría participación en las empresas "Partner SA", poseedora del porcentaje mayoritario de Farmacity, y "Pegasus SA", extremos que el funcionario no habría incluido en su declaración jurada

En la denuncia, el abogado explicó que el 3% de acciones que tiene Quintana, "representa el 53% de los votos, o sea Quintana controla Farmacity", denunció.

EE UU. La pelea en la corte entre Roche y Shire sobre el medicamento para la hemofilia se agranda (Roche, Shire court fight escalates over haemophilia drug)

John Miller

Reuters, 16 de diciembre de 2017

<https://www.reuters.com/article/us-roche-hldg-shire-patent/roche-shire-court-fight-escalates-over-haemophilia-drug-idUSKBN1EA08T>

Traducido por Salud y Fármacos

La solicitud de Shire de una medida cautelar preliminar es parte de un caso en curso en el que sostiene que Roche infringió una patente clave para desarrollar Hemlibra, aprobada en noviembre por la FDA.

La disputa de patentes en la corte de Delaware destaca el potencial de Hemlibra para quitarle beneficios a Shire, y algunos analistas estiman que las ventas de Roche por el medicamento, que ronda en los US\$450.000 anuales, alcanzará los US\$5.000 millones en ventas anuales al utilizar medicamentos antiguos para una enfermedad genética que impide que la sangre de quienes la padecen coagule correctamente.

En un comunicado de prensa de fines de la semana pasada, Shire dijo que esperaba que un juez dictaminara el año próximo.

"Hasta que se tome una decisión sobre la moción de la medida cautelar preliminar, prevista para el verano de 2018, no tendrá impacto en el paciente", dijo Shire en un comunicado.

"Shire ha propuesto proactivamente una cláusula de exclusión para facilitar el acceso a los pacientes, pero el alcance de la disposición es, en última instancia, un asunto que el tribunal debe decidir".

Hay aproximadamente 20.000 personas en EE UU con la enfermedad y 400.000 en todo el mundo, según la Fundación Nacional de Hemofilia.

En la disputa sobre patentes, Roche argumenta que la patente de Shire no es válida y que sus científicos no violaron la propiedad intelectual de su rival.

El sábado, la compañía suiza reconoció que la última moción de Shire no tendría un impacto inmediato en la situación actual, en la que Hemlibra está aprobada para los llamados "pacientes inhibidores", o aquellos que han desarrollado resistencia a los tratamientos de la coagulación como los producidos por Shire.

"Tendrá que pasar por un proceso legal formal antes de que se tome una decisión", dijo Roche, mientras sostiene que lo que Shire busca es invadir las decisiones que deben tomar los médicos y los pacientes. "Creemos que tampoco es apropiado que Shire dicte qué pacientes deben o no deben recibir Hemlibra", dijo la compañía en un comunicado.

Roche está buscando ampliar las aprobaciones regulatorias de Hemlibra más allá de los pacientes inhibidores para incluir aquellos que aún no han desarrollado resistencia, y así impulsar las ventas de la medicina.

Shire, cuyas acciones cayeron el 20 de noviembre después de la aprobación de Hemlibra, sostiene que su última moción protegerá a los pacientes al preservar sus opciones de tratamiento.

"La presentación de la medida cautelar preliminar no fue una decisión que tomamos a la ligera, y consideramos cuidadosamente el impacto que esta presentación podría tener en los pacientes con hemofilia", dijo.

Ensayos Clínicos

Investigaciones

Los estudios de eficacia preclínica que aparecen en el manual del investigador: ¿Permiten la evaluación de riesgo / beneficio?

(*Preclinical efficacy studies in investigator brochures: Do they enable risk-benefit assessment?*)

Wieschowski S, Chin WW L, Federico C, Sievers S, Kimmelman J, Strech D

PLoS Biology, 5 de abril de 2018

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004879>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Las políticas de protección de los seres humanos que participan en investigación clínica exigen que, antes de iniciar un ensayo clínico, su valoración riesgo-beneficio sea favorable. Para los ensayos de fase I y II, la evidencia para hacer esa determinación a menudo proviene de los estudios de eficacia preclínica (PCEs). Realizamos una investigación sistemática de los materiales que se incluyen en las solicitudes de revisión ética de los ensayos de fase I y II (folletos o manuales del investigador [IB]) con el objetivo de evaluar el contenido y las propiedades de los PCEs que contienen. Utilizando una muestra de los 109 IB más recientemente aprobados en tres juntas de revisión institucional, también llamados comités de ética en investigación, en facultades de Medicina alemanas entre los años 2010-2016, identificamos 708 PCEs únicos. Luego clasificamos todos los PCEs según como informaban sobre los elementos del estudio que ayudan a valorar las amenazas a su validez, si hacían referencia a informes publicados, y la dirección de sus resultados. En total, los 109 IB informaron sobre 708 PCEs. Menos del 5% de los PCEs describieron elementos esenciales para reducir las amenazas a la validez de los estudios, tales como la aleatorización, el cálculo del tamaño de la muestra y la evaluación ciega de los resultados. En la mayoría de los PCEs (89%), no se hizo ninguna referencia a un informe publicado. Solo el 6% de las PCEs informaron resultados que no demostraban ningún efecto. Para la mayoría de los IB (82%), todos los PCEs informaban hallazgos positivos. Nuestros resultados muestran que la mayoría de los IB para los estudios de fase I / II no permitieron evaluar sistemáticamente la fortaleza de los hallazgos preclínicos en que se apoyaban. La muy rara notificación de PCEs que no mostraron ningún efecto genera preocupación sobre su posible diseño o los sesgos de informe. Un diseño e informe de un PCEs frustran la evaluación de riesgo-beneficio durante la revisión ética de los estudios de fase I / II.

Resumen del autor

Para que un ensayo clínico sea ético, los organismos reguladores y las juntas de revisión institucional o comités de ética deben juzgar si los beneficios relacionados con el ensayo (aportes al conocimiento) superan los riesgos inherentes al ensayo. Para las primeras fases de investigación en humanos, estas evaluaciones de riesgo-beneficio a menudo se basan en los resultados de los estudios preclínicos en animales que se reportan en los llamados "folletos o manuales del investigador". Sin embargo, nuestro análisis muestra que la gran mayoría de dichos manuales del investigador carecen de información suficiente para evaluar sistemáticamente la fuerza de los hallazgos preclínicos en que se apoyan. Además, la muy rara notificación de estudios de eficacia preclínica que no demostraron ningún efecto suscita

preocupaciones sobre el diseño y / o los sesgos de notificación. Los problemas en el diseño y reporte de los resultados de los estudios preclínicos frustran la evaluación riesgo-beneficio que se hace durante la revisión ética de los ensayos clínicos de primeras fases en humanos. Los reguladores deben desarrollar estándares para el diseño y la presentación de informes de estudios de eficacia preclínica a fin de respaldar la realización de ensayos clínicos éticos.

Introducción

Las fases tempranas de ensayos clínicos en humanos (fase I y II) tienen como objetivo establecer la seguridad, el fundamento y las condiciones para probar nuevos fármacos en ensayos clínicos de fase III, rigurosos, aleatorizados y controlados. Como los estudios de fase temprana en humanos exponen a los sujetos a intervenciones no probadas -y en algunos casos previamente no testadas- proteger a los seres humanos presenta importantes desafíos [1]. La clave para enfrentar estos desafíos es establecer una relación favorable de riesgo-beneficio en la revisión ética prospectiva.

En los ensayos de fase temprana, la evaluación de riesgos y beneficios depende en gran medida de la evidencia que arrojan los estudios preclínicos con animales. En los últimos 10 años, muchos comentaristas han expresado su preocupación sobre el diseño y la presentación de los informes preclínicos [2-9]. Estas preocupaciones se han basado principalmente en estudios transversales de publicaciones revisadas por pares [2,10] y de protocolos de estudios preclínicos [11]. Estos análisis muestran sistemáticamente que no suelen mencionar las medidas adoptadas para reducir el sesgo, incluyendo el cálculo a priori del tamaño de la muestra, y cegar la aleatorización y la evaluación de los resultados. Análisis adicionales sugieren que el sesgo de publicación provoca que las estimaciones sobre el tamaño del efecto estén infladas [2].

Sin embargo, muchos de estos análisis son de estudios preclínicos que se han sometido a revisión por el comité que protege a los animales de experimentación o que se describen en publicaciones. Muchos de estos estudios no han sido necesariamente integrados en los programas de desarrollo de medicamentos y pueden haberse realizado después de que el medicamento haya demostrado eficacia en los ensayos. A modo de contraste, se sabe poco sobre el alcance, la calidad y la accesibilidad de la evidencia preclínica que se utiliza para justificar y revisar el inicio de ensayos clínicos de fase temprana. Consecuentemente, no está claro si los estudios preclínicos que se presentan a las juntas de revisión institucional (IRB), también llamados comités de ética en investigación (CEI), o a las

agencias reguladoras se describen de manera que permitan a los respectivos evaluadores realizar una valoración crítica de la solidez de la evidencia que respalda la realización del nuevo ensayo. Tampoco está claro si tales materiales se adhieren a diversos estándares y directrices sobre el diseño de estudios preclínicos [12-14].

Los investigadores clínicos, los IRB o CEI, las juntas de seguridad y monitoreo de datos, y las agencias reguladoras (por ejemplo, la Agencia Europea de Medicamentos [EMA] y la Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA]) tienen que hacer la evaluación de riesgos y beneficios. Su principal fuente de información es el folleto o manual del investigador (IB). Según la guía ICH (Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano) de Buenas Prácticas Clínicas E6 [15], la información en los IBs "debe presentarse en forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no promocional, permitiendo que el clínico o el posible investigador la entienda y pueda hacer su propia evaluación imparcial del riesgo-beneficio de la idoneidad del ensayo propuesto".

En general, los estudios preclínicos de seguridad (principalmente farmacocinéticos y experimentos de toxicología) aportan información sobre el riesgo de los ensayos de fase temprana. La evaluación de su potencial clínico depende en gran medida de los estudios de eficacia preclínica (PCEs, a menudo descritos

como estudios farmacodinámicos preclínicos en los documentos normativos), que tienen como objetivo proporcionar información sobre la respuesta de la enfermedad en modelos animales. El objetivo principal de este estudio fue determinar el alcance, la calidad y la accesibilidad de los PCEs que se incluyen en los IB de los ensayos clínicos en fase temprana que se someten a revisión ética.

Resultados

Características de IBs y PCEs. En total, obtuvimos 109 IBs provenientes de: ensayos clínicos de fase I (n = 15), fase I / II (n = 10) y fase II (n = 84) que se enviaron a cualquiera de tres CEI alemanes (ver sección "Materiales y métodos"). La mayoría de estos IBs (n = 97, 83%) reflejaban la muestra completa de IBs para ensayos de fase I / II presentados a uno de los tres CEIs entre 2010 y 2016. Los IB cubrían ocho de las 12 áreas terapéuticas de la clasificación de la Agencia Europea de Medicamentos (Cuadro 1). Siete estudios (6%) fueron "primeros en humanos", mientras que todos los otros IBs (94%) mencionaron al menos alguna evidencia clínica del producto en investigación. Todos los ensayos fueron financiados con fondos privados (un CEI no permitió que registráramos los financiadores de los 6 IBs que compartieron, por lo que tenemos esta información solo para 103 IB). Estos incluyen 48 IBs (47%) de las 25 principales compañías farmacéuticas por ventas globales [16].

Cuadro 1. Características de los folletos/manuales del investigador (IB) agrupados según las áreas terapéuticas definidas por la Agencia Europea de Medicamentos.

Área Terapéutica	PCEs		IBs	
	n	%	n	%
Productos de la sangre y biotecnología	74	10	6	6
Antineoplásicos y agentes immuno-moduladores	437	62	55	50
Sistema respiratorio	59	8	6	6
Reumatología	10	1	4	4
Dermatología	10	1	2	2
Conducto alimentario y metabolismo	33	5	7	6
Antiinfecciosos	48	7	20	18
Alergias e inmunología	9	1	3	3
Sistema nervioso	17	2	3	3
Sangre y órganos productores de sangre	6	1	2	2
Cardiovascular	5	1	1	1
Total	708	100	109	100

PCEs: Estudios Preclínicos

IBs=Folleto o manuales del investigador

En los 109 IBs se informaba sobre 708 PCEs. La mediana del número de PCEs por IB fue de 5, con 18 IB (17%), incluyendo 0 PCEs y 10 IB (9%) incluyendo más de 15 PCEs (máx. = 32 PCEs).

Informes sobre las prácticas utilizadas para abordar las amenazas a la validez

El Cuadro 2 presenta la medida en que los 708 PCEs incluidos en los 109 IBs describieron las estrategias utilizadas para reducir las amenazas a la validez. Se informó el tamaño de muestra en el 26% de PCEs (n = 184), y la mediana del tamaño de los grupos fue de 8 animales. Nunca se explicó el cálculo del tamaño de la muestra. Ninguno de los 708 PCEs describió como se había cegado la asignación del tratamiento y / o la evaluación de

resultados. Solo el 4% de las PCEs (n = 26) decían haber utilizado asignación al azar, y el 5% (n = 38 estudios) informaron sobre la exclusión de los datos de animales.

Se describió la caracterización basal de los animales en el 18% de los PCEs (n = 127 estudios).

La especie animal se informó en el 88% de los PCEs (n = 622 estudios); ver el Cuadro 3 para obtener más detalles sobre las especies animales. El modelo animal utilizado en el experimento se informó en términos generales (por ejemplo, "xenoinjerto" o "modelo de tolerancia de células T") para el 97% de los PCEs (n = 684 estudios), pero sus especificaciones (por ejemplo, línea celular trasplantada para xenoinjerto o tamaño del tumor antes

del tratamiento) solo se informaron en el 27% de los PCEs (n = 193 estudios). La selección del resultado se informó en el 81%

de los PCEs (n = 575 estudios).

Cuadro 2. Informan sobre los ítems de validez interna, de constructo y externa en los estudios de eficacia preclínica (PCEs) y en el manual del investigador (IB).

Variables de Validez	Descripción	Todos CEIs		Primeros Humanos		CEI 1		CEI 2		CEI 3		CEI 1 Con chequeo referenci a		CEI 1 Resultado s chequeo referencia	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Variables validez: nivel PCEs		Total=708 PCEs		Total=30 PCEs		Total=668 PCEs		Total=15 PCEs		Total=25 PCEs		Total=80 PCEs		Total=80 PCEs	
Tamaño muestra ¹	¿Se informa el tamaño?	184	26	12	40	164	25	15	100	5	20	8	10	73	91
	¿Se informa su cálculo?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aleatorización ¹	¿Se informa aleatorización?	26	4	4	13	22	3	0	0	4	16	1	1	22	28
Datos basales	¿Se informan características basales?	127	18	19	63	109	16	4	27	14	56	5	6	61	76
Evaluación ciega? ¹	¿Se informa asignación ciega?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	¿Se informa resultados de análisis ciego?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5
Exclusión datos de análisis ¹	¿Se informa la exclusión de datos del análisis?	38	5	1	3	38	6	0	0	0	0	4	5	11	14
Controles ¹	¿Se informa sobre grupo control?	329	46	24	80	290	43	14	93	25	100	30	38	78	98
	¿Se informa selección de especie animal?	622	88	30	100	583	87	15	100	24	96	69	86	80	100
Selección de modelo ²	¿Informa tipo de modelo?	684	97	29	97	644	96	15	100	25	100	73	91	80	100
	¿Informa las especificaciones del modelo?	193	27	15	50	166	25	8	53	19	76	12	15	74	93
Selección resultados ²	¿Se informa la escogencia de resultados?	575	81	24	89	537	80	15	100	23	92	67	84	80	100
Variables validez: nivel IB		Total=91 IBs		Total=7 IBs		Total=79 IBs		Total=6 IBs		Total=6 IBs		Total=20 IBs		Total=20 IBs	
Dosis-respuesta ¹	¿Se informa?	67	74	3	43	58	73	4	67	5	83	12	60	13	65
	¿Se informa relación positiva?	67	100	3	100	58	100	4	100	5	100	12	100	13	100
Edad apareada pacientes ²	¿Se informa la edad de animales?	14	15	2	29	13	16	1	17	0	0	3	15	14	70
	¿La edad de animales está apareada con la de pacientes?	8	57	1	50	8	62	0	0	0	0	1	33	1	7
Evidencia del mecanismo ²	¿Hay evidencia sobre el mecanismo de acción del medicamento?	64	70	6	86	54	68	5	83	5	83	15	75	15	75
Reproducible ³	¿Se ha replicado el experimento?	27	30	4	57	24	30	1	17	2	33	8	40	8	40
Reproducido en otro modelo ³	¿Se ha reproducido en otro modelo?	70	77	4	57	61	77	4	67	5	83	18	90	19	95
Reproducido en otra especie ³	¿Se ha reproducido en otra especie?	25	27	3	43	22	28	1	17	2	33	8	40	8	40

1= Validez Interna; 2= Validez de Constructo; 3= Validez Externa

Cuadro 3. Especies de animales incluidos en estudios de eficacia preclínica (PCEs).

Especies	Número de PCEs	% PCEs
Ratón/rata	579	81,8
Conejo/hámster/hurón/conejillo de indias	24	3,4
Perro/cerdo/pollo	10	1,4
Mono/primate	9	1,3
No informa	86	12,1
Total	708	100

Como se describe en la sección "Materiales y métodos", algunos problemas de validez no se refieren tanto a los PCEs individuales como al paquete de varios PCEs dentro de un mismo IB. Por lo tanto, estos se clasificaron solo por IB. Los siguientes porcentajes se refieren a los 91 IBs que incluyeron al menos un PCEs. A nivel de IB, el 9% (n = 8) informaron al menos en un PCEs si la edad de los animales coincidía con la del grupo de edad de los pacientes propuestos en el ensayo clínico. La mayoría de los IBs (74%, n = 67) describieron una respuesta a la dosis preclínica para al menos un resultado estudiado. Al menos un PCEs describió evidencia mecanicista de eficacia en el 70% de los IBs (n = 64). Se describió al menos una reproducción de un experimento de eficacia en el 82% de los IBs (n = 75). Estos incluyeron 70 reproducciones en diferentes modelos (77%) y 25 reproducciones en una especie diferente (27%).

Referencias a evidencia preclínica publicada

Se hizo referencia a artículos publicados, revisados por pares, sobre la eficacia preclínica en 80 PCEs (11% de todos los PCEs) incluidos en 20 IBs (18% de todos los IB). Estas publicaciones proporcionaron información adicional sobre el tamaño de la muestra (en 91% de los PCEs informados en revistas versus 26% de PCEs informados en IB), características basales (76% versus 18%), grupos control (98% versus 46%), aleatorización (28% versus 4%) y cegamiento de la evaluación de resultado (5% versus 0%). Sin embargo, en publicaciones de revistas no se encontró información, o se incluía menos información, por ejemplo, para cálculos de tamaño de muestra (0% para PCEs publicados en revistas y 0% para PCEs en IB) y para la coincidencia de edad entre los animales y el grupo de pacientes (5% versus 9%). Para más información, ver el Cuadro 2.

Efectos informados en PCEs

Menos de la mitad de los PCEs (44%) incluidos 68 IB (75%) informaron resultados en términos cuantitativos que permitieron calificar los resultados como "demuestran un efecto" o "no demuestran ningún efecto". En total, el 30% de todos los PCEs (n = 211) informaron el tamaño del efecto, y el 23% de los PCEs (n = 161) informaron un valor de p. Otro 53% de los PCEs (n = 372) proporcionaron descripciones narrativas de los resultados.

Con respecto a los resultados, los resultados de 636 PCEs (90%) demostraron un efecto, y los resultados de 43 PCEs (6%) no demostraron ningún efecto. En 29 PCEs (4%), la dirección de los resultados no estaba clara. Los 43 PCEs que no demostraron ningún efecto estaban incluidos en 16 IB (18%). La tabla S1 proporciona ejemplos de los PCEs que no demuestran ningún efecto.

Discusión

Nuestro análisis de 109 IB para ensayos de fase I / II descubrió tres características sorprendentes de los 708 PCEs que se incluían en los IB que se entregaron a los CEI y a las agencias reguladoras para respaldar los ensayos de fase temprana. En primer lugar, el 89% de los PCEs presentan datos sin hacer referencia a un informe publicado y revisado por pares. Si bien es posible que los patrocinadores tengan mecanismos de revisión interna de los PCEs, los miembros de los CEI o de las agencias reguladoras que revisan los IBs no tienen forma de saber si los datos de eficacia preclínica han sido evaluados crítica e independientemente. Además, los CEIs y las agencias reguladoras no tienen forma de acceder directamente a los informes preclínicos si no se publican. La tasa tan elevada de no publicación de evidencia preclínica es potencialmente inconsistente con numerosas guías científicas y éticas sobre cuándo se pueden iniciar las fases tempranas de los ensayos clínicos en humanos [13,17].

El segundo hallazgo es que los IBs no incluyen mucha de la información necesaria para hacer una evaluación favorable de la validez de los PCEs. En el lado positivo de la balanza, los IBs a menudo contienen PCEs que caracterizan el mecanismo de acción de los nuevos medicamentos o la relación dosis-respuesta. Muchos también contienen más de un estudio que prueba hipótesis similares, estableciendo así cierto nivel de reproducibilidad de los resultados de eficacia. En el lado negativo, los IBs contienen muy poca información que permita a los revisores evaluar el riesgo de sesgo de estos estudios individuales. Por ejemplo, menos del 20% de los PCEs informaron la caracterización basal, la exclusión de datos del análisis o la aleatorización. El cálculo del tamaño de la muestra y el cegamiento para la evaluación de resultados nunca se informaron. Muchos han argumentado que la validez interna es la *sine qua non* de un experimento válido [18]. La respuesta a la dosis, el mecanismo y los estudios de reproducibilidad descritos en IBs son difíciles de interpretar sin saber qué tan bien implementaron medidas para controlar el sesgo y los efectos de la variación aleatoria. Un posible sesgo de notificación de los estudios que demuestren el mecanismo de acción previsto o la relación dosis-respuesta agravaría aún más esta dificultad.

Esto nos lleva al tercer sorprendente hallazgo: la escasez de PCEs incluidos en los IBs que no demuestran un efecto (n = 43, 6%). Este desequilibrio de resultados de los PCEs puede deberse a varias razones que no son exclusivas. Una el diseño sesgado del estudio. Es posible que, al no pre-especificar las medidas de criterios de valoración finales o al hacer un uso limitado de técnicas como la evaluación ciega de resultados, los PCEs muestran consistentemente grandes efectos. Una segunda explicación es la inclusión sesgada de PCEs en los IBs. Con una mediana de 8 PCEs por IB, es difícil medir los efectos del tratamiento con precisión. Esto podría ocasionar que los estudios mostraran efectos inusualmente grandes. La atrición de animales

en experimentos pequeños podría agravar la tendencia de los estudios a ocasionalmente producir grandes efectos [19]. Una investigación reciente del British Medical Journal (BMJ) respalda la noción de que los datos en animales a veces se informan selectivamente en los IBs [20]. Una tercera explicación es que solo los tratamientos que mostraron efectos consistentemente positivos en los PCEs se seleccionaron para los ensayos de fase temprana. Aunque nuestro estudio no nos permite discriminar entre estas explicaciones, creemos que la última explicación es improbable. Los estudios que demuestran que no hay efecto son cruciales para delimitar los límites de la dosificación, la elegibilidad diagnóstica o el momento en que hay que iniciar el tratamiento cuando se trata de un nuevo tratamiento [21]. Sería importante incluir la información sobre la evidencia de tales límites en un IB. De hecho, encontramos algunos PCEs (ver Cuadro S1) que hicieron el esfuerzo de "demarcación".

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, debido a las dificultades para acceder a los IBs [20, 22], nuestro análisis no utilizó una muestra aleatoria. Sin embargo, creemos que nuestros hallazgos son generalizables a otros IBs para ensayos de fase temprana. Por ejemplo, los IBs utilizados en nuestro estudio abarcaron un amplio espectro de diferentes financiadores y abordaron muchas áreas terapéuticas diferentes. También es importante tener en cuenta que los mismos IBs que los financiadores envían a los CEIs locales también se envían a la agencia reguladora nacional (Bundesinstitut fuer Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]). Si los estudios en nuestra muestra se desvían de las normas que se usan en otros lugares, estas desviaciones caen dentro de la ventana de aceptabilidad para los reguladores de medicamentos.

Una segunda limitación es el hecho de que solo una pequeña minoría de los IBs fueron estudios "primeros en humanos" (7 IB, que incluyen 30 PCEs). Sin embargo, muchos ensayos de fase I que no son primeros en humanos involucran nuevas indicaciones o combinaciones de medicamentos; los PCEs son fundamentales para justificar dichos estudios. Además, los ensayos de fase II representan el primer intento de evaluar la eficacia de un fármaco en seres humanos. Su justificación en última instancia se basa en la evidencia de promesa clínica que se establece en los PCEs. En general, si se considera importante incluir información sobre la eficacia preclínica en un IB, la información sobre la validez de los respectivos PCEs también debería ser importante.

Por último, hay limitaciones por la forma en que evaluamos cómo los IBs describieron como se habían abordado las amenazas a la validez. Por ejemplo, nuestra matriz de 14 elementos no atribuyó pesos a ninguna práctica en función de su posible impacto en el sesgo. Además, el hecho de que las medidas destinadas a fortalecer la validez de los hallazgos de los PCEs se informen tan infrecuentemente en los IBs no necesariamente significa que no se hubieran implementado. De todas formas, nuestra matriz se basó en la forma en que se recopila la evidencia cuando se hace una revisión sistemática y, por lo tanto, proporciona un punto de partida razonable para describir cómo se informaron los diseños de estudios en los IBs. Las partes interesadas encargadas de la evaluación de riesgos y beneficios, como investigadores, CEIs, agencias reguladoras y juntas de seguridad y monitoreo de datos, no tienen forma de

saber cómo se realizaron los estudios si la información relevante sobre su diseño no se incluye en el IBs; esto sucede especialmente si los estudios no han sido publicados.

Para mejorar el uso efectivo de la información preclínica para la evaluación riesgo-beneficio en los ensayos de fase I / II, ofrecemos las siguientes recomendaciones. En primer lugar, los IBs deben describir las medidas tomadas en los PCEs para apoyar la generalización clínica. Investigación en animales: Las recomendaciones incluidas en Informar de Experimentos In Vivo (ARRIVE), que se establecieron en 2010, brindan una sugerencia sobre cómo hacerlo [23]. Para facilitar una evaluación eficiente de los IBs, podría ser útil presentar las prácticas relevantes, como el uso de la aleatorización o la elección de las variables de impacto, en forma de cuadro. Además, las observaciones explícitas sobre el "nivel de evidencia" para cada estudio preclínico podrían incluirse en los cuadros, con estudios designados como "confirmatorios" cuando tengan hipótesis, y protocolos preespecificados como "exploratorios" cuando sus hipótesis y protocolos no se establecieron prospectivamente. Los estudios "confirmatorios" también deben asumir el gasto de emplear métodos que mejoren la validez interna y de constructo, a saber, el cálculo del tamaño de la muestra a priori, la asignación ciega o la evaluación cegada de los resultados y el uso de criterios de valoración clínicamente relevantes [12]. La información sobre la reproducibilidad de los estudios preclínicos confirmatorios y el metaanálisis de estudios suficientemente similares podrían mejorar aún más el nivel de evidencia [24]. Una presentación más gradual de la evidencia preclínica podría ayudar a los evaluadores a navegar a través de las preguntas más importantes para evaluar la promesa clínica y la seguridad [9,25]: ¿Se han reproducido los efectos en diferentes modelos y / o en laboratorios independientes? ¿Las condiciones del experimento (por ejemplo, la edad de los animales, el momento en que se administran los tratamientos y los informes de los resultados) coinciden con los escenarios clínicos?

En segundo lugar, los IBs deben indicar si presentan la totalidad de la evidencia preclínica y, de no ser así, cómo se seleccionaron los datos para su inclusión en el IB. Una opción sería presentar solo estudios preclínicos que se hayan registrado previamente [26,27]. Esta mayor transparencia podría ayudar a prevenir la notificación selectiva de resultados y permite a los evaluadores verificar si existen otros estudios preclínicos relevantes.

Futuros estudios deben evaluar cómo la mejora de los informes de los datos preclínicos incluidos en los IBs influyen en el análisis riesgo-beneficio durante la revisión ética. Es improbable que simplemente mejorar los reportes resuelva los problemas relacionados con el riesgo de sesgo en la evidencia preclínica. Los organismos reguladores como la FDA y la EMA ofrecen recomendaciones específicas para el diseño de estudios preclínicos de seguridad [28]. Hasta donde sabemos, no existen pautas normativas que ofrezcan estándares para el diseño y la presentación de informes de PCEs. Como los IBs investigados en este estudio son los que se utilizan en la revisión ética y regulatoria, recomendamos que los reguladores desarrollen estándares para el diseño y la presentación de los informes de los PCEs que se incluirán en los IBs.

Materiales y Métodos

Muestra de IB. Es muy difícil acceder a los IBs y a los protocolos de ensayos clínicos que revisan los CEIs, porque los centros médicos académicos mantienen los IBs en estricta confidencialidad. De hecho, las dificultades de acceso al protocolo se han discutido como un problema importante para la meta-investigación y la garantía de calidad de la revisión ética [22]. Una investigación reciente en el BMJ ilustra los desafíos de acceder a protocolos de estudio e IBs [20]. Como nuestra pregunta de investigación era delicada y el acceso a los protocolos es tan restringido, consideramos que era poco probable que la identificación aleatoria de los centros para la investigación fuese productiva y obtuviésemos una muestra cercana al azar. Por lo tanto, nos acercamos personalmente a seis presidentes de CEI alemanes para explicar los motivos de nuestro interés en analizar cómo se informan las pruebas preclínicas en IBs. Tres de ellos estuvieron dispuestos a otorgar acceso bajo las condiciones de protección de datos que se describen a continuación.

Un CEI responsable de revisar todos los ensayos clínicos que se realizaron en uno de los principales hospitales universitarios alemanes nos dio acceso a su muestra completa de 97 ensayos de fase I / II que aprobaron entre 2010 y 2016. Los CEIs de otros dos hospitales universitarios alemanes nos permitieron acceder a los seis IBs de los ensayos de fase I / II revisados más recientemente.

Protección de Datos. Todos los IBs se analizaron in situ en las tres universidades. Todos los miembros del equipo de investigación firmaron acuerdos de confidencialidad. Los resultados se informan de manera agregada y no permiten la identificación de productos en investigación, patrocinadores, investigadores u otra información comercialmente sensible.

Selección y calificación de PCEs. Seleccionamos los PCEs de los IBs utilizando los siguientes criterios de inclusión: (A) los estudios se realizaron en animales no humanos y eran (B) relevantes para interpretar la eficacia del producto en investigación (p ej., incluían datos moleculares, conductuales o fisiológicos que según fueron descritos, se correlacionaban con la actividad clínica). Se excluyeron los estudios preclínicos que eran: (A) solo estudios farmacocinéticos, (B) solo estudios de toxicología y seguridad o (C) estudios in vitro / ex vivo.

Para calificar el grado en que los PCEs abordaron las amenazas a la inferencia clínica válida, se empleó una matriz basada en los resultados de una revisión sistemática de 26 guías para el diseño y la realización de PCEs [29]. Esta matriz contiene 14 ítems sobre prácticas de investigación agrupadas en tres tipos de amenazas a la validez que se deben tener en cuenta al hacer investigación: (1) amenazas a la validez interna, (2) amenazas a la validez de constructo y (3) amenazas a la validez externa (Tabla S2)

Cada estudio se evaluó individualmente con relación a elementos como la aleatorización o el tamaño de la muestra, y la evaluación de cada PCEs se pudo hacer con relativa facilidad (Cuadro 2). Otros ítems, como si se tratara de estudios mecanicistas o de replicación, pertenecen más bien a un paquete de pruebas y no tanto a estudios individuales y, por lo tanto, se evaluaron a nivel de IB (Cuadro 2). Los 14 ítems y sus preguntas aclaratorias debían calificarse como informados, no informados o no

aplicables. Los criterios de puntuación se presentan con más detalle en el Cuadro S2.

Para puntuar si cada PCEs demostró un efecto o no, extrajimos las estadísticas inferenciales (tamaños del efecto y valores de significación) o la redacción narrativa de los resultados. Cuando se realizaron pruebas inferenciales, definimos la "demostración del efecto" en función de si el intervalo de confianza del 95% excluía el valor nulo o si los valores de la p se informaron como menores o iguales a 0,05.

Tres autores, en forma independiente, realizaron un plan piloto para testar los puntajes y puntuaciones de PCEs e IBs (WWLC, SW y CF) en una muestra inicial de 10 IBs; estos IBs contenían 77 PCEs en total. Las calificaciones poco claras y los desacuerdos iniciales se discutieron con JK y DS, y los criterios de puntuación se modificaron ligeramente. Una vez que se acordó la hoja de puntuación final, SW y WWLC seleccionaron y calificaron independientemente las PCEs de una segunda muestra aleatoria de 10 IBs, incluyendo 117 PCEs. Para esta calificación independiente, encontramos una discordancia entre 0% y 16% por artículo, lo que resulta en una confiabilidad promedio entre evaluadores del 94% (Cuadro S3). A partir de entonces, WWLC seleccionó y calificó los restantes 59 IBs y SW 12 IBs. Los 18 IB que carecían de PCEs no se analizaron con mayor detalle. Todos los casos poco claros de esta tercera ronda de análisis se discutieron con todos los demás autores y se resolvieron.

Algunos IBs citan publicaciones revisadas por pares que incluyen más información sobre la conducta y los resultados de sus PCEs. Identificamos estas publicaciones (n = 80) y aplicamos la misma matriz de 14 ítems para extraer del texto completo de las publicaciones las prácticas que abordan las amenazas de validez (SW clasificó 56 publicaciones y SS calificó 24 publicaciones). Una vez más, todas las calificaciones poco claras se discutieron con todos los demás autores y se resolvieron.

Se utilizaron estadísticas descriptivas.

Referencias

1. Kimmelman J. A theoretical framework for early human studies: uncertainty, intervention ensembles, and boundaries. *Trials*. 2012;13:173. pmid:22999017; PubMed Central PMCID: PMC3551836.
2. Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, Howells DW, Macleod MR. Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol*. 2010;8(3):e1000344. pmid:20361022; PubMed Central PMCID: PMC2846857.
3. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*. 2012;483(7391):531–3. pmid:22460880.
4. ter Riet G, Korevaar DA, Leenaars M, Sterk PJ, Van Noorden CJ, Bouter LM, et al. Publication bias in laboratory animal research: a survey on magnitude, drivers, consequences and potential solutions. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e43404. pmid:22957028; PubMed Central PMCID: PMC3434185.
5. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MF, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One*. 2009;4(11):e7824. pmid:19956596; PubMed Central PMCID: PMC2779358.

6. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(9):712. pmid:21892149.
7. Mattina J, Carlisle B, Hachem Y, Fergusson D, Kimmelman J. Inefficiencies and Patient Burdens in the Development of the Targeted Cancer Drug Sorafenib: A Systematic Review. *PLoS Biol.* 2017;15(2):e2000487. pmid:28158308; PubMed Central PMCID: PMC5291369.
8. Howells DW, Sena ES, Macleod MR. Bringing rigour to translational medicine. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(1):37–43. pmid:24247324.
9. Kimmelman J, Federico C. Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature.* 2017;542(7639):25–7.
10. Macleod MR, Lawson McLean A, Kyriakopoulou A, Serghiou S, de Wilde A, Sherratt N, et al. Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLoS Biol.* 2015;13(10):e1002273. pmid:26460723; PubMed Central PMCID: PMC4603955.
11. Vogt L, Reichlin TS, Nathues C, Wurbel H. Authorization of Animal Experiments Is Based on Confidence Rather than Evidence of Scientific Rigor. *PLoS Biol.* 2016;14(12):e2000598. pmid:27911892; PubMed Central PMCID: PMC5135031.
12. Kimmelman J, Mogil JS, Dirnagl U. Distinguishing between exploratory and confirmatory preclinical research will improve translation. *PLoS Biol.* 2014;12(5):e1001863. pmid:24844265; PubMed Central PMCID: PMC4028181.
13. ISSCR. Guidelines for stem cell research and clinical translation. International society for stem cell research, 2016.
14. Mogil JS, Macleod MR. No publication without confirmation. *Nature.* 2017;542(7642):409–11. pmid:28230138.
15. Guideline for good clinical practice E6(R2): European Medicines Agency; 2015. Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/integrated-addendum-good-clinical-practice.html>
16. GlobalData. Available from: http://www.pmlive.com/top_pharma_list/global_revenues Accessed 2017 March 20.
17. Stroke Therapy Academic Industry R. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke.* 1999;30(12):2752–8. pmid:10583007.
18. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference.* Boston: Cengage Learning; 2001.
19. Holman C, Piper SK, Grittner U, Diamantaras AA, Kimmelman J, Siegerink B, et al. Where Have All the Rodents Gone? The Effects of Attrition in Experimental Research on Cancer and Stroke. *PLoS Biol.* 2016;14(1):e1002331. pmid:26726833; PubMed Central PMCID: PMC4699644.
20. Cohen D. Oxford vaccine study highlights pick and mix approach to preclinical research. *BMJ.* 2018;360:j5845. pmid:29321165.
21. London AJ, Kimmelman J. Why clinical translation cannot succeed without failure. *Elife.* 2015;4:e12844. pmid:26599839; PubMed Central PMCID: PMC4657068.
22. Chan AW, Upshur R, Singh JA, Ghersi D, Chapuis F, Altman DG. Research protocols: waiving confidentiality for the greater good. *BMJ.* 2006;332(7549):1086–9. pmid:16675819; PubMed Central PMCID: PMC1458595.
23. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2010;8(6):e1000412. pmid:20613859; PubMed Central PMCID: PMC2893951.
24. Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, Hirst TC, Churolov L, Currie GL, et al. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. *Journal of neuroscience methods.* 2014;221:92–102. pmid:24099992.
25. Kimmelman J, Henderson V. Assessing risk/benefit for trials using preclinical evidence: a proposal. *J Med Ethics.* 2016;42(1):50–3. pmid:26463620.
26. Wieschowski S, Silva DS, Streh D. Animal Study Registries: Results from a Stakeholder Analysis on Potential Strengths, Weaknesses, Facilitators, and Barriers. *PLoS Biol.* 2016;14(11):e2000391. pmid:27832101; PubMed Central PMCID: PMC5104355.
27. Kimmelman J, Anderson JA. Should preclinical studies be registered? *Nat Biotechnol.* 2012;30(6):488–9. pmid:22678379.
28. European Medicines Agency. Scientific Guidelines: Non-clinical: toxicology n.y. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000397.jsp
29. Henderson VC, Kimmelman J, Fergusson D, Grimshaw JM, Hackam DG. Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Med.* 2013;10(7):e1001489. pmid:23935460; PubMed Central PMCID: PMC3720257.

Investigación o cuidado clínico: ¿cuál es la diferencia? (*Research or clinical care: what's the difference?*)

Nina Hallowell,

Journal of Medical Ethics, 2018;44:359-360.

<http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2018-104926>

Traducido por Salud y Fármacos

En 1979, la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos que participan en Investigación Biomédica y Conductual en EE UU entregó un conjunto de guías para la conducta ética en la investigación en sujetos humanos [1]. Al desarrollar estas directrices, posteriormente conocidas como el Informe Belmont, la Comisión "... tuvo en consideración: (i) los límites entre la investigación biomédica y conductual, y la práctica médica habitual y aceptada" (p1); y esboza un conjunto de principios éticos que regirían específicamente las actividades de investigación. El Informe señala que mantener esta distinción es importante para asegurar que todas las actividades de investigación están sujetas a revisión ética y, aunque reconoce que distinguir entre la investigación y la atención clínica en algunos casos no es fácil, sugiere que ésta es una tarea relativamente simple y sin complicaciones.

Cuarenta años más tarde, las actividades biomédicas parecen más complejas: las actividades clínicas son híbridas, el diseño del ensayo ya no solo apunta a mejorar la evidencia, sino a fomentar una integración más estrecha con las actividades clínicas (Londres, ver página 409) y los sistemas de salud que aprenden de la experiencia reutilizan los datos de salud de pacientes individuales para generar mejoras en tiempo real en la atención del paciente [2]. En resumen, los límites conceptuales entre la investigación y la atención clínica no parecen ser tan distintos como implica el Informe Belmont. Dos artículos en este número (Dheensa et al. (Ver página 397) y Ballantyne y Schaefer (ver página 392) abordan algunos de los desafíos éticos que se generan al fusionar la investigación y la atención clínica.

El Proyecto 100.000 Genomas del Reino Unido (100kGP) es un ejemplo de desarrollo biomédico en donde la investigación y el

cuidado clínico ya no se entienden como actividades separadas. A los pacientes que participan en 100kGP se les ofrece secuenciación genómica clínica bajo el entendimiento de que sus datos de salud se utilizarán con fines de investigación. Dheensa et al. señalan que el 100kGP se diseñó con el doble propósito de: (1) proporcionar a los pacientes un diagnóstico clínico o un tratamiento personalizado, específico y (2) facilitar el acceso de los investigadores académicos y/o comerciales a la información de los pacientes. Sugieren que, debido a su naturaleza 'híbrida', el 100kGP difiere de la investigación terapéutica, principalmente porque mezcla de manera explícita y deliberada los objetivos clínicos y de investigación. Sugieren que el 100kGP tiene una serie de características para el aprendizaje de sistemas de salud [1], en la medida en que los datos de secuencia clínica se utilizan para mejorar nuestra comprensión de la variación genómica, lo que redundará en futuras mejoras en la atención del paciente.

En su artículo, Dheensa et al resumen los resultados de entrevistas con las partes interesadas del 100kGP para conocer sus puntos de vista. Está claro que muchas de las personas entrevistadas estaban inseguras, y en algunos casos incómodas, con la naturaleza híbrida de 100kGP. Entre otras cosas señalaron: la necesidad inicial de enmarcar 100kGP o bien como investigación o como práctica clínica, las tensiones que se generan cuando los individuos participan sin tener una comprensión clara y completa del proyecto y de cómo se informan los resultados individuales, la necesidad de gestionar las expectativas de los pacientes participantes y el abrumador valor de las actividades híbridas para el cuidado del paciente. Si bien muchos de los entrevistados reconocieron la necesidad de innovar en la forma en que la gobernanza ética aborda estas actividades híbridas, pocos estaban dispuestos a especular sobre la forma en que podría hacerse.

Los autores no evitan este desafío y uno de los aspectos más interesantes del documento es su discusión sobre dónde se encuentran los pacientes participantes en relación con las actividades híbridas, incluyendo si tienen la obligación de participar en la investigación relacionada con la atención médica. Si bien está claro que los autores piensan que podrían tenerla, cuando discuten extensamente el marco ético de Faden et al. sobre sistemas de salud que aprenden de su desempeño, el cual sugiere que los pacientes tienen la obligación de participar en ciertos tipos de investigación observacional [1], dejan claro que se sienten incómodos incluyendo de forma directa la participación en investigación en tal obligación.

Continúan considerando soluciones alternativas, sugieren que los pacientes involucrados en actividades híbridas podrían tener la oportunidad de elegir en que tipos de investigación se pueden usar sus datos; argumentando que esto contribuiría a la transparencia, crearía confianza y, en consecuencia, socavaría la noción de que las actividades híbridas acarrearán una inducción indebida a participar. Señalan, sin embargo, que en estas situaciones es difícil facilitar la elección de las personas, ya que en estos proyectos los objetivos de la investigación al principio son, con frecuencia, desconocidos y normalmente cambian con el tiempo. Por lo tanto, las opciones que se pueden articular en el momento del consentimiento pueden ser tan vagas que carezcan de sentido, sugiriendo que el consentimiento amplio puede ser la mejor manera de proceder.

Se discute una solución alternativa, que consiste en delegar la responsabilidad de tomar estas decisiones a comités de acceso, que se encargarían de garantizar que el uso de datos sea de interés público. Sin embargo, señalan que tales comités pueden no ser representativos y pueden tener dificultades para definir lo que constituye interés público y, por lo tanto, qué tipo de investigación se debe permitir. Al final, este documento no ofrece ninguna solución a los problemas generados por las actividades híbridas, como 100kGP, pero ese no es su objetivo. Se propone articular y proporcionar ejemplos de algunos de los desafíos generados por las ambigüedades éticas y conceptuales inherentes a las actividades biomédicas híbridas y resaltar la necesidad de encontrar soluciones éticas nuevas e innovadoras a estos desafíos; en este sentido, es exitoso.

Si bien Ballantyne y Schaefer no hablan explícitamente de actividades biomédicas híbridas, su artículo, que se centra en las exenciones al consentimiento cuando se hace investigación secundaria utilizando datos de las historias clínicas, aborda cuestiones similares a las de Dheensa et al. En pocas palabras, Ballantyne y Schaefer afirman que los individuos tienen la obligación de participar en la investigación que utiliza datos de salud, y que esta obligación proporciona una base para eximir a los estudios secundarios con datos identificables de las historias clínicas de la necesidad de obtener el consentimiento informado.

Si bien en algunas jurisdicciones los investigadores pueden obtener una exención al consentimiento cuando no es práctico obtener el consentimiento individual, los autores señalan que la prueba de impracticabilidad penaliza los proyectos a pequeña escala o de "nicho" que requieren conjuntos de datos más pequeños y enfocados, lo que haría que estos grupos fueran excluidos de participar en la investigación. Argumentan que se debe otorgar una exención de consentimiento para todos los usos secundarios de datos de salud, no por razones prácticas ni por razones de inclusividad, sino porque los datos de salud creados en, y por, un sistema de salud público son un recurso público que debería utilizarse para el bien público.

Ballantyne y Schaefer argumentan que hay que hacer varios cambios regulatorios para que el uso secundario de datos sin consentimiento se convierta en la norma, a saber: mejoras en la seguridad de los datos, obligar a los investigadores a utilizar datos anonimizados siempre que sea posible, ramificaciones legales y sanciones financieras para los investigadores involucrados en infracciones a la privacidad, revisión científica y mayor transparencia sobre la existencia y naturaleza de la investigación en forma de publicaciones de auditorías sobre el uso de los datos de salud para la investigación.

Todas estas parecen buenas ideas, pero no son necesariamente nuevas. Quizás la parte más interesante del trabajo de Ballantyne y Schaefer radica en su recomendación de que hay que (más aún) desarrollar un 'test de bien público', que se relacione directamente con los procesos para otorgar una exención al consentimiento. Como mínimo, esto implicaría: a) poner fin a las prácticas restrictivas de publicación garantizando que todos los resultados de la investigación estén disponibles públicamente y b) prohibir la comercialización/emisión de patentes sobre los resultados de la investigación. Si bien estos requisitos "mínimos" pueden ser necesarios para que los investigadores obtengan una exención, debe tenerse en cuenta que también pueden reducir la

participación comercial en la investigación, lo que podría tener un impacto negativo en el bien público, en la medida en que es previsible que el beneficio público no se convierta en realidad sin algún tipo de incentivo comercial.

Es más, Ballantyne y Schaefer estipulan que, además de los requisitos anteriores, un buen test de bien público también requeriría que la investigación que utiliza datos en salud también debe tener un valor social, que según ellos debería ser evaluado por los Comités de Ética en Investigación (CEI) o las Juntas de Revisión Institucional (IRB). Aquí es donde el argumento se vuelve más especulativo, porque no queda claro cómo los CEIs e IRBs podrían realizar esta tarea, sobre todo porque el valor social, tal como lo definen Ballantyne y Schaefer, es un concepto vago, que incorpora una gama de criterios contradictorios, por ejemplo, que la investigación se considera de valor social si ofrece: "... un beneficio potencial significativo para toda la población al abordar las condiciones que causan una alta mortalidad y morbilidad", aborda una fuente de inequidad y promueve la inclusión abordando explícitamente las necesidades de los excluidos o grupos de pacientes vulnerables. Además, el valor social de cualquier proyecto que involucre datos de salud tendrá en cuenta el grado en que los resultados de la investigación se ponen a disposición del público y el grado en que el público ha participado en su diseño e implementación. Mientras que pocos discutirían que la investigación que busca mejorar la salud de la población y asegurar la inclusión de los grupos hasta ahora excluidos debe ser alentada, se puede argumentar que hay que especificar y refinar más estos criterios para que puedan ayudar a los miembros de CEIs e IRB a usar el test de bien público para otorgar exenciones al consentimiento.

Los avances tecnológicos de principios del siglo XXI, como el desarrollo de métodos para analizar grandes bases de datos y el uso de conjuntos grandes y dispares de datos, han impulsado a más personas a involucrarse en la investigación de datos de salud. Cómo involucrar a la mayoría, o a la totalidad de la población en estos esfuerzos, enfrenta a los investigadores a una serie de desafíos éticos, económicos y logísticos. Una forma de superar estos desafíos es difuminar las categorías de investigación y atención médica, y crear una actividad híbrida que condicione el acceso a ciertos tipos de atención a consentir para que los datos personales de salud se puedan utilizar para otros usos. Otra solución es retener estos límites categóricos y solicitar exenciones al consentimiento para acceder a los datos de atención médica con fines de investigación, basándose en la premisa de que los usuarios del sistema de salud tienen la obligación de participar. Ambas soluciones permiten a los investigadores llevar a cabo investigaciones de datos de atención sanitaria, pero ambas implican cierto grado de manipulación. Mi lectura de Dheensa et al, Ballantyne y Schaefer sugiere que tal vez es hora de dejar de tratar de encajar los principios y procedimientos éticos que se desarrollaron hace cuarenta años y tratar de adaptarlos a los cambios que están ocurriendo en las actividades biomédicas; podría haber llegado la hora de utilizar un nuevo enfoque en la ética de la investigación.

Referencias

1. "The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Bethesda, Md: The Commission, 1978. Google Scholar
2. "Faden RR, Kass NE, Goodman SN, et al. An ethics framework for a learning health care system: a departure from traditional research ethics and clinical ethics. Hastings Cent Rep 2013;Spec No:S16-S27. doi:10.1002/hast.134

Actualización sobre la industria de CRO: Las grandes bases de datos impulsan el desarrollo de fármacos

(CRO industry update: Big data drives drug development efforts)

Kristin Brooks, Managing Editor

Contract Pharma, 05.11.18

https://www.contractpharma.com/issues/2018-05-01/view_features/cro-industry-update-big-data-drives-drug-development-efforts/

Traducido por Salud y Fármacos

Al igual que en otras facetas de esta industria, las tendencias que afectan a las organizaciones de investigación por contrato (Contract Research Organizations, CRO) son la consolidación, el aumento de las terapias de precisión y las grandes bases de datos (big data), y la competencia va en aumento. En este entorno, las CROs deben proporcionar soluciones innovadoras y eficientes, y la tecnología desempeña un papel vital en el esfuerzo por agilizar sus operaciones clínicas.

Los ensayos clínicos representan la mayor parte del costo de desarrollar medicamentos, y sus patrocinadores, para controlar el aumento de los costos asociados a la creciente complejidad terapéutica y las exigencias y cronogramas regulatorios, tienen interés en subcontratar estas actividades. Se prevé que la subcontratación a las CRO tenga una tasa de crecimiento anual compuesta del 7,4% hasta 2019, y en el 2020 tendrá una tasa de penetración del mercado del 72% [1], mientras que un informe de la Business Research Company (<https://www.thebusinessresearchcompany.com/>) muestra que el mercado mundial de servicios de ensayos clínicos crecerá

anualmente en un 12% hasta 2021, elevando su valor a US\$44.400 millones.

A medida que la demanda de servicios se intensifica, la industria de las CROs continúa consolidándose. El gasto en fusiones y adquisiciones en la industria de las CRO alcanzó los US\$24.000 millones en 2016, y ahora las primeras nueve CROs controlan el 60% de la cuota de mercado de los ensayos clínicos [1]. Dos de las megafusiones más recientes incluyen In Ventiv Salud y INC Research, ahora Syneos Health, una de las CROs más grandes del mundo, y Quintiles e IMS Health, ahora IQVIA, y estas transacciones fueron valoradas en aproximadamente US\$7.400 millones y US\$17.600 millones, respectivamente. Según un informe de la Business Research Company, IQVIA es el mayor actor en el mercado global de CROs con una participación del 12,4%, seguido de Laboratory Corporation of America Holdings, ICON Plc, PAREXEL y PPD.

David Johnston, vicepresidente ejecutivo de Global Clinical Development, PPD, dijo: "Seguimos viendo consolidaciones dentro de nuestra industria, tanto de las CROs como de las

grandes farmacéuticas. A medida que el universo de las compañías farmacéuticas se reduce, las CROs seguirán teniendo el desafío de posicionarse como socios estratégicos clave. Estas fusiones tienen el potencial de compensar los crecientes costos del desarrollo de medicamentos, que es otra tendencia importante que enfrenta la industria. Sin embargo, la presión por reducir los costos, que se relaciona con el esfuerzo por aumentar la eficiencia y acortar los plazos, recae en la innovación y la tecnología".

En el mercado actual, una motivación clave para la contratación externa, además de las razones más convencionales de adquirir experiencia terapéutica y reducir los plazos y costos, es el acceso a los datos. El Dr. Johnston dijo: "La externalización ofrece a las compañías biofarmacéuticas la oportunidad de aprovechar la experiencia específica y amplia de los socios de las CROs, y también apoya el esfuerzo por reducir el tiempo y el costo de un ensayo. El objetivo de PPD es reducir el costo y el tiempo requerido para desarrollar medicamentos, proporcionando a nuestros clientes modelos innovadores de entrega de resultados y acceso a nuevas fuentes de datos y soluciones, a los que las compañías no podrían acceder con el personal de sus empresas. Aprovechando las relaciones empresariales de PPD con grandes fuentes de datos, la integración de plataformas de administración de flujo de trabajo y la plataforma de análisis de datos, podemos ayudar a nuestros clientes a reducir el costo de desarrollar fármacos".

Un incentivo cada vez mayor para externalizar, es la oportunidad de administrar, analizar y obtener información de los datos con eficacia. Según Chris Smyth, vicepresidente ejecutivo de la División de Oncología de Novella Clinical, "creo que, en la actualidad, el motivador clave para la tercerización es el acceso a los datos. Utilizamos nuestra capacidad de análisis de datos para informar virtualmente cada faceta del ensayo clínico. En el caso de los ensayos oncológicos con compañías biotecnológicas emergentes, el acceso a los datos y a su interpretación juega un papel crucial en la selección eficiente de los centros de investigación, optimizando la contratación e incluso identificando a los pacientes elegibles para el estudio, lo que obviamente puede mejorar dramáticamente la posibilidad de éxito y aportar mejores resultados para los pacientes".

Aumento de medicamentos huérfanos

Cuando se implementan ensayos clínicos, manejar grandes cohortes para estudiar medicamentos que tratan las enfermedades más comunes puede resultar difícil, pero las poblaciones más pequeñas y más específicas de pacientes crean obstáculos igualmente desafiantes para los que desarrollan fármacos. Una tendencia importante que afecta a las CROs y los servicios que proporcionan es el aumento de la medicina de precisión, que es la personalización o adaptación de los tratamientos y productos médicos al paciente individual, así como los medicamentos huérfanos, definidos por la FDA como los destinados a tratar o prevenir enfermedades raras que afectan a menos de 200.000 personas en EE UU.

Según Sy Pretorius, vicepresidente senior y director científico de PAREXEL, "estamos viendo que más investigadores recurren a la medicina de precisión y, en respuesta, las CROs están diseñando cada vez ensayos más pequeños en poblaciones que a menudo son más difíciles de encontrar y reclutar". Con relación

a esto, para las CROs, la importancia de comprender la genómica, los biomarcadores y el desarrollo de diagnósticos complementarios nunca ha sido más importante".

Richard Staub, presidente de Research & Development Solutions en IQVIA, agregó: "Con el aumento de la medicina de precisión, hay una demanda creciente de innovar para mejorar la eficiencia de los ensayos y ayudar a las compañías biofarmacéuticas que se enfrentan a los altos costos asociados al desarrollo de terapias y al cumplimiento de los complejos requisitos regulatorios. Y en esta industria, el tiempo es crítico".

Impulsado por el Programa de Desarrollo de Medicamentos Huérfanos, que proporciona importantes incentivos financieros - desde financiamiento y desgravaciones fiscales hasta siete años de exclusividad en el mercado- para alentar a las compañías farmacéuticas y biofarmacéuticas a desarrollar medicamentos y productos biológicos para enfermedades raras, este sector ha experimentado un marcado repunte en los últimos años. Según la FDA, desde 1983, el programa ha permitido desarrollar y comercializar más de 600 medicamentos y productos biológicos para enfermedades raras. Además, en 2017, la FDA aprobó un número récord de medicamentos personalizados, y ahora representan aproximadamente una de cada cuatro aprobaciones de medicamentos nuevos. Sin embargo, para abordar los muchos desafíos que estas terapias tienen que afrontar, se requiere experiencia de desarrollo y regulatoria específica.

El Dr. Smyth de Novella Clinical dijo: "Sabemos que el 40% de las designaciones de medicamentos huérfanos en Europa [2] y más de un tercio en EE UU se otorgan a tratamientos para cánceres poco frecuentes. Muchos cánceres comunes ahora se tratan como enfermedades definidas por biomarcadores raros que los designan como huérfanos. Si bien esta podría no ser la vía de aprobación ideal para tratamientos moleculares específicos, el estado de huérfano ha incentivado a muchas compañías a desarrollar nuevas terapias para enfermedades raras. Esto nos brinda la oportunidad de involucrar más a los clientes, ayudándoles a superar los desafíos inherentes al desarrollo de medicamentos huérfanos".

Nuala Murphy, presidenta de Clinical Research Services en ICON, agregó: "Esperamos que haya una demanda continua de servicios en las áreas de desarrollo de medicamentos huérfanos y de enfermedades raras, ya que los patrocinadores buscan conocimiento terapéutico y relaciones con centros de investigación de alrededor del mundo para ayudarles en el diseño de mejores ensayos clínicos y a reclutar pacientes más rápidamente, en base a la experiencia previa en estas áreas complejas".

Bases de datos grandes

Según un estudio realizado recientemente por el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos (CSDD), la génesis de evidencia del mundo real está preparada para desempeñar, durante los próximos tres años, un papel creciente en el desarrollo de fármacos, pero la disponibilidad y el costo de adquirir datos siguen siendo desafíos claves. Consecuentemente, según una encuesta reciente de Tufts CSDD, grandes farmacéuticas, biofarmacéuticas y CROs planean aumentar el personal interno dedicado a la recolección y análisis de datos del mundo real en un 25% hasta el 2020,

"En toda la industria, existe un interés real en el valor de la evidencia del mundo real y otros grandes conjuntos de datos. Este tipo de datos son la base de las discusiones con los financiadores. Además, las CROs y los patrocinadores pueden potencialmente aprovechar estos datos a lo largo de toda la cadena de desarrollo de medicamentos para reducir los costos y plazos, mejorar la calidad y, en última instancia, mejorar la probabilidad de éxito", dijo el Sr. Pretorius de PAREXEL.

Sin embargo, según el análisis realizado recientemente por Tufts CSDD, el volumen creciente de datos recopilados durante los ensayos clínicos está contribuyendo a alargar los tiempos de desarrollo y presenta desafíos técnicos y de integración para el personal de gestión de datos clínicos. El estudio encontró que el 77% de los patrocinadores y de las CROs tienen dificultades para cargar datos en su sistema primario para captar datos de los pacientes (EDC) debido a problemas de compatibilidad, las demandas técnicas y los desafíos de integración. Los patrocinadores y CRO utilizan un promedio de seis aplicaciones para apoyar las actividades relacionadas con los ensayos clínicos, y según el estudio, las modificaciones al protocolo son la razón más común para las demoras en construir bases de datos para el estudio, representando el 45% de las demoras en la creación de bases de datos reportados por los patrocinadores y las CROs.

Henry Levy, presidente de la CRO Align Clinical y director de estrategia de Veeva Systems, dijo: "Uno de los mayores desafíos es que los patrocinadores y los socios de las CROs utilizan procesos y sistemas diferentes, lo que dificulta la colaboración y la toma de decisiones en tiempo real. Esto solo será más desafiante a medida que el ecosistema [sic] de partes interesadas siga expandiéndose y la tercerización siga siendo una parte central de la estrategia de implementación de ensayos clínicos. Align Clinic CRO está trabajando para que la industria pueda adoptar más fácilmente procesos y tecnologías operacionales comunes. Los estándares de tecnología abierta eliminarán estas barreras de colaboración y asegurarán que los patrocinadores y CROs puedan colaborar y ejecutar ensayos de manera mucho más eficiente".

¿Cómo ayudan las CROs a superar los desafíos y retrasos asociados con el creciente volumen de datos de los ensayos clínicos y el uso ampliado de la evidencia en el mundo real? Según Nuala Murphy, presidenta de Clinical Research Services en ICON, "con los avances en el poder de cómputo disponibles en la actualidad, lo complicado no es la cantidad de datos. El desafío es analizar los tipos de datos, tanto estructurados como no estructurados, y hacerlo de una manera que produzca información científicamente relevante. Las organizaciones requieren acceso a la combinación correcta de recursos y herramientas analíticas especializadas, junto con una estrategia de datos que respalde los estándares de interoperabilidad para integrar las diferentes fuentes de datos".

Hay varias medidas que las CROs pueden tomar para manejar de manera efectiva los desafíos inevitables que surgen durante los ensayos clínicos. Según Sy Pretorius de PAREXEL, "Esto incluye invertir y desarrollar la infraestructura y las soluciones tecnológicas adecuadas para capturar, procesar y analizar estos conjuntos de datos a menudo enormes, y desarrollar procesos

apropiados y validados para la generación de evidencia real que pueda soportar el escrutinio cada vez mayor de los reguladores, financiadores y otras partes interesadas".

Al enfrentar estos desafíos, Richard Staub, presidente de Soluciones de Investigación y Desarrollo en IQVIA dijo: "Vemos el creciente volumen de datos y de evidencia del mundo real como una oportunidad para volver a imaginar y desarrollar nuevos enfoques para el desarrollo clínico, acelerar la innovación y los avances en los resultados de la atención médica. Hemos invertido en una cantidad incomparable de datos y análisis del mundo real, más de 30 petabytes de datos, recopilados a partir de más de 800.000 fuentes de datos únicas. Pero tener los datos no es suficiente. Es fundamental contar con la experiencia adecuada para revisar y obtener de ellos información procesable".

Los expertos en datos de IQVIA están proporcionando análisis avanzados de sus datos a través del aprendizaje automático y el modelado predictivo para ayudar a anticipar los desafíos antes de que ocurran. "Para ayudar a nuestro equipo de datos, hemos invertido en nuevas tecnologías que pueden procesar la traducción de datos a gran escala, lo suficientemente rápido como para influir en la toma de decisiones casi en tiempo real", dijo el Sr. Staub.

Además, la evidencia del mundo real, que antes se usaba estrictamente para monitorear la seguridad postcomercialización y los eventos adversos, ahora se está usando para respaldar aspectos más amplios del desarrollo de medicamentos, incluyendo la realización de ensayos clínicos y de los documentos reglamentarios. Eric Faulkner, vicepresidente de valor y estrategia del mundo real en Evidera, dijo: "Hemos visto que los datos centrados en el paciente han pasado de "es bueno saber" a "tener que tener". Al abrir la puerta a centrarse en el paciente y ahora a la evidencia del mundo real "La FDA reconoce el valor de comprender los beneficios y los riesgos que reflejan los escenarios reales de la atención en salud".

El Sr. Faulkner agregó: "Los fabricantes de medicamentos ahora están tratando de comprender dos cosas: qué estudios específicos de datos de evidencia en el mundo real (EMR) se deben incluir en un paquete normativo, y cómo se usará esa información o si podría utilizarse para mejorar, retrasar o evitar la aprobación. A pesar de esta incertidumbre, la introducción de la EMR a nivel regulatorio ofrece una gran oportunidad para diferenciar a las empresas. Los fabricantes de medicamentos que no inviertan en EMR pueden enfrentar desventajas si su paquete de pruebas es menos convincente que el de la competencia".

A medida que la EMR se vaya aceptando, podría superar algunas de las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos. El Sr. Faulkner señaló: "Empezar a usar la EMR tempranamente también tiene la ventaja de contribuir a cerrar las brechas de información relevantes para los responsables de la toma de decisiones (por ejemplo, financiadores y proveedores). Los ensayos clínicos en algunas áreas de terapéuticas están cambiando, haciendo que el uso de la EMR sea una adición lógica que proporciona flexibilidad y eficiencia, así como un medio para contextualizar los beneficios y riesgos de los productos nuevos en formas difíciles de captar en un estudio pivotal. Este paso también refleja un reconocimiento más amplio

por parte de las partes interesadas en salud de que el desarrollo de la evidencia es continuo y que, si bien tiene ventajas de validez interna, el ensayo clínico tradicional tiene límites y no es la última palabra sobre el valor del producto".

Ensayos virtuales

Casi 80% de los ensayos no cumplen con los cronogramas de inscripción, y estos retrasos pueden ascender a US\$8 millones en ingresos perdidos por día, según una estimación de Cutting Edge Information [4]. Los ensayos virtuales, que utilizan tecnología para interactuar con el paciente y recopilar datos de seguridad y eficacia, están emergiendo como la herramienta preferida para el desarrollo de fármacos, y ofrecen la posibilidad de interrumpir los modelos tradicionales de subcontratación y colaboración. Como tal, Big Pharma apuesta por ensayos virtuales para maximizar la eficacia de los ensayos clínicos. Por ejemplo, Novartis se encuentra entre los últimos en asociarse con Science 37, una compañía de tecnología móvil y ensayos clínicos, para permitir la participación de los pacientes en estudios que usan dispositivos móviles y servicios de telemedicina. Otras compañías, incluyendo Sanofi y Otsuka, ya lo habían hecho.

El Sr. Staub de IQVIA dijo: "Durante décadas, los ensayos clínicos han utilizado un enfoque tradicional basado en los centros de investigación. Los nuevos acercamientos que aprovechan los avances en la tecnología, como los ensayos clínicos virtuales, podrían ser más rentables y estar centrados en el paciente. Un enfoque de ensayo clínico virtual requiere operaciones clínicas en profundidad y experiencia terapéutica, impulsadas por una colaboración tecnológica que incluya la telemedicina, la atención domiciliaria, los dispositivos móviles de salud y otros elementos. Los ensayos virtuales tienen el potencial de llegar a más pacientes, mejorar el compromiso del paciente y crear un enfoque más personalizado que reduzca parte de la carga de los pacientes. Creemos que este es un desarrollo emocionante, tanto para los patrocinadores como para los pacientes, ya que utilizamos tecnologías modernas que nos ponen a la cabeza del futuro de la investigación clínica".

El advenimiento de los ensayos virtuales y las capacidades de mHealth están teniendo un impacto significativo en el ecosistema de los ensayos clínicos y las formas tradicionales de

llevar a cabo los ensayos, según David Johnston, Ph.D., vicepresidente ejecutivo de Global Clinical Development, PPD. "El enfoque de mHealth nos ayuda a crear ensayos más amigables para el paciente porque los datos se pueden recopilar de nuevas maneras. La idea es que, al mejorar la conveniencia y disminuir el esfuerzo que tiene que hacer el paciente, haya más inscripciones y menos abandonos. Al mismo tiempo, estas nuevas formas de recopilación de datos nos dan acceso a nuevas poblaciones de pacientes que actualmente no participan en los ensayos", dijo el Dr. Johnston.

La conclusión es que podemos recopilar más datos que nunca y de diferentes tipos, lo que debería hacer que la toma de decisiones fuese más rápida, en última instancia, a acelerar el proceso general de desarrollo de medicamentos", agregó el Dr. Johnston. "Y, al recopilar los datos de forma remota, es posible incluir una gran cantidad de nuevas medidas de impacto. Ahora podemos acceder a grandes flujos de datos y podemos hacer lecturas de los datos en intervalos más frecuentes".

Dado que los ensayos virtuales ofrecen la posibilidad de ejecutar ensayos de manera más eficiente que nunca y la RWE permite que se apliquen datos más completos al desarrollo de productos y su seguimiento, la forma como se avanza en el desarrollo clínico podría ser muy distinta. Además, como las CROs están en el centro de todo, podemos esperar que su futuro papel en apoyar el desarrollo de fármacos sea cada vez más crítico.

Referencias

1. Chung, Jae 2017 Oct. 23 CRO Consolidation: A Sinister Threat Or Windfall For Pharma? <https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2017/10/23/cro-consolidation-a-sinister-threat-or-windfall-for-pharma/#2b3b5f906213>
2. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017 Feb 16. doi: 10.1186/s13023-017-0578-4 <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0578-4>
3. Oncologist, 2016 Apr. 21 (4):487-93. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0397. Epub 2016 March 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022038>
4. CenterWatch, 2017 March 13 Sanofi bets on virtual clinical trials <https://www.centerwatch.com/news-online/2017/03/13/sanofi-bets-virtual-clinical-trials/>

Ensayos clínicos con la vacuna contra la malaria en África: Continúa la oscura saga de ensayos clínicos globalizados (Malaria vaccine trials in Africa: Dark saga of outsourced clinical trials continues)

Pavan Kulkarni

Newslick, 17 de marzo de 2018

<https://newslick.in/malaria-vaccine-trials-africa-dark-saga-outsourced-clinical-trials-continues>

Traducido por William Louth

Además de problemas de eficacia, los críticos señalan conflictos de intereses e incluso cuestionan la necesidad de una vacuna.

En abril de 2017, los medios de comunicación utilizaron encabezados celebratorios—tales como “La primera vacuna contra la malaria en el mundo estará disponible a partir de 2018 y podría salvar decenas de miles de vidas”, “La primera vacuna contra malaria llegará a África en 2018”— para informar con entusiasmo los ensayos clínicos de gran tamaño que se iniciarán este año en África, que involucran a más de 750.000 bebés de 5 a

17 meses de edad que residen en Ghana, Malawi y Kenya, y en quienes se testará la vacuna RTS,S.

Permitir que se hagan ensayos clínicos, en una muestra tan grande, con una vacuna que ha demostrado baja efectividad, mientras hay intervenciones de salud pública que se ha demostrado que son eficaces para combatir la malaria, pero que no han sido suficientemente promovidas por las agencias internacionales, ha generado muchos cuestionamientos. Existen también informes de conflictos de intereses por las utilidades que varias de las agencias involucradas tienen en común. Además,

existe el temor de que en estos ensayos se cometan violaciones y engaños—como ya ha sucedido en ensayos previos realizados por dichas agencias.

Esta vacuna lleva el nombre comercial Mosquirix, y ha sido desarrollada por GlaxoSmithKline (GSK), en asociación con la Fundación Bill y Melinda Gates (BMGF por sus siglas en inglés) y una ONG americana llamada Programa para Tecnología Apropriadada en Salud (PATH por sus siglas en inglés – Programme for Appropriate Technology in Health). Esta ONG, habiendo recibido US\$1.000 millones en becas de la fundación, ha sido caracterizada como su “agente” virtual. La OMS utilizará los resultados que genere este ensayo clínico, que incluirán información sobre los problemas de seguridad asociados a la vacuna, para decidir si se añade o no al paquete básico de las medidas que se recomiendan contra la malaria.

En octubre de 2015, el Comité Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización y el Comité Asesor de la OMS sobre Políticas contra la Malaria recomendaron que se realizaran "demostraciones piloto limitadas" de esta vacuna "con hasta un millón de niños" como sujetos de prueba en África. Tenga en cuenta que BMGF es la segunda fuente de financiación más grande de la OMS.

GSK y sus patrocinadores, incluyendo la BMGF, han gastado un total de US\$565 millones en este fármaco [1], cuyos resultados interinos fueron "decepcionantes" y no alcanzaron los "criterios esperados para una vacuna contra la malaria que había establecido un consorcio liderado por la OMS", que requieren una "eficacia protectora de más del 50% contra una enfermedad grave y la muerte y que dure más de un año", señaló un artículo de la revista científica Nature.

“La eficacia resultó más baja de lo que esperábamos, pero desarrollar una vacuna en contra de un parásito es muy difícil de lograr”, reconoció el mismo Bill Gates en noviembre de 2012. “El ensayo clínico continúa y esperamos obtener más datos para ayudar a determinar si vamos a lanzar esta vacuna o no y cómo”.

Tres años después, la revista Nature reportó, en otro artículo [3], que los datos de la fase inicial de los ensayos clínicos realizados en 15.000 niños de siete países diferentes de África subsahariana mostraron “que una serie de cuatro inyecciones de RTS,S redujo el número de casos de malaria en solo 36% entre los niños jóvenes (Nota editores: Young children suelen ser los de 6-8 años) y en 26% en los niños (Nota: infants suelen ser menores de un año o máximo dos)”.

La vacuna, que contiene una proteína que se encuentra en la superficie del parásito de la malaria, actúa detonando una respuesta inmunitaria sistémica contra esta proteína y por ende equipando al receptor “para defenderse contra los parásitos si le pica un mosquito infectado”. Sin embargo, diferentes parásitos tienen proteínas ligeramente distintas y los investigadores que desarrollaron esta vacuna hace cerca de tres décadas, “no tenían las herramientas para dimensionar la gama de variabilidad”. Así pues, se encontró que la proteína que se usa en esta vacuna coincide con menos del 10% de los parásitos en la región donde fue testada [4]. Esto ha reducido su eficacia potencial a la mitad [4].

Según un biólogo molecular que trabajó con GSK durante los primeros años del desarrollo de esta vacuna, la reingeniería necesaria para que la vacuna coincida con la proteína que se encuentra en varios parásitos de malaria tomaría entre 10 a 15 años. Sin embargo, East African informó en el 2015 que “(ya) se esperaba que en 2017 se recomendará el uso de la vacuna”.

¿Se necesita una vacuna para la malaria?

Tal vez estos nuevos ensayos clínicos que se están haciendo en África producirán datos valiosos que se podrán utilizar para mejorar la eficacia de la vacuna durante los años siguientes. Esto llevaría a su inclusión en los programas de inmunización en estos países, garantizando enormes ganancias para GSK a largo plazo, y, de hecho, la inmunización de muchos millones de niños en África.

Pero ¿Dar cientos de millones de dólares en subvenciones filantrópicas para ayudar a una corporación a desarrollar una vacuna es la manera más efectiva que tiene BMGF, la fundación filantrópica más rica del mundo, para contribuir a la guerra contra la malaria?

El sur de Europa, donde la malaria fue endémica hasta el final de la segunda guerra mundial, quedó libre de malaria hacia 1975. Pero entre finales de los años ochenta y los inicios de los noventa, el alboroto político por el colapso de la Unión Soviética y la guerra del Golfo desencadenó una ola de migración hacia Europa, trayendo de nuevo la malaria al continente desde otras partes del mundo.

Después de alcanzar un pico de casi 100.000 casos de malaria en 1995, Europa logró reducir la ocurrencia de esta enfermedad a cero en 2015. Esto se logró no a través de vacunación, sino asumiendo “medidas anti-mosquito, principalmente drenaje de agua y larvicidas”, rociando DDT, cambiando el uso del suelo, drenando las aguas estancadas para el cultivo e incrementando el acceso general de la población a servicios de atención médica, de acuerdo con un artículo publicado en 2016 en el Malaria Journal [5].

Cualquier suposición de que África, al no ser Europa, es incapaz de tomar estas medidas se disipa rápidamente con el ejemplo de Eritrea, un país en el lado equivocado de EE UU, victimizado con sanciones y denominado repetidamente como la "Corea del Norte de África". Habiendo cerrado sus puertas a la ayuda extranjera y a la mayoría de las ONG internacionales, este país pobre en el cuerno de África, devastado por décadas de guerra, es uno de los pocos que ha logrado alcanzar el objetivo de desarrollo del milenio en relación con la reducción de casos de malaria. En reconocimiento de este logro, Eritrea recibió en enero de 2016 el Premio a la Excelencia que otorga la Alianza de Líderes Africanos en Malaria (African Leaders Malaria Alliance – ALMA por sus siglas en inglés), cuyo Secretario Ejecutivo declaró que "Eritrea ha sido un modelo para otras naciones en la lucha contra la malaria".

Entre 2001 y 2014, el número de casos de malaria en el país disminuyó de 125.746 por año a 35.725 por año. En 2014 solo se reportaron 15 muertes por malaria. Esto se logró mediante programas tales como la distribución pública de redes tratadas con insecticida para dormir, el rociado residencial dentro de los hogares, larvicidas, controlando los criaderos de mosquitos e

incrementando el acceso de la población a centros de salud, explicó el *Malaria Journal* en un artículo del 2015 [6].

Sin embargo, las grandes subvenciones a estados nacionales soberanos para implementar estas medidas, que se ha documentado que funcionan, no ofrecen las mismas oportunidades que las subvenciones a las corporaciones farmacéuticas como GSK, que están estrechamente asociadas con BMGF, y que tendrán aseguradas ganancias monopólicas a largo plazo.

La Fundación Bill y Melinda Gates, aún después de haber vendido la mayor parte de sus acciones en compañías farmacéuticas, por un valor de US\$205 millones, en agosto de 2009 [7] continuó manteniendo acciones en varias de ellas, incluyendo de GSK, a través de Berkshire Hathaway de Warren Buffett – una empresa en la que la fundación era dueña de caso el 50% de su cartera en junio de 2010, antes de recibir el mes siguiente US\$24,7 millones de acciones adicionales como “regalo” de Buffett. Bill Gates también es miembro de la junta directiva de Berkshire Hathaway, que hasta el 2014 tenía 1,5 millones de acciones en GSK.

Si bien el valor de las acciones puede oscilar a medida que se presentan nuevas oportunidades para generar beneficios en el mercado bursátil, la puerta giratoria entre la fundación y las mismas compañías farmacéuticas que se benefician de las subvenciones de la fundación, traicionan una alianza basada en más que la mera tenencia de acciones. Por ejemplo, Tachi Yamada, quien presidió el departamento de I&D (Investigación y Desarrollo) de GSK, fue nombrado director ejecutivo del programa de Salud Global de BMGF, cargo en el que prestó servicios durante cinco años hasta 2011. Kate James, que había trabajado en GSK durante nueve años, fue nombrado Director de Comunicaciones de la fundación, donde se desempeñó hasta octubre de 2013.

¿Por qué subcontratar ensayos clínicos a países en desarrollo?

Además del evidente conflicto de intereses por el hecho de que la fundación “financia programas que aceleran la I&D de compañías farmacéuticas privadas en las que la Fundación Gates tiene invertido su patrimonio y donde invierten sus donantes”, y el alcance de las violaciones durante ensayos clínicos previos que incluyeron a esta terna—BMGF, GSK y PATH—provoca más preocupaciones.

Desde engañar a los habitantes para hacerles creer que los ensayos clínicos eran de hecho un programa de inmunización llevado a cabo por el gobierno, hasta eludir el procedimiento para obtener consentimiento informado – las “flagrantes violaciones” por parte de PATH mientras probaba la vacuna del HPV (virus del papiloma humano) de GSK en Gujarat (India) en 2009, utilizando fondos de la fundación, han sido documentados en detalle en un reporte del comité parlamentario de 2013 [8].

Aquí no estamos discutiendo la necesidad, desde el punto de vista médico, de llevar a cabo ensayos con africanos para desarrollar una vacuna contra la malaria. De hecho, el desarrollo de cualquier medicamento nuevo requiere pruebas en una amplia gama de etnias para determinar su eficacia y seguridad. Sin embargo, el aumento desproporcionado en el número de ensayos

clínicos realizados en los países en desarrollo no puede explicarse únicamente por los imperativos de la ciencia médica. Hay otras motivaciones detrás de esta creciente globalización de los ensayos clínicos por parte de las corporaciones farmacéuticas occidentales.

El régimen regulatorio en el mundo desarrollado, que previamente había sido lo suficientemente indulgente como para permitir la “expansión y rentabilidad” de las grandes farmacéuticas, ahora está imponiendo reglas cada vez más estrictas. El director de consultor corporativo de la oficina londinense McKinsey, se quejó: “... los reguladores están introduciendo nuevas medidas que elevan los estándares de entrada, particularmente en partes del mundo desarrollado. Muestran poca predisposición para permitir el acceso al mercado, el aumento de precios y los productos derivados que no demuestran aportar un incremento sustancial de beneficios clínicos”.

Es así que, con nostalgia y tristeza, los autores de este reporte McKinsey empezaron el artículo con la frase: “Aquellos buenos días de la industria farmacéutica se han ido para siempre”.

La BMGF, que había comprado acciones en grandes empresas farmacéuticas por un valor de \$205 millones en 2002, naturalmente simpatizó con su difícil situación, compartiendo la preocupación de que el desarrollo de un mercado para sus vacunas estaba “plagado” por una serie de impedimentos, incluyendo la “entrada lenta... en ensayos de fases tempranas para pruebas-de-concepto con humanos, y el alto costo de los ensayos clínicos. Por lo general, toma de 15 a 20 años pasar del descubrimiento del objetivo al lanzamiento de una nueva vacuna”.

Ofreciendo ayuda a las grandes farmacéuticas, la fundación prometió “invertir en tecnologías que pudieran identificar candidatos prometedores a vacunas y refinarlos antes de entrar en los costosos y largos ensayos clínicos de etapa tardía. “Además”, la fundación clarificó con franqueza en una página en su sitio web, “buscamos modelos de colaboración más efectivos con los principales fabricantes de vacunas para identificar y buscar mejores oportunidades mutuamente benéficas”.

Instando a estos “grandes fabricantes de vacunas” a ingresar en nuevos mercados fuera del alcance de los estrictos regímenes regulatorios en los países occidentales, un Director Asociado de la oficina de McKinsey en Londres enumeró una serie de incentivos en la globalización de los ensayos clínicos hacia los países en desarrollo:

“Los ciclos para el desarrollo se pueden reducir gracias al más rápido reclutamiento de sujetos a partir de un grupo más grande de pacientes. Los costos de reclutamiento de pacientes y el pago a los investigadores también son más bajos. Esto puede beneficiar el desarrollo de medicamentos que tienen como objetivo los mercados emergentes o desarrollados, ya que los pacientes reclutados en los países emergentes pueden contar para el número total de pacientes que los reguladores europeos y estadounidenses requieren”.

Las poblaciones de África y Asia estarán bien servidas si sus respectivos gobiernos interpretan la declaración anterior como

un consejo para que las grandes industrias farmacéuticas de occidente exploten las debilidades de los regímenes reguladores en el mundo en desarrollo para maximizar sus beneficios - un consejo que evidentemente han seguido.

Referencias:

1. Callaway E, Maxmen A. Malaria vaccine cautiously recommended for use in Africa. *Nature*. 2015;526(7575)
<https://www.nature.com/news/malaria-vaccine-cautiously-recommended-for-use-in-africa-1.18638>
2. Butler D. Malaria vaccine gives disappointing results. *Nature*. 2012
<https://www.nature.com/news/malaria-vaccine-gives-disappointing-results-1.11785>
3. Maxmen A. Parasite mismatch explains mediocre performance of leading malaria vaccine. *Nature*. 2018.
<https://www.nature.com/news/parasite-mismatch-explains-mediocre-performance-of-leading-malaria-vaccine-1.18613>
4. Neafsey DE, Juraska M, Bedford T, et al. Genetic Diversity and Protective Efficacy of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. *N Engl J Med*. 2015; 373:2025-2037
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505819#t=articleTop>
5. Zhao X, Smith D, Tatem A. Exploring the spatiotemporal drivers of malaria elimination in Europe. *Malar J*. 2016;15:22
<https://doi.org/10.1186/s12936-016-1175-z>
6. Berhane A, Mihreteab S, Ahmed H, et al. Gains attained in malaria control coverage within settings earmarked for pre-elimination: malaria indicator and prevalence surveys 2012, Eritrea. *Malar J*. 2015; 14:467
<https://malariajournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12936-015-0992-9?site=malariajournal.biomedcentral.com>
7. Bank D, Buckman R. Gates Foundation Buys Stakes in Drug Makers. *The Wall Street Journal*. May 2002.
<https://www.wsj.com/articles/SB1021577629748680000>
8. Parliament of India Rajya Sabha. Alleged Irregularities in the Conduct of Studies using Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine by Path in India (Department of Health Research, Ministry of Health and Family Welfare). August 2013. Seventy Second Report.
<http://164.100.47.5/newcommittee/reports/EnglishCommittees/Committee%20on%20Health%20and%20Family%20Welfare/72.pdf>

Aprobaciones basadas en marcadores indirectos: cuestionadas por una investigación Ver en Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21 (3) bajo Investigaciones

(Approvals based on surrogate markers: Research raises questions
Zachary Brennan

Regulatory Focus, 21 de marzo de 2018

https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/3/approvals-based-on-surrogate-markers-research-rai?utm_source=Email&utm_medium=Informz&utm_campaign=Informz-Emails&_zs=NhIPH1&_zl=nDKN4

Traducido por Salud y FÁrmacos

Entrevistas

'El consentimiento electrónico transformará la experiencia del paciente en los ensayos clínicos' Lea, Tucker habla sobre las nuevas tendencias en el e-Consent, la investigación clínica virtual (*'Electronic consent will transform patient experience in clinical trials'* Lee, Tucker talk about new trends in e-Consent, virtual clinical research)

Lee Hye-seon

Korea Biomed, 29 de mayo de 2018

<http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=3381>

Traducido por Salud y FÁrmacos

El Korea Cancer Study Group (KCSG), que este año celebra su vigésimo aniversario, está prestando atención al consentimiento informado electrónico (e-Consent) y a los ensayos clínicos virtuales para facilitar el acceso de los pacientes coreanos a nuevos tratamientos contra el cáncer.

La asociación está particularmente interesada en abordar los malentendidos y las preocupaciones sobre los ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos con terapias oncológicas ofrecen oportunidades de tratamiento, pero con mayor riesgo de efectos secundarios. Los expertos dicen que debido a estos riesgos, los pacientes participantes tienen que entender toda la información sobre el estudio con precisión.

Recientemente, KCSG invitó a Michael Tucker, especialista senior en soluciones para productos de Medidata, al simposio del vigésimo aniversario para que compartiera sus conocimientos

sobre e-Consent, una nueva tendencia en ensayos clínicos e investigación clínica virtual. Medidata es un proveedor global de soluciones basadas en la nube (Internet) y análisis de datos para la investigación clínica.

Korea Biomedical Review se reunió con Lee Dae-ho, profesor de oncología en Asan Medical Center, y Tucker para compartir sus ideas sobre las últimas tendencias en e-Consent y en la investigación clínica virtual. Lee también es miembro del comité de planificación de KCSG.

KBR: ¿Qué diferencia hay entre los ensayos clínicos de hace 20 años y los actuales?

Lee: Fue a principios de la década de 2000 que los ensayos clínicos comenzaron a llevarse a cabo apropiadamente en Corea. Los pacientes tienen más oportunidades de tratamiento ahora que a principios de la década del 2000. Los procedimientos y los criterios de los ensayos clínicos ahora también son más estrictos. Esto se debe a que Corea ha seguido los estándares internacionales. El país es miembro de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). Además, Corea se atiene a los principios de buenas prácticas clínicas (GCP).

KBR: los ensayos clínicos virtuales están diseñados para permitir que los pacientes usen dispositivos inteligentes para informar sobre sus cambios físicos y reducir el número de visitas al hospital. Sin embargo, ¿no tienen problemas de reproducibilidad?

Lee: La reproducibilidad de un ensayo clínico virtual puede variar según las características de la investigación. También puede diferir dependiendo de la etapa clínica, los medicamentos y las enfermedades. El régimen de dosificación se ha simplificado y ahora hay medicamentos de hasta tres meses de duración. Los participantes en el ensayo clínico generalmente visitan el hospital cada cuatro semanas. En un estudio virtual, los pacientes pueden enviar información sobre los efectos adversos de los medicamentos y los efectos secundarios a través de medios electrónicos. Si el estudio es de fase 4, la investigación virtual puede reducir el número de visitas al hospital.

Además, los ensayos clínicos virtuales permiten la participación de más pacientes. Una de las razones por las que los pacientes no pueden unirse a la investigación clínica es la gran distancia entre su hogar y el hospital. Sin embargo, los ensayos clínicos virtuales utilizan un sistema que permite que los centros regionales de ensayos clínicos lleven a cabo más estudios.

Tucker: en la investigación clínica virtual, los datos de dispositivos automatizados como los dispositivos inteligentes, medidores de glucosa en sangre y escalas se pueden transferir automáticamente. La calidad del valor de los datos mejora con este proceso.

KBR: Escuchamos que muchos expertos locales estaban interesados en la conferencia de Tucker sobre e-Consent.

Lee: los formularios de consentimiento electrónicos se están expandiendo en muchos otros países. En el futuro, el e-Consent será el estándar en los ensayos clínicos porque a los pacientes les resulta mucho más fácil ver las imágenes y animaciones que leer un documento largo. Mientras más largo sea el formulario de consentimiento, más posibilidades hay de que malinterpreten el ensayo. Algunos incluso se niegan a participar. E-Consent permite explicaciones en imágenes y animaciones. Puede estar bien organizado. Sin embargo, hay un problema de seguridad.

Tucker: Medidata ha estado brindando servicio de consentimiento electrónico durante aproximadamente un año. El consentimiento electrónico no solo obtiene el consentimiento del paciente, sino que también educa. Los pacientes pueden agregar preguntas, verificar si entendieron información importante con precisión y recibir una forma más completa si se sienten insatisfechos. E-Consent ofrece una explicación adecuada solamente de las partes necesarias.

KBR: ¿Cómo se obtiene el e-Consent de un paciente?

Tucker: cuando comenzamos un estudio, les mostramos animaciones para que sepan de qué se trata el estudio. Luego, el paciente sigue leyendo acerca del estudio y los riesgos de efectos secundarios. Si el paciente se encuentra con una palabra desconocida, puede hacer clic en ella para leer una explicación adicional.

Después de leer el contenido, el formulario electrónico muestra cuestionarios para ver si el paciente lo entendió. Si el paciente se equivoca, el formulario da una pista y vuelve al contenido relacionado. Si el paciente vuelve a equivocarse sobre el mismo problema, el sistema ofrece información al respecto.

Proporcionamos e-Consent para permitir que el paciente o el tutor verifiquen el contenido en cualquier momento. También

puede verificar quién accedió a él, cuándo y dónde, evitando la falsificación.

KBR: En Corea ¿hay ensayos clínicos que utilicen e-Content?

Lee: Asan Medical Center participa en los ensayos clínicos globales de Roche. Como Roche usa e-Consent, el hospital planea usarlo también.

Hemos terminado la preparación, pero tenemos que decidir qué hacer con la firma del paciente. Si hay regulaciones al respecto, y el e-Consent se comercializa, habrá cambios significativos en los ensayos clínicos centrados en el paciente.

KBR: ¿Cree que e-Consent aumentará la participación en ensayos clínicos?

Lee: Por supuesto que sí. Los médicos pueden creer que han explicado suficientemente el propósito del ensayo clínico y sus riesgos uno a uno. Sin embargo, puede ser difícil para los pacientes entenderlos. Los pacientes incluso pueden olvidar lo que han escuchado. El consentimiento electrónico proporciona suficiente información por adelantado para que los pacientes puedan comprenderla con precisión.

Tucker: un estudio en un hospital de California obtuvo aleatoriamente el consentimiento de la mitad de los pacientes por escrito y la otra mitad utilizó el e-Consent. A las 24 horas, la encuesta en línea mostró que aquellos que utilizaron el e-Consent recordaban el 75% del contenido, mientras que aquellos que utilizaron el formulario en papel solo reconocieron el 58%. El uso de la tecnología puede ayudar a los pacientes a obtener una mejor comprensión, información y conocimiento.

Ahora, 19 países han adoptado el sistema e-Consent. Entre ellos, nueve introdujeron el sistema de Medidata. Como el programa ayuda a los pacientes a participar en más estudios clínicos, podemos probar nuevos tratamientos.

KBR: Profesor Lee, usted es uno de los expertos coreanos en esta área, y parece confiar en el éxito del e-Consent.

Lee: Sí, confío. Aunque solo los grandes hospitales como el nuestro comienzan a usar e-Consent, con el tiempo más hospitales empezarán a usarlo. Habrá más centros de ensayos clínicos y más conveniencia para los pacientes. Los pacientes podrán participar en los estudios más activamente.

Sin embargo, e-Consent es como una espada de dos filos. Estamos en la dirección correcta para promover el uso de e-Consent, pero debemos pensar cómo el sistema local debería incorporarlo, qué tan rápido y con qué seguridad. El consentimiento electrónico solo se aplica ahora a ensayos clínicos, pero espero que se pueda usar para exámenes médicos en generales. Entonces, podremos resolver muchos problemas que surgen de la brecha de información entre pacientes y médicos.

Un nuevo estudio de Janssen revela información sobre el consentimiento (New Janssen Study reveals consent insights)

Moe Alsumidaie

Applied Clinical Trials, 30 de marzo de 2018

<http://www.appliedclinicaltrials.com/new-janssen-study-reveals-consent-insights>

Traducido por Salud y Fármacos

En la industria se habla mucho de avanzar hacia eConsenting, sin embargo, no muchos han investigado la reestructuración del contenido de consentimiento y su impacto en la comprensión del paciente. Janssen se ha tomado la molestia de estudiar cómo los pacientes interactúan con el contenido del consentimiento y ha generado ideas para comprender mejor las reacciones de los pacientes. En el Congreso CROWN de ExL, Cassandra Smith, directora asociada de Investigator & Patient Engagement en Janssen, discutió los resultados de un estudio que realizaron con pacientes sobre la modificación del contenido del consentimiento.

Moe Alsumidaie: ¿Hay alguna diferencia entre la centricidad del paciente y el compromiso del paciente?

Cassandra Smith: Hay una diferencia entre centrarse en el paciente y el compromiso del paciente. Cuando se centra en el paciente el objetivo es mejorar el proceso y lo que se presenta al paciente, mientras que para lograr el compromiso del paciente se está cambiando la plataforma del ensayo clínico para que sea más interactivo con el paciente, y haya un compromiso de ida y vuelta. Por ejemplo, con relación al diseño e implementación del consentimiento informado, el proceso actual atrae la concentración del paciente a un documento extenso, en papel, que tiene términos técnicos y que se puede simplificar reduciendo el texto y modificando el lenguaje. Si se busca el compromiso del paciente, hay que pasar ese documento del papel a un formato electrónico, para que el paciente pueda interactuar con él, leerlo y obtener una descripción más detallada de los términos técnicos que presentamos.

MA: ¿Qué problemas descubrió con la forma en que los consentimientos se escriben actualmente?

CS: Nuestros grupos que se centran en los pacientes identificaron algunos temas centrales.

El primero fue que nuestro documento de consentimiento informado podía organizarse mejor. La información sobre un tema estaba fraccionada en secciones distribuidas en páginas diferentes. Estaba claro que el paciente quería entender todo lo que estábamos tratando de transmitirle sobre un aspecto de estudio en un solo lugar. Los pacientes también sentían que el lenguaje era detallado y realmente elaborado; el consentimiento tenía muchos párrafos en lugar de cuadros u otras formas de hacer que el texto fuera un poco más fácil de entender. Además, los pacientes querían que fuéramos más claros y concisos con lo que estábamos tratando de decirles en el consentimiento. Otro tema central fue que los pacientes no querían tener que leer el consentimiento completo para comprender bien lo que estábamos tratando de decirles; querían un resumen ejecutivo donde pudieran ver algunos párrafos que les informaran, en términos más generales, sobre el estudio. Esto podría ayudarlos a tomar una decisión rápida sobre su participación en el mismo, y si querían revisar el resto del consentimiento.

MA: ¿Puedes describir la tecnología utilizada para medir cómo leyeron los pacientes el consentimiento?

CS: Janssen tiene un grupo de investigación de mercado interno llamado Consumer Experience Center, que sabe mucho sobre estudios clínicos y estudios que involucran a los consumidores de nuestros productos. Cuando por primera vez acudimos a ellos con la propuesta de que nos ayudaran a estudiar nuestro consentimiento informado, se les ocurrieron cuatro cosas que pensaron que nos ayudarían a medir los resultados. La primera fue un rastreador de ojos; entregaron a los pacientes el consentimiento informado para que lo leyeran y rastrearon los movimientos de sus ojos, para ver cómo leen el documento, en qué palabras se centran y cuánto tardan en leerlo. Esta metodología de recopilación de datos confirmó que los pacientes estaban leyendo algunas de las áreas más a fondo que otras y destacó las áreas donde los pacientes se pararon y tuvieron que releer varias veces. El grupo también usó un detector de estado emocional que se sincronizó con el software de seguimiento ocular.

A medida que los pacientes leían el documento de consentimiento informado, cuando encontraban palabras, frases o secciones que invocaban algún tipo de respuesta emocional, podían girar el indicador a verde (para mostrar sentimientos positivos acerca de lo que estaban leyendo), o rojo (si era lo contrario, si tuvieron sentimientos negativos o no les gustaba algo). A través de esta metodología, identificamos de forma cuantitativa las secciones que provocaban sentimientos negativos y positivos. También, a través de una encuesta, recolectamos datos de la comprensión del consentimiento, ya que queríamos asegurarnos de que los pacientes tuvieran un conocimiento básico del estudio. Por ejemplo, supongamos que los pacientes deben hacer 10 visitas a la clínica para un estudio de 12 semanas. Queríamos asegurarnos de que salieran entendiendo eso y pudieran recordar esa información. Lo hicimos tanto para el consentimiento original como para el revisado, para ver si había diferencia y si entendieron uno mejor que el otro. La última herramienta de recolección de datos que utilizamos fueron emojis, que midieron cómo se sentían los pacientes cuando revisaban el formulario de consentimiento. Esta medición se estableció para ser más cualitativa, no cuantitativa, y queríamos mostrar un cambio direccional en cómo se sintieron los pacientes durante la revisión del documento inicial y durante la revisión del documento revisado.

MA: ¿Cómo usaron estos aprendizajes para modificar el consentimiento?

CS: Estuvimos inmediatamente de acuerdo con lo que decían los pacientes. Además del grupo centrado en el paciente, contratamos a una agencia de alfabetización y comunicación en salud para escuchar los comentarios de los pacientes y reescribir los documentos en base a lo que habían escuchado. La agencia observó que había mucha información dividida en diferentes áreas, por lo tanto, agregaron la información por temas en el consentimiento informado. También redujimos parte del texto; por ejemplo, generalmente discutimos los riesgos para un feto no nacido en muchos lugares del consentimiento. En el consentimiento revisado lo decimos todo a la vez en la sección de riesgos. Además, en el documento revisado simplificamos el lenguaje; originalmente, explicábamos los componentes del consentimiento en tres oraciones. En el consentimiento revisado, lo redujimos a una oración simple y nos centramos en exactamente lo que se debe decir al paciente. También organizamos algunos de nuestros contenidos; en lugar de

explicar los componentes en un párrafo largo, los presentamos en cuadros con frases cortas.

MA: ¿Qué resultados observó después de modificar el consentimiento?

CS: Nuestras mediciones mostraron que los pacientes tuvieron una experiencia más positiva con el consentimiento revisado. El puntaje de comprensión promedio del consentimiento informado revisado aumentó en un 7%, pero, lo que es más importante, el puntaje bajo mejoró en un 27%, indicando que más personas acabaron teniendo una mejor comprensión del documento que en el consentimiento inicial. Además, al escuchar los comentarios que se hicieron durante el grupo focal, observamos que los

pacientes tenían una reacción más tranquila al documento revisado. Hubo una respuesta más positiva al documento revisado y una mejor comprensión. Aprendimos de este estudio que tenemos que simplificar el contenido de los consentimientos, para que los pacientes puedan comprender mejor lo que dicen y los requisitos para participar en el estudio.

Nota de los Editores: Esta intervención ha logrado que los pacientes tengan una percepción más positiva de los ensayos clínicos, pero no vemos nada que indique que haya servido para que los participantes entiendan mejor los riesgos, derechos y obligaciones que acompañan a su decisión de participar en un ensayo clínico.

Globalización y Ensayos Clínicos

124 días para poner en marcha un ensayo clínico de nuevos medicamentos en España

IM, 18 de mayo de 2018

https://www.immedicohospitalario.es/noticia/14075/124-das-para-poner-en-marcha-un-ensayo-clnico-de-nuevos-medicamentos-en-espaa?utm_source=news_20

En el marco del Día Internacional del Ensayo Clínico, que se celebra el domingo 20, Farmaindustria ha presentado los últimos datos sobre estudios en España. De estos se desprende que nuestro país sigue avanzando en investigación clínica, ya que en los dos últimos años los plazos para la puesta en marcha de ensayos clínicos se han reducido en un 20%.

Todo según los datos del Proyecto BEST de excelencia en investigación clínica, promovido por Farmaindustria, quien asegura que la elevada calidad, amplias prestaciones e infraestructuras del Sistema Nacional de Salud, el prestigio y formación científica de los profesionales sanitarios, el compromiso de la industria farmacéutica asentada en España con la I+D y un marco legal adecuado han permitido situar al país en los últimos años entre los europeos con mejores condiciones.

"Desde la entrada en vigor, en enero de 2016, del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos, hemos visto cómo los plazos para la puesta en marcha de ensayos se reducían de forma muy notable, pasando de 155 a 124 días", explica Javier Urzay, subdirector general de Farmaindustria. También ha descendido el plazo de autorización de los ensayos por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), pasando de los 89 días de 2015, cuando aún estaba en vigor la normativa anterior, hasta los 64 días de 2017.

Con estos datos, España es el octavo país europeo con menores plazos para la aprobación de los ensayos clínicos, el cuarto más rápido al incorporar el primer paciente y el séptimo en lo que se refiere a la puesta en marcha de estos proyectos.

Por otro lado, la última actualización del Proyecto BEST (a 31 de diciembre de 2017), en el que participan 45 compañías farmacéuticas, 55 hospitales públicos y privados, 13 comunidades autónomas y tres grupos de investigación independientes, revela que la oncología sigue siendo el área terapéutica que concentra más esfuerzos en I+D por parte de la industria farmacéutica, ya que el 47,3% de los ensayos clínicos

registrados en esta plataforma desde 2015 se centran en este ámbito. Destaca también inmunología, que ha pasado de representar el 3,6% del total al 8,8% con la nueva normativa.

Otras áreas de especial interés para la investigación clínica promovida por la industria, que representa la mayor parte (78%) de la realizada en España, son hematología (6,6%), neurociencias (6,4%) y cardiovascular (5,9%). Al margen de las áreas terapéuticas, cabe destacar también que ya el 10,8% de todos los ensayos clínicos promovidos por las compañías están destinados al desarrollo de nuevos medicamentos contra enfermedades raras.

Los ensayos clínicos son el elemento fundamental de la I+D farmacéutica, hasta el punto de que representan aproximadamente la mitad de los 1.100 millones de euros que cada año invierte en investigación y desarrollo la industria farmacéutica asentada en España.

Los datos del Proyecto BEST también revelan que el 91,6% de los ensayos clínicos impulsados por la industria farmacéutica en España se desarrolla en varios centros y el 93,5% tiene carácter internacional.

"La implicación de tantos investigadores y agentes sanitarios en la investigación clínica se explica por el hecho de que los ensayos clínicos son cada vez más complejos y costosos debido, entre otras causas, a que cada vez más tienen en cuenta los perfiles genéticos de los pacientes y se centran en colectivos más específicos: no podemos olvidar que investigar y desarrollar un medicamento, desde la fase preclínica hasta que llega al paciente, supone una inversión cercana a los 2.500 millones de euros", destaca Urzay.

Con el fin de seguir impulsando el protagonismo de España en este ámbito, Farmaindustria ha estado trabajando en los últimos meses, junto con representantes de los comités de ética y la Sociedad Española de Farmacología, para actualizar los consentimientos informados conforme a la nueva normativa de protección de datos, que será de plena aplicación este 25 de mayo.

Asimismo, la Asociación coopera en la celebración de talleres con asociaciones de pacientes para dar respuesta al rol de paciente activo, formado e informado en el ámbito de la I+D, y

ha creado un grupo de trabajo mixto, formado por representantes de la industria y los pacientes, que elaborará una guía de recomendaciones en este terreno.

Nota de los Editores: La aceleración en la aprobación y puesta en marcha de los ensayos clínicos responde a los intereses de la industria, cuyo interés es sacar los nuevos medicamentos lo más rápidamente posible al mercado, para poder maximizar sus beneficios mientras tienen la exclusividad en el mercado. Hay que recordar que solo entre el 10-15% de los medicamentos que se testan en humanos acaban siendo comercializados, y que la mayoría de los medicamentos nuevos no añaden valor terapéutico a los medicamentos existentes. Por lo tanto, acelerar los ensayos clínicos no beneficia a los españoles y puede poner en mayor riesgo a los voluntarios que se inscriben en dichos ensayos.

Una nota publicada el 21 de mayo en el Global añade que “Los ensayos clínicos son el elemento fundamental de la I+D farmacéutica, hasta el punto de que representan aproximadamente la mitad de los 1.100 millones de euros que cada año invierte en investigación y desarrollo la industria farmacéutica asentada en España.” (Los ensayos clínicos en España se ponen en marcha más rápido. *El Global*, 21 de mayo de 2018 <http://www.elglobal.net/industria-farmacéutica/los-ensayos-clínicos-en-espana-se-ponen-en-marcha-mas-rapido-JD1544308>)

Europa. Los ensayos clínicos en pacientes pediátricos han aumentado un 50% en la última década

Ainhoa Muyo

El Global, 4 de mayo de 2018

<http://www.elglobal.net/industria-farmacéutica/los-ensayos-clínicos-en-pacientes-pediatricos-han-aumentado-un-50-en-la-ultima-decada-BE1521762>

La Comisión Europea ha publicado el informe “Estado de los medicamentos pediátricos en la Unión Europea”, en el que se refleja un importante aumento de los ensayos clínicos en pediatría en la última década. El dossier, elaborado con motivo del décimo aniversario de la regulación de estos medicamentos en la Unión, concluye que, gracias a esta normativa, ha crecido notablemente el número de investigaciones clínicas llevadas a cabo en niños antes de la autorización de los medicamentos.

El Reglamento en investigación pediátrica se elaboró hace una década con el objetivo garantizar la evidencia de la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos antes de que un producto sea utilizado por niños. Esta regulación tuvo un impacto considerable en el desarrollo de medicamentos pediátricos en la UE, ya que la investigación con recién nacidos era casi inexistente.

Además, el reglamento ha asegurado que la medicina pediátrica se convirtiera en una parte integral de la investigación general de nuevos medicamentos. Este resultado no se habría logrado sin una legislación específica. En este sentido, las medidas llevadas a cabo para mejorar su implementación han fortalecido su

efectividad, dando lugar a un aumento importante del número de ensayos.

Con todo esto, la proporción clínica de ensayos en la base de datos europea de ensayos clínicos EudraCT, que incluye niños, ha aumentado en un 50 por ciento en 2007-2016 del 8,25 al 12,4 por ciento. Por otra parte, la investigación en subpoblaciones pediátricas descuidadas también se ha incrementado considerablemente en la última década.

En consecuencia, y debido al aumento de las investigaciones en niños, cada año crece el número de medicamentos autorizados para el tratamiento de distintas enfermedades en pacientes pediátricos. Entre 2007 y 2016 se autorizaron más de 260 medicamentos nuevos para niños (nuevas autorizaciones de comercialización y nuevas indicaciones de medicamentos ya aprobados), la mayoría de ellos vinculados a los requisitos del Reglamento. El número de planes de investigación pediátrica (PIP) acordados superó el millar en 2017, de los cuales 131 se completaron a finales del año 2016.

En este sentido, hay una clara tendencia al alza en el número de PIP completados, con más del 60 por ciento finalizado en los últimos tres años. Además, las evaluaciones de las autoridades competentes de los estudios pediátricos realizados antes del Reglamento han ayudado a consolidar las pruebas ya existentes y a complementar el producto en formación con los datos pediátricos.

En términos económicos, el Reglamento ha generado resultados positivos desde una perspectiva socioeconómica que demuestra el beneficio de la inversión directa para mejorar la disponibilidad de medicamentos pediátricos. La combinación de obligaciones y recompensas parece efectiva para cambiar el enfoque de desarrollo de productos pediátricos. Aun así, el uso de recompensas se limitó al 55 por ciento de los PIP completados y hay casos de compensación excesiva o insuficiente que apuntan a ciertas limitaciones del sistema actual.

Infeciosas y Oncología, áreas a destacar

Analizando por áreas terapéuticas, las enfermedades infecciosas y la oncología son los sectores donde se centra el mayor número de ensayos clínicos, con un 13,8 y un 12 por ciento, respectivamente. Otra de las áreas donde se realizan mayor número de las investigaciones es la endocrinología y las enfermedades metabólicas, acaparando el 10,1 por ciento de los ensayos pediátricos.

Continuando en el ránking, las enfermedades cardiovasculares, la hematología, la inmunología y la reumatología y la neurología representan cada una de ellas más de un 6 por ciento de las investigaciones en niños para nuevos medicamentos.

Ensayos Clínicos y Ética

Los expertos en ética encuentran fallas en los centros oncológicos que comercializan sus ensayos clínicos como beneficios para los pacientes (*Ethicists find fault with cancer centers marketing their clinical trials as a patient Benefit*)

Mary Chris Jaklevic

Health News Reviews, 5 de abril de 2018

<https://www.healthnewsreview.org/2018/04/ethicists-find-fault-with-cancer-centers-marketing-their-clinical-trials-as-a-patient-benefit/>

Traducido por Salud y Fármacos



Vallas publicitarias como esta dan a entender que los ensayos clínicos representan un beneficio para los pacientes, dicen dos especialistas en ética.

Alex John London, PhD, de la Universidad Carnegie Mellon y Jonathan Kimmelman, PhD, de la Universidad McGill escribieron en JAMA Oncology que "los mensajes fuertes que equiparan el acceso a ensayos clínicos con los tratamientos dan a entender que los medicamentos no probados ya están establecidos como terapia".

Dijeron que esos mensajes contradicen el propósito de un ensayo clínico, que es determinar si una terapia funciona.

Entre los ejemplos que citaron:

- Una valla publicitaria erigida por el Georgia Cancer Center declara: "Ensayos clínicos: otra razón para visitarnos primero".
- En un video de Johns Hopkins Medicine (<https://www.youtube.com/watch?v=8ZKjQa4gFeQ&feature=c4-overview-vl&list=PLOA17443C77172961>), un médico dice que los ensayos clínicos "ofrecen la oportunidad de recibir nuevos tratamientos a los que (de otro modo) sus pacientes no tendrían acceso".
- Cancer Treatment Centers of America declara en su sitio web que los ensayos clínicos son "parte de nuestro compromiso de ofrecer a nuestros pacientes opciones nuevas e innovadoras de tratamiento del cáncer".

Es poco probable que reciban las terapias del mañana

En realidad, los pacientes que participan en ensayos clínicos rara vez reciben una de las terapias efectivas del futuro, escribieron London y Kimmelman.

Señalaron un estudio de 2014 que muestra que poco más del 10% de los fármacos que se testan en las fases tempranas de los ensayos clínicos obtiene la aprobación de la FDA. Pero incluso esta estadística es demasiado optimista para estimar las posibilidades de que un paciente reciba una terapia efectiva en un ensayo clínico porque los fabricantes, tratando de encontrar una forma de administración más efectiva, testan muchas

variables, como la dosificación, los horarios y otros factores, escribieron.

También dijeron que los mensajes de marketing de ensayos clínicos no indican que los pacientes a menudo tienen que soportar procedimientos o visitas clínicas extra, que carecen de propósito terapéutico, y generan expectativas poco realistas que podrían desalentar a algunos pacientes a solicitar cuidados paliativos.

Además, en algunos casos, los procedimientos adicionales, como las biopsias y las cirugías simuladas, acarrearán el riesgo de complicaciones graves.

En los centros de oncológicos la discusión se transforma en marketing

Algunos centros médicos establecidos han sido acusados de hacer un marketing engañoso en otras áreas. También hemos escrito sobre centros médicos académicos que promueven terapias de células madre no probadas con el fin de aumentar su reputación (<https://www.healthnewsreview.org/2017/11/need-scrutiny-misleading-stem-cell-claims-academic-medical-centers/>).

La especialista en bioética de la Universidad de Minnesota, Leigh Turner, PhD, dijo que este documento "avanza esa discusión fuera del ámbito del marketing de las células madre".

Si bien el trabajo académico anterior ha destacado las afirmaciones de marketing hiperbólico de los centros oncológicos, hasta donde nosotros sabemos, este es el primer artículo que se centra en los ensayos clínicos como herramienta de marketing.

En los últimos años, parece que los proveedores de tratamientos contra el cáncer han incrementado los esfuerzos para reclutar por la escasez de pacientes disponibles a participar en la investigación de medicamentos experimentales.

Turner dijo "Indica las contradicciones incrustadas en los centros médicos académicos" "Por un lado, tienen que realizar ensayos y promover la medicina basada en la evidencia. Por otro lado, operan de manera muy competitiva, tratando de atraer pacientes y atraer a gente a los ensayos clínicos. A veces el resultado es una retórica engañosa".

ASCO dice que los pacientes se benefician de los ensayos

El artículo cuestiona las opiniones de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, que en 2014 argumentó que los pacientes "generalmente se benefician" de participar en las fases iniciales de los ensayos clínicos, también conocidos como ensayos fase 1, destinados a establecer la seguridad.

ASCO dijo que los investigadores, durante las últimas dos décadas, han mejorado su capacidad para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un medicamento en particular, así como eliminar agentes ineficaces al principio del proceso de desarrollo.

"Con nuevos productos que atacan las anomalías específicas del tumor de un paciente, las mejores pruebas para identificar esas anomalías y diseños de ensayos clínicos más

sofisticados, hoy los ensayos oncológicos de fase I ofrecen a los pacientes más probabilidades de beneficio que nunca", dijo el presidente de ASCO, Peter Paul Yu. MD, en un comunicado de prensa en 2014. "Los pacientes no deben rehuir los ensayos de fase I y los médicos deben presentar estos ensayos como opciones para los pacientes elegibles durante todo el período de tratamiento activo contra el cáncer, no solo cuando todas las otras opciones de tratamiento hayan fracasado".

'Falta de conocimiento' es una barrera, dice ASCO

Cuando solicitamos a ASCO una respuesta a las preocupaciones que mencionamos en este artículo sobre el marketing de los centros oncológicos, el director médico de ASCO, Richard Schilsky, MD, emitió una declaración que en parte decía:

La comunicación sobre los riesgos, los beneficios y las alternativas al tratamiento en un ensayo son elementos clave del proceso de consentimiento informado. ASCO cree que los miembros de los equipos de atención médica y de investigación que están familiarizados con los objetivos de atención y los detalles del ensayo tienen que presentar objetivamente esta información al paciente.

La falta de conocimiento general y de comprensión de los ensayos clínicos son una barrera importante a la participación, pero esto debe hacerse dentro del contexto de la comprensión del objetivo de la investigación y la incertidumbre del beneficio del tratamiento, especialmente con terapias novedosas.

Nos comunicamos con cinco proveedores de servicios contra el cáncer cuyos materiales de marketing se mencionaron en el documento. Solo Cancer Treatment Centers of America respondió con una declaración de su presidenta de medicina y ciencia, Maurie Markman, MD.

Como organización, Cancer Treatment Centers of America siempre hará lo que sea mejor para nuestros pacientes. Estamos orgullosos de nuestro acercamiento a la investigación y nuestro trabajo para identificar nuevas opciones de tratamiento respaldadas por investigaciones científicas e innovadoras. Creemos firmemente que ofrecer ensayos clínicos y cualquier comunicación sobre estas ofertas, es esencial para mejorar la atención del paciente y avanzar en el tratamiento del cáncer para beneficio de los pacientes actuales y futuros.

Escasos recursos para aprender sobre ensayos

También hablamos con Janet Freeman-Daily, que escribe blogs y es defensora de pacientes, y que recibe tratamiento con crizotinib como participante en un ensayo clínico para probar su efectividad en el tratamiento de una forma rara de cáncer de pulmón, ROS1 positivo. El medicamento recibió la aprobación acelerada como tratamiento para esa enfermedad en 2016, en base a un pequeño ensayo de seguridad de Fase I. Se considera afortunada de haber encontrado una terapia que parece mantener a raya la enfermedad sin los efectos secundarios de la quimioterapia.

Freeman-Daily, que dijo haber recibido honorarios por haber hecho presentaciones para compañías farmacéuticas y genómicas, estuvo de acuerdo en que algunos especialistas en marketing de centros oncológicos "no piensan en como la

elección de palabras puede afectar las expectativas del paciente", pero cree que hay problemas mayores para los pacientes.

La comunidad médica, en su conjunto, no educa bien a los pacientes acerca de los riesgos y beneficios de los ensayos clínicos, dijo, y también hay poca comunicación sobre los riesgos y beneficios de las terapias aprobadas.

También señaló que las personas con enfermedades que carecen de terapia eficaz y que están tratando de aprender sobre los ensayos clínicos tienen acceso a muy pocos recursos.

"Creo que en realidad es bueno que los pacientes sepan dónde hay ensayos clínicos disponibles", dijo. "A medida que más pacientes se involucran en su cuidado, buscan opciones, y va bien saber dónde se están realizando los ensayos".

Mary Chris Jaklevic es reportera-editora en HealthNewsReview.org. Ella tuitea como @mcjaklevic.

Algunos centros oncológicos están engañando al público al publicitar los ensayos clínicos para que los pacientes accedan a los tratamientos de vanguardia, sostienen dos profesores de ética en un artículo publicado hoy.

Adenda: Después de publicar esta publicación, Georgia Cancer Center nos envió por correo electrónico una larga respuesta de Sharad Ghamande, MD de su director asociado para estudios clínicos e investigación.

Dice en parte:

Hacer que un paciente participe en un ensayo clínico es un proceso intensamente riguroso que requiere un diálogo que claramente incluya otras opciones, incluyendo tratamientos paliativos. De hecho, el documento para firmar un consentimiento informado a menudo es desalentador, hoy, para salvaguardar el bienestar del paciente, incluye más información sobre ventajas e inconvenientes que en cualquier otro momento.

... He sido parte integral de la construcción de una infraestructura clínica de ensayos oncológicos en el Georgia Cancer Center en la Universidad de Augusta y me enorgullezco mucho de ello. Somos uno de los 12 centros a nivel nacional que tenemos una subvención del Programa de Investigación Oncológica Comunitaria del Instituto Nacional del Cáncer (NCOR) y en Georgia estamos asociados con hospitales comunitarios y prácticas clínicas para reclutar a pacientes para que participen en los ensayos clínicos. ... Sin embargo, en una ciudad pequeña como Augusta, hay muchas personas que no saben que tenemos un programa activo de ensayos clínicos. Esos pacientes a menudo gastan tiempo, esfuerzo y energía viajando por todo el país para aprovechar las oportunidades que ofrecen los ensayos clínicos. Es importante ser transparente y honesto, ya que todos abordamos cuestiones que tienen trasfondos emocionales importantes, pero pronunciar estos esfuerzos como publicidad es injusto para todos los involucrados en la atención del cáncer.

Además, la historia fue editada para aclarar el estado de aprobación del medicamento crizotinib.

Le podría interesar

<https://www.healthnewsreview.org/2017/05/wary-pr-machines-promote-phase-2-studies/>

La FDA lanza una investigación criminal por una investigación no autorizada con una vacuna contra el herpes (*FDA launches criminal investigation into unauthorized herpes vaccine research*) Ver en **Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

Marisa Taylor

Kaiser Health News, 12 de abril de 2018

https://khn.org/news/fda-launches-criminal-investigation-into-unauthorized-herpes-vaccine-research/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=91f8323149-MR&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-91f8323149-149615549

Traducido por Salud y FÁrmacos

La mayoría de los ensayos clínicos ¿no son éticos? (*Are most clinical trials unethical?*)

Michel Shamy

American Council of Science and Health, 21 de mayo de 2018

<https://www.acsh.org/news/2018/05/21/are-most-clinical-trials-unethical-12987>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Un bebé prematuro nace con una forma de lesión pulmonar severa que conlleva un 20% de posibilidades de supervivencia. Su médico decide encomendarse a los santos y tratar con una técnica, que no está probada, pero que en adultos puede eludir los pulmones lesionados. El bebé sobrevive, y después de algunos intentos más, el médico se da cuenta de que la tasa de supervivencia con este nuevo tratamiento puede llegar al 80%. ¿Sabe lo suficiente sobre el tratamiento para que pueda convertirse en práctica habitual o se requiere un ensayo clínico aleatorizado?

En la medicina moderna, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son una forma muy efectiva de determinar la eficacia de diferentes tratamientos. En un ECA, los pacientes se asignan aleatoriamente para recibir uno de los tratamientos en estudio, y se miden las diferencias en sus resultados. La aleatorización puede ser una herramienta muy útil para minimizar el impacto de factores de confusión, de modo que los científicos puedan estar tan seguros como sea posible de que, las diferencias entre los grupos, se deben a los tratamientos y nada más.

Los ECAs pueden funcionar muy bien, por ejemplo, en circunstancias en que los científicos buscan comparar dos medicamentos disponibles para el mismo problema, como las convulsiones. Sin embargo, los ECAs a menudo son mucho más complicados que esto, involucran comparaciones entre medicamentos conocidos con otros no probados, o entre diferentes tipos de tratamiento: cirugía versus ninguna cirugía o incluso intervenciones a nivel hospitalario. Las preguntas sobre cuáles deberían ser las comparaciones, cuántos pacientes hay que incluir y qué características deben cumplir pueden plantear problemas difíciles en el diseño del estudio.

Además, los ensayos clínicos pueden crear una tensión ética entre los intereses de los pacientes de hoy y la adquisición de nuevos conocimientos para guiar la atención de los futuros pacientes, con el riesgo de que los pacientes actuales puedan verse perjudicados en el proceso. Minimizar este riesgo es un objetivo central de los sistemas y agencias que regulan los ECAs, incluyendo la FDA y los Comités de Ética en Investigación locales, así como también de los investigadores y médicos.

En los últimos años, una de las principales preguntas que han tenido que enfrentar campos tan diferentes como la neurología, la oncología y la pediatría es: ¿cuándo necesitamos un ECA para evaluar un tratamiento en particular?

Podemos imaginar circunstancias en las que no se requiere un ECA para responder una pregunta determinada; por ejemplo, no se necesita un ECA para demostrar el valor de los paracaídas para los paracaidistas. Además, no todos los ECAs serán éticamente apropiados, especialmente si implican privar a los pacientes de terapias probadas (o paracaídas).

Por lo tanto, para hacer que los ECAs sean científica y éticamente justificables, deben cumplir ciertas condiciones. Pero ¿cuáles son?

Gran parte de la literatura reciente sobre el tema de la ética de los ECAs hace referencia al concepto de "equilibrio o equipoise", que se refiere a la incertidumbre o el desacuerdo en la comunidad médica. Aunque se cita ampliamente, "equilibrio o equipoise" se ha definido de forma inconsistente, no hay una definición universalmente aceptada y puede ser difícil de poner en práctica. La mayoría de los científicos están de acuerdo en que no deberíamos hacer otro estudio cuando la respuesta se conoce con anticipación; hacerlo sería redundante, derrochador y, en última instancia, perjudicial para los pacientes. Cuando algunas estimaciones sugieren que hasta el 85% de la investigación clínica podría no servir para nada, existe un fuerte imperativo para desarrollar criterios claros sobre cuando es necesario hacer un ECA. En ausencia de tales criterios, se podría estar permitiendo que se sigan haciendo ECAs innecesarios, y los ECAs innecesarios son, por definición, no éticos.

Hemos propuesto un conjunto preliminar de criterios para guiar la discusión sobre si el ECA propuesto está científicamente justificado. Cada ECA debe (1) responder a una pregunta clara, (2) afirmar una hipótesis específica, y (3) asegurar que la hipótesis no se puede responder con los conocimientos disponibles, incluyendo los estudios no aleatorios. Entonces, examinamos una muestra de ECAs de alta calidad que han sido publicados y encontramos que solo el 44% cumplía con estos criterios.

Sin duda, nuestros resultados no necesariamente significan que el 56% restante no estén justificados o no sean éticos; más bien, nuestros datos sugieren que el proceso regulatorio para la aprobación de ECAs podría fortalecerse para garantizar que solo procedan aquellos ensayos que sean absolutamente necesarios. Ese es un objetivo constante de nuestra investigación sobre la investigación.

Vease en inglés: De Meulemeester J., Fedyk M., Jurkovic L. et al. Many RCTs May Not Be Justified: A Cross-Sectional Analysis of the Ethics and Science of Randomized Clinical Trials." *J Clin Epidemiol*, publicado en línea en diciembre 2017. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.027

Los centros oncológicos traicionan a la ciencia cuando anuncian ensayos clínicos como tratamiento (*Cancer centers sell out science when they advertise clinical trials as treatment*)

J. Kimmelman, AJ. London

Statnews, 25 de abril de 2018

<https://www.statnews.com/2018/04/25/cancer-centers-advertising-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

En un video promocional, el MD Anderson Cancer Center anuncia los ensayos clínicos, junto con la inmunoterapia y la terapia con haces de protones como una de sus muchas formas de "combatir el cáncer". Cancer Treatment Centers of America promueve ensayos clínicos como parte de su "compromiso con brindar a nuestros pacientes opciones nuevas e innovadoras de tratamiento contra el cáncer". Es posible que haya visto vallas publicitarias o escuchado anuncios de radio con mensajes similares. Pero lo que realmente está viendo y escuchando en dicha publicidad es una negación de principios éticos y de la ciencia.

Hay mucho dinero detrás de la oferta de tratamientos para el cáncer, y los centros de tratamiento contra el cáncer gastan aproximadamente US\$173 millones en publicidad anualmente. Una de las maneras en que compiten por los pacientes es ofreciendo un menú de opciones de ensayos clínicos y sugiriendo a los pacientes que participar en ellos aporta ventajas para su cuidado.

Como argumentamos en un artículo reciente de Viewpoint en *JAMA Oncology*, dicho mensaje no solo es engañoso, sino que también socava las mismas normas científicas que se supone que los ensayos clínicos, y los propios centros de cáncer, deben avanzar.

Algunos anuncios invitan a las personas a participar en un ensayo clínico mediante el uso de testimonios de pacientes que describen mejoras médicas significativas después de participar en un ensayo. En un video de MD Anderson, un paciente dice: "Al final del ensayo clínico apenas podían detectar un rastro de cáncer en mi cuerpo".

La razón fundamental para ejecutar ensayos clínicos es reemplazar las anécdotas con evidencia científica. Cuando las organizaciones prestigiosas usan anécdotas para alentar la participación en ensayos clínicos, otorgan credibilidad a una práctica que intentan desalentar y suplantar con la medicina basada en la evidencia.

Algunos anuncios implican que, como cada gran avance en el tratamiento se ofreció por primera vez a los pacientes que participaron en ensayos clínicos, los pacientes que ingresan a los ensayos obtienen acceso a grandes avances. Tales afirmaciones constituyen lo que los estadísticos tildan de falacia inversa. Piense en la lógica. Es como decir que la mayoría de las

personas que ganan la lotería compran sus boletos en tiendas de conveniencia (Nota, en EE UU solo se puede obtener lotería en esas tiendas), así que compre sus boletos de lotería en una tienda de conveniencia para ganar la lotería.

Sugerir que los ensayos brindan a los pacientes "una ventaja" oculta el hecho de que la mayoría de los nuevos medicamentos no son superiores a la atención estándar y, en algunos casos, son inaceptablemente tóxicos. Además, los ensayos a menudo implican visitas más frecuentes y procedimientos de investigación potencialmente gravosos, como biopsias de órganos. También esconde el hecho de que los participantes en los ensayos a menudo se asignan al azar, para controlar la composición de los grupos que permiten que los científicos comparen tratamientos novedosos con el estándar de atención. ¿Están los centros médicos implícitamente afirmando que los pacientes asignados al azar al brazo control están en desventaja?

Antes de que los pacientes puedan inscribirse en un ensayo clínico, deben pasar por un proceso de consentimiento informado con la intención de garantizar que comprenden la naturaleza y el propósito del estudio, así como la probabilidad de experimentar beneficios, molestias y riesgos. Sin embargo, a menudo los pacientes han decidido inscribirse en el ensayo antes de sentarse a discutir la información del consentimiento informado. Los anuncios que despliegan un razonamiento falaz y tergiversan el propósito de los estudios se aprovechan de las esperanzas y los temores de los pacientes, lo que puede dañar la integridad del consentimiento informado. Esto es particularmente pernicioso, dada la historia de engaño y prevaricación en la investigación médica que ayudó a que surgiera la bioética.

Los comités locales de ética en investigación trabajan arduamente para ayudar a los pacientes que están navegando por un laberinto de miedo, incertidumbre y exageración a ver los ensayos clínicos como lo que son: experimentos médicos que desempeñan un papel esencial en la generación de evidencia para el cuidado de futuros pacientes. Los mensajes que usan un lenguaje emotivo para enfatizar el potencial de beneficio individual sin mencionar los riesgos o cuantificar la perspectiva de beneficio o daño, desvían las expectativas y complican esta tarea.

El aspecto más insidioso de estos anuncios proviene del embrollo de que los pacientes que obtienen acceso a medicamentos en los ensayos tienen una ventaja sobre los pacientes que no los obtienen. Si esto fuera cierto, no tendría sentido ejecutar ensayos clínicos. Más importante aún, este mensaje reduce la credibilidad de prestigiosas organizaciones al mismo nivel que tienen las clínicas sin escrúpulos que ofrecen a los pacientes tratamientos no probados, basados en células madre. También refuerza la posición de movimientos como "derecho a intentar", que consideran que los ensayos clínicos son obstáculos innecesarios para acceder a los beneficios de tratamientos novedosos no probados. De hecho, un hombre vestido con una bata blanca en un video de MD Anderson explícitamente dice: "Usted se siente inmediatamente queriendo tratar a todos con lo que se usa en el ensayo".

Para solucionar esto, ofrecemos tres sugerencias. En primer lugar, las organizaciones de atención médica deben tratar todos los mensajes públicos como parte de su deber de proporcionar

información confiable y precisa a los pacientes. Para facilitar esto, los departamentos o agencias de marketing deben examinar los anuncios de los ensayos clínicos propuestos con los comités de ética hospitalaria o los comités de ética en investigación.

En segundo lugar, las sociedades profesionales como la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica o grupos de defensa de los pacientes como la Sociedad Americana del Cáncer deberían emitir políticas o directrices sobre la publicidad de ensayos clínicos por parte de los centros médicos. Dichas directrices deben instar a que los anuncios no socaven el consentimiento informado del paciente al inflar las expectativas y generar malentendidos sobre la investigación.

Tercero, la FDA, que regula los anuncios de medicamentos, y la Comisión Federal de Comercio y los fiscales generales, que supervisan las prácticas de comercialización, deberían considerar regular los anuncios de ensayos clínicos o, al menos, establecer pautas estrictas para los mensajes públicos que se emitan sobre ellos.

Existen muchos motivos válidos para que los pacientes participen en la investigación clínica, entre los que destaca el deseo de ampliar las fronteras de nuestra comprensión del cáncer y nuestra futura capacidad para tratarlo. Para algunos pacientes, incluso la escasa probabilidad de cosechar beneficios personales puede ser suficiente para incentivar su participación.

Los pacientes que ofrecen sus cuerpos para ayudar a descubrir los tratamientos del mañana merecen mensajes verídicos, equilibrados y respetuosos con su papel en avanzar la ciencia, y no la cada vez más frecuente exageración en torno a los ensayos clínicos.

Demanda contra Canadá por años de presunta experimentación con indígenas (*Canada sued over years of alleged experimentation on indigenous people*)

Ashifa Kassan

The Guardian, 11 de mayo de 2018

<https://www.theguardian.com/world/2018/may/11/canada-indigenous-people-medical-experiments-lawsuit>

Traducido por Salud y Fármacos

En un tribunal canadiense se ha entablado una demanda colectiva en nombre de los miles de indígenas presuntamente sometidos a experimentos médicos sin su consentimiento a mediados del siglo XX.

La demanda, presentada este mes en un tribunal de la provincia de Saskatchewan, sostiene que el gobierno federal es responsable de los experimentos supuestamente llevados a cabo en las reservas y en las escuelas residenciales entre los años 1930 y 1950.

La demanda también acusa al gobierno canadiense de una larga historia de "atención médica discriminatoria e inadecuada" en hospitales y sanatorios indios, componentes clave de un sistema de salud segregado que operaba en todo el país desde 1945 hasta principios de los años ochenta.

"Esto me parece tan atroz que debe acarrear daños punitivos y ejemplares, además de una indemnización", dijo Tony Merchant, cuyo Merchant Law Group presentó la demanda colectiva.

La demanda, que aún no se ha discutido en los tribunales, alega que las escuelas residenciales -donde llevaron a más de 150.000 niños aborígenes en un intento de asimilarlos por la fuerza a la sociedad canadiense- se usaron como centros de experimentos nutricionales, donde los investigadores probaron su teorías sobre vitaminas y ciertos alimentos.

"Lo malo es que aquí nadie sabía lo que estaba sucediendo, ni sus familias", dijo Merchant.

Como se sabía que la dieta en las escuelas era nutricionalmente deficiente, los niños eran considerados "sujetos experimentales ideales", según documentos judiciales. Cita seis escuelas, ubicadas desde Nueva Escocia a Columbia Británica, y las vincula a experimentos llevados a cabo entre 1948 y 1953.

En ocasiones, los investigadores llevarían a cabo lo que Merchant describió como ensayos destinados a privar a los niños de nutrientes que los investigadores sospechaban que eran beneficiosos.

"Entonces, lo que hicieron de forma sistemática... era identificar a un grupo de niños indígenas en las escuelas en las que se los recluía obligatoriamente y no les daban el mismo trato", dijo Merchant. "Los usaron como control de los experimentos que estaban haciendo en otros lugares, y también los usaron para probar ciertos tipos de alimentos y medicamentos".

Los documentos del tribunal describen los detalles que los investigadores llegaron a implementar para proteger sus resultados: después de que un director en Kenora, Ontario, pidiera que todos los niños de la escuela residencial recibieran tabletas de hierro y vitaminas, el investigador le pidió que se abstuviera de hacerlo, ya que interferiría con el experimento.

En otros casos, los investigadores negaron el tratamiento dental de los niños, preocupados de que tener dientes y encías más sanas pudiera sesgar sus resultados.

La escuela en Kenora también se usó para probar un medicamento experimental en niños con problemas de oído, lo que dejó a nueve niños con pérdida auditiva significativa, según documentos judiciales.

La demanda señala que los que no cooperaban eran sometidos a abuso físico.

Los experimentos también se extendieron a las reservas, dicen los documentos judiciales. A veces los niños se utilizaban para estudiar la efectividad de los medicamentos y se les administraban dosis variables de tratamientos para comparar su efectividad en enfermedades que van desde la disentería amebiana a la tuberculosis. En Saskatchewan, los niños que vivían en las reservas se utilizaron para evaluar la eficacia de una nueva vacuna contra la tuberculosis.

Los investigadores que visitaron durante la década de 1940 una reserva al norte de Manitoba sospecharon que la desnutrición era

la causa de varios casos de ceguera y un brote de tuberculosis. Para probar su teoría, dieron suplementos nutricionales a 125 personas. Las otras 300 personas de la reserva fueron utilizadas como grupo de control, abandonados para luchar por sí mismos contra la malnutrición en medio del colapso del comercio de pieles y con límites fuetes de la ayuda del gobierno.

Años más tarde, los investigadores notaron que habían visto una mejora en la salud de los que recibieron los suplementos.

Merchant creía que el número de afectados por los experimentos podría alcanzar los miles. "Algunas personas ni siquiera saben que fueron objeto de experimentos", dijo. "En algunos casos, podemos probar que los directores de las escuelas dijeron: 'Bueno, necesitamos el consentimiento', y los investigadores dijeron: 'No vamos a pedir el consentimiento'".

La demanda está dirigida al gobierno federal, ya que fue Canadá quien estableció, financió y supervisó las escuelas residenciales, los hospitales y los sanatorios indios.

El demandante es John Pambrun, de 77 años, un hombre de las Primeras Naciones (indias) que pasó casi seis años de su infancia en hospitales y sanatorios indios. En 1955, mucho tiempo después de que los antibióticos se convirtieran en el tratamiento estándar para la tuberculosis, los médicos extirparon parte de su pulmón derecho, según documentos judiciales.

"No podemos encontrar nada en los registros médicos que indique que tuvo tuberculosis", dijo Merchant. "Simplemente estamos desconcertados".

Los años de tratamiento lo alejaron de su familia y de su educación, mientras que la pérdida parcial de un pulmón lo dejó sin aliento y limitó sus opciones de empleo. "Todos estos años se ha sentido devorado por el maltrato que recibió de una nación que se responsabilizó por su cuidado y que tenía un compromiso especial con su bienestar", dijo Merchant.

Muchas de las acusaciones contenidas en la demanda provienen de investigaciones realizadas por Ian Mosby de la Universidad de Guelph. En una investigación publicada en 2013, documentó más de una década de experimentos nutricionales en pueblos indígenas.

IEn una declaración a The Guardian, un portavoz del departamento de asuntos indígenas y del norte de Canadá describió las noticias sobre las acusaciones como "muy preocupantes". Tras señalar que el gobierno federal aún no había revisado la reclamación, el ministerio se negó a hacer más comentarios.

Si bien Merchant reconoció que la demanda estaba dirigida contra el gobierno actual, en lugar de los muchos gobiernos que supuestamente permitieron que estos experimentos ocurrieran bajo su supervisión, lo describió como parte de los incipientes esfuerzos de Canadá por enfrentar el maltrato histórico a la población indígena del país.

"Estamos en el momento de enmendar nuestra relación con los pueblos indígenas", dijo. "Entonces, volver y reconocer que

hubo un error y pagar una compensación, creo que es importante".

India. Ensayos clínicos poco éticos en humanos anunciados como empleos, violación total de ética médica dice la sociedad civil (*Unethical human clinical trials for jobs, total violation of medical ethics says civil society*)
Newsroom, 25 de abril de 2018
<https://newsroom.in/unethical-human-clinical-trials-drug-trial/>
Traducido por Salud y Fármacos

Alrededor de 21 hombres sanos de Churu vinieron a Jaipur con la esperanza de ganar algo de dinero. Sin embargo, se les había ocultado la naturaleza del trabajo que el hospital multiespecializado de Jaipur les daría. A su llegada, estos hombres fueron admitidos y se les pidió que tomaran un medicamento que, según el médico, mejoraría la digestión, 17 de ellos aceptaron y otros cuatro se negaron.

Para los que no conozca hay que explicar que en 2017, el Hospital Malpani y varios hospitales en toda India fueron autorizados a realizar el ensayo clínico de fase II de un medicamento formulado por Glenmark Pharmaceuticals. Los 17 que recibieron el medicamento antes de sus comidas ahora alegan que el hospital les usó de forma no ética para un ensayo clínico.

"El incidente reciente en que trajeron a 20 personas pobres y sanas de los distritos de Churu y Bharatpur con el pretexto de conseguir empleo y luego les administraron medicamentos que provocaron complicaciones médicas graves es una violación total de toda la ética médica que rige los ensayos clínicos", dijo la sociedad civil de Rajasthan actuando como grupo.

En un comunicado de prensa, dijeron colectivamente: "Condenamos la manera siniestra en que se están llevando a cabo los ensayos clínicos en el Hospital de Malpani, Área de VKIA, Jaipur, burlando todos los protocolos y procedimientos estándar establecidos por el Controlador General de Medicamentos de la India".

Jan Swasthya Abhiyan, Rajasthan, PUCL, Actionaid, BGVS, BARC, Prayas y varias otras organizaciones, redes e individuos de derechos humanos, organizaciones de derechos de mujeres y de niños criticaron colectivamente el horrible acto.

También expresaron su preocupación sobre cómo India se está convirtiendo en un centro de ensayos clínicos para compañías farmacéuticas, la mayoría de las cuales son compañías transnacionales. "Las personas pobres y sin educación del país están siendo coaccionadas para convertirse en conejillos de Indias por una mísera suma de dinero, y en el proceso se están sometiendo a consecuencias médicas adversas sin recibir una compensación adecuada", decía el comunicado de prensa.

Según organizaciones no gubernamentales que han protestado contra el reciente incumplimiento de las normas, el Hospital Malpani de Jaipur administró medicamentos (con la clave GRC27864-201 con fecha de vencimiento el 30 de abril de 2019), fabricados por Glenmark Pharmaceuticals, con sede en Mumbai y causaron efectos adversos a las personas que los

recibieron. Afirman que el bienestar médico de estas personas debe investigarse más a fondo para descartar los efectos adversos y también para determinar si las reacciones son solo sintomáticas o si han causado un daño más grave a los órganos del cuerpo.

También han exigido la creación de organismos reguladores para supervisar los ensayos clínicos en India y la cancelación inmediata del permiso para realizar ensayos clínicos del Hospital Malpani, Jaipur. "Se debe realizar una investigación para documentar las violaciones a la normativa durante la implementación de ensayos clínicos en el Hospital Malpani, y hacer un juicio cuando se presenten los casos penales", dijo Kavita Srivastava.

También han exigido que el gobierno realice la investigación adecuada y averigüe si Glenmark cometió alguna infracción al lanzar el ensayo clínico de su nuevo medicamento.

Entre otras demandas que la sociedad civil ha presentado ante el gobierno están, la indemnización para las 17 personas, la evaluación del alcance de los daños causados al cuerpo por el ensayo con medicamentos y el monitoreo riguroso de los centros donde se realizan los ensayos.

Agregaron que JSA Rajasthan y otras organizaciones han planeado una campaña contra los ensayos clínicos no éticos y que pronto organizarán una protesta contra el Hospital Malpani.

Los diecisiete afectados han presentado una FIR contra el hospital, y el gobierno de Rajasthan también ha ordenado que se investigue.

India. Glenmark recibe aviso por mala conducta durante los ensayos clínicos (*Glenmark gets notice over misconduct in clinical trials*)

T. Thacker

Livemint, 3 de mayo de 2018

<https://www.livemint.com/Industry/WdT6NgTYOTz73BGxpGdhtI/Glenmark-gets-notice-over-misconduct-in-clinical-trials.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Glenmark Pharmaceuticals Ltd se encuentra bajo escrutinio reglamentario por supuesta mala conducta durante la realización de ensayos clínicos en Jaipur, dijeron dos personas familiarizadas con los eventos.

La Organización Central de Control de Medicamentos (CDSCO) supuestamente encontró que en los ensayos clínicos se usaron identidades falsas, y hubo evidencia de desviaciones sustanciales de las buenas prácticas clínicas (BPC), en lo que podría ser el último golpe para la industria india que realiza ensayos clínicos, y que en los últimos años ha enfrentado una serie de problemas con los reguladores internacionales.

La supuesta mala conducta por parte de la compañía ha desencadenado una fuerte respuesta de la autoridad reguladora de medicamentos de India, que ha enviado un aviso a la empresa por no asegurar que el ensayo clínico se implementara en conformidad con la Ley de Medicamentos y Cosméticos de 1940 y el Reglamento 1945, y las guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). El organismo regulador ha pedido una explicación sobre

las presuntas irregularidades y ha dado un plazo de 10 días. Sin embargo, Glenmark ha negado haber cometido nada malo.

La compañía quedó expuesta cuando varias personas informaron que fueron engañadas a participar en un ensayo con analgésicos para tratar la osteoartritis en Malpani Multispeciality Hospital en Jaipur. La empresa suministró 38 kits en total, de los cuales solo tres se entregaron a los pacientes inscriptos el 6 de abril. Glenmark suspendió los ensayos en ese centro.

CDSCO, que había iniciado la investigación y enviado un equipo desde su oficina central el 22 de abril, encontró que las identificaciones de los pacientes eran inadecuadas e inconsistentes. Según las investigaciones, la inscripción de los sujetos fue "falsificada" y "no se puede confiar en ella".

El equipo también descubrió que dos de los tres pacientes mencionados en el formulario de consentimiento informado (ICF) estaban emparentados y no habían estado en el hospital en los últimos seis meses. "El equipo rastreó la dirección de los sujetos y observó que los sujetos inscriptos que aparecían en las formas de consentimiento informado eran cónyuges. Dijeron que no habían visitado el hospital de especialidades múltiples de Malpani en los últimos seis meses", dijo el informe. Mint ha revisado el informe y el aviso.

La tercera persona no pudo ser rastreada por el equipo de investigación.

El equipo de investigación también expresó su preocupación por el incumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

"Se descubrió que la infraestructura provista para realizar el ensayo clínico no era adecuada, ya que no había ventilación, no había aire acondicionado, no había baños, no había espacio suficiente entre las camas. El método para inscribir a los pacientes para dar continuidad a los ensayos no había sido revisado ni aprobado por el comité de ética y, por lo tanto, no estaba de acuerdo con las guías de BPC y las reglamentaciones correspondientes. Por lo tanto, se le pide que responda a la causa dentro de los 10 días posteriores a la recepción de este aviso", decía.

El Controlador General de Medicamentos de la India, Dr. S. Eswara Reddy, en su notificación enviada a la compañía también la responsabilizó por no "monitorear las actividades de ensayos clínicos" y tomar medidas "correctivas" para garantizar que el ensayo clínico se realiza de conformidad con la Ley de Medicamentos y Cosméticos (D&C) "

También se ha enviado un aviso al investigador.

Cuando se la contactó, Glenmark dijo que la compañía estaba siguiendo los procedimientos. "Glenmark ha estado llevando a cabo ensayos clínicos en la India y en todo el mundo durante muchos años. La seguridad del paciente y el cumplimiento normativo son de suma importancia para nosotros. El Hospital Malpani en Jaipur es uno de los muchos sitios que recientemente iniciaron un ensayo clínico de Fase II para la molécula de Glenmark GRC 27864 en pacientes con dolor moderado por osteoartritis.

"Malpani Hospital es un sitio aprobado por CDSCO para hacer ensayos clínicos y ha estado realizando pruebas para muchas empresas, incluyendo multinacionales, durante varios años. Tan pronto como nos dimos cuenta de las presuntas irregularidades en el Hospital Malpani, suspendimos el ensayo en ese centro por

razones de seguridad del paciente. Además, tenemos todas las aprobaciones necesarias para el ensayo en ese centro y hemos enviado todos los documentos de respaldo de nuestras aprobaciones al regulador", dijo el portavoz de Glenmark.

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La auditoría AllTrials encuentra que la mayoría de los principales financiadores públicos carecen de políticas de transparencia en la investigación (*AllTrials audit finds most top public funders lack research transparency policies*)

Hale C]

FierceBiotech, 26 de abril de 2018

<https://www.fiercebiotech.com/cro/alltrials-audit-finds-most-top-public-funders-lack-research-transparency-policies>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una auditoría de AllTrials, organismo de control de la transparencia en la investigación, la mayoría de los principales financiadores no comerciales de ensayos clínicos, incluyendo las organizaciones benéficas internacionales y los gobiernos, no tienen políticas que obliguen a informar los resultados del estudio.

De los 18 principales financiadores públicos y filantrópicos de la investigación clínica, que representan más de US\$40.000 millones en contribuciones anuales a la investigación, solo ocho requirieron que se publicaran resúmenes de los resultados, y solo la mitad pidió que se registraran los estudios.

Analistas del Laboratorio de Datos de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford analizaron las políticas de transparencia de los financiadores en el registro de los ensayos, los informes de resultados y el intercambio de datos de pacientes. Publicaron sus resultados en JAMA [1]. No se midió el cumplimiento de estas normas.

Se descubrió que tres financiadores no cubrían ninguno de estos tres aspectos, mientras que solo dos tenían todas las bases cubiertas: el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y la Fundación Alemana de Investigación.

"Estos resultados son preocupantes", dijo el coautor del artículo, el Dr. Ben Goldacre, cofundador de AllTrials. "Los financiadores públicos se han quedado muy rezagados y ahora son menos transparentes que la industria farmacéutica".

El año pasado, AllTrials realizó una auditoría de transparencia de las 42 compañías farmacéuticas más grandes del mundo [2] y descubrió que más del 90% se había comprometido a registrar los ensayos y a divulgar los resúmenes de los resultados.

"Necesitamos que estos financiadores demuestren liderazgo, que les digan claramente a los beneficiarios de sus subvenciones que todos los ensayos deben registrarse y notificarse, y que deben compartir sus datos", dijo Goldacre. Dieciséis del total eran organismos gubernamentales o públicos, mientras que dos, The Wellcome Trust y The Bill & Melinda Gates Foundation, eran filantrópicos.

En mayo de 2017, la Organización Mundial de la Salud solicitó a los financiadores no comerciales que se unieran a sus estándares para la divulgación pública de los resultados de los ensayos clínicos, pero solo un tercio de las entidades incluidas en la auditoría se había comprometido a implementarlos.

Referencia

1. DeVito NJ, French L, Goldacre B. Noncommercial Funders' Policies on Trial Registration, Access to Summary Results, and Individual Patient Data Availability. *JAMA*. 2018;319(16):1721-1723. doi:10.1001/jama.2018.2841
2. Goldacre Ben, Lane Síle, Mahtani Kamal R, Heneghan Carl, Onakpoya Igho, Bushfield Ian et al. Pharmaceutical companies' policies on access to trial data, results, and methods: audit study *BMJ* 2017; 358 :j3334

Reclutamiento, consentimiento informado y perspectivas de los pacientes

Cuando los científicos desarrollan productos a partir de datos médicos personales, ¿quién se beneficia? (*When Scientists Develop products from personal medical data, who gets to profit?*)

Richard Harris

NPR, 31 de mayo de 2018

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2018/05/31/615501659/when-scientists-develop-products-from-personal-medical-data-who-gets-to-profit>

Traducido por Salud y Fármacos

Si va al hospital para recibir tratamiento médico y los científicos deciden usar su información médica para crear un producto comercial, ¿se le debe algo como parte del trato?

Esa es una de las preguntas que surge a medida que los investigadores y desarrolladores de productos profundizan ansiosamente en el uso de datos digitales, como tomografías e historias médicas electrónicas, creando productos de inteligencia artificial que ayudan a los médicos a gestionar información e incluso a diagnosticar enfermedades.

Este problema surgió en 2016, cuando Google DeepMind decidió probar una app que mide la salud renal mediante la recopilación de 1,6 millones de historias de pacientes en el Royal Free Hospital de Londres. Las autoridades británicas encontraron que esto rompía las leyes de privacidad del paciente en el Reino Unido. (Actualización el 1 de junio a las 9:30 a.m. ET:

DeepMind dice que pudo implementar su aplicación a pesar de la violación).

Pero las reglas son diferentes en EE UU. Los casos más notables han involucrado a tejido vivo, pero los argumentos legales también se aplican a datos médicos. Uno de los mejores ejemplos se remonta a 1976, cuando John Moore fue a la UCLA para recibir tratamiento para la leucemia de células pilosas.

La profesora Leslie Wolf, directora del Centro de Salud, Derecho y Sociedad de la Facultad de Derecho de la Universidad Estatal de Georgia, dice que los médicos de Moore le brindaron buena atención médica, "pero también descubrieron que había algo interesante sobre sus células y crearon una línea celular sin su conocimiento", dice ella.

"Y lo que complica aún más las cosas es que le pidieron al Sr. Moore que viajara desde su casa en Seattle a L.A. varias veces, durante siete años, para obtener células adicionales sin decirle que tenían este interés comercial en sus células".

Moore demandó. En 1990, la Corte Suprema de California decidió que no era dueño de sus células, pero descubrió que sus médicos tenían la obligación de informarle que su tejido se estaba utilizando con fines comerciales y darle la oportunidad de objetar. Moore llegó a un acuerdo después de su batalla judicial, "pero el Sr. Moore ciertamente se sintió traicionado a través del proceso", dice Wolf.

El caso más famoso de esta naturaleza involucra a una mujer de Maryland, Henrietta Lacks. En 1951, los médicos del hospital Johns Hopkins de Baltimore recolectaron células de su cáncer de cuello uterino y las convirtieron en la primera línea celular inmortal del mundo, que crece constantemente en el laboratorio y se utiliza ampliamente en la investigación. Como se documenta en el libro de Rebecca Skloot y una película biográfica de HBO protagonizada por Oprah Winfrey, la familia se enteró mucho más tarde de lo que había sucedido y no recibió ninguna compensación. En 2013, los Institutos Nacionales de Salud llegaron a un acuerdo con su familia para guiar el uso de su información genética, pero la familia siguió planteando el problema.

Si bien esas peleas fueron sobre tejido vivo, "en cierto sentido, ya sean células o bits y bytes [digitales], todo es información sobre un individuo, de cualquier nivel", dice el Dr. Nabile Safdar, radiólogo de la Universidad de Emory y autor de un documento reciente que analiza el tema de los derechos de los pacientes en lo que respecta a sus scanners médicos.

Esta información se utiliza cada vez más en la investigación y, a su vez, puede terminar utilizándose para desarrollar un producto comercial que vale millones. Los pacientes ¿tienen derecho a beneficiarse?

"Esa es una pregunta que creo que debemos resolver", dice Safdar. "Y si fuera un paciente y mis datos se utilizaran para desarrollar algo que se compartiera como producto con otros, me gustaría saberlo".

Así no es como suele hacerse. En muchos hospitales de investigación, los pacientes rutinariamente firman un

documento, entre esa enorme pila de documentos de admisión, dando permiso para que la institución use sus datos personales para la investigación.

Safdar dijo "Que alguien otorgue el derecho de que sus datos se utilicen a perpetuidad en todas las aplicaciones de investigaciones futuras posibles, es algo que creo que merece mucha atención, y es algo con lo que estaría de acuerdo".

Aquí hay un ejemplo actual. Los investigadores de Johns Hopkins Medicine están extrayendo años de tomografías computarizadas que se realizaron inicialmente para cuidar de los pacientes. Esos pacientes firmaron un formulario diciendo que se podía usar esa información para la investigación. Y la investigación fue aprobada por la junta de revisión institucional de la universidad, que se encarga de sopesar la ética de los proyectos de investigación, dice la Dra. Karen Horton, directora de radiología.

Horton ahora está usando algunos de estos datos para enseñar a las computadoras a reconocer el cáncer de páncreas. Ella dice que parte de su acuerdo es que a los datos se les quita toda la información que podría identificar a un paciente individual, "así que usar las imágenes de un paciente para entrenar a la computadora no acarrea riesgos [de violar la privacidad]".

Y Horton dice que técnicamente, los datos no pertenecen a los pacientes. "En este momento, como lo define la ley, sus imágenes médicas son propiedad del sistema de salud", dice ella. "No eres dueño de la imagen".

Pero Wolf, la profesora de derecho y especialista en ética del estado de Georgia, dice que no está segura de que ese sea un argumento fuerte. "Sí, ellos [los médicos] crearon los scanners", dice, "pero sin duda el paciente tiene derechos relacionados con los scanners", como el derecho a verlos y, por supuesto, a decidir desde el principio si se pueden usar en investigación.

En general, se necesitan miles de scanners de muchas personas para desarrollar un producto comercial, por lo que los datos de una sola persona no son especialmente valiosos por sí mismos. En general, dice Wolf, los pacientes no tienen muchos argumentos legales, pero hay un problema ético.

"Mi preocupación no es que sea problemático *per se*", dice ella. Pero, "no creo que hayamos informado bien a la gente sobre lo que hacemos con sus datos".

Ella cita demandas por muestras de sangre que se tomaron al nacer y que terminaron siendo utilizadas para investigación.

"Una de las madres en el caso dijo 'si me hubieran preguntado, creo que hubiera dicho que sí', pero fue la sensación de que ni siquiera me preguntaron y utilizaron los datos", dice Wolf. "La gente generalmente estará de acuerdo, pero quieren que se les pregunte, al menos a algún nivel".

Y Safdar dice que hay momentos en los que la gente puede, de hecho, querer objetar cómo se usan sus datos.

"En una tomografía computarizada o en una resonancia magnética hay una gran cantidad de información", dice Safdar.

Analizando características como la grasa hepática, las obstrucciones de las arterias y la atrofia cerebral, los investigadores pueden estimar la probabilidad de cuánto tiempo esa persona probablemente viva.

Estos algoritmos generalmente se llaman "cajas negras", porque no hay forma de saber cómo llegan a sus conclusiones. Y si el algoritmo informático "da a conocer que tiene dos meses de vida, existen implicaciones para el empleo, para la obtención de seguros, para todo tipo de cosas que impactan la vida diaria de esa persona", dice Safdar. "Eso me preocupa un poco, especialmente cuando no está claro cómo esa caja negra está tomando esas decisiones".

¿Y qué pasa si el algoritmo en realidad se ha construido con un prejuicio inconsciente de algún tipo, pregunta, como por la raza, edad o sexo?

"Cuando ese mismo modelo, que funciona en un grupo específico de personas, se aplica a un grupo totalmente diferente de personas, podrían tomarse decisiones totalmente erróneas".

Estos problemas están volviéndose cada vez más urgentes a medida que estos productos basados en inteligencia artificial comienzan a llegar al mercado.

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Intereses

La FDA redacta una guía sobre consideraciones científicas y éticas para incluir a mujeres embarazadas en ensayos clínicos (*FDA Drafts Guidance on Scientific and Ethical Considerations in Including Pregnant Women in Clinical Trials*)

Ver en Boletín Farmacos: **Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 6 de abril de 2018

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/4/fda-drafts-guidance-on-scientific-and-ethical-cons>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA examina los criterios de elegibilidad en el diseño de ensayos clínicos y desarrollo de productos (*FDA examines eligibility criteria in clinical trial design and product development*) Ver en Boletín Farmacos: **Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá x ensayos clínicos, metodología**

Jill Wechsler

Applied Clinical Trials, 24 de abril de 2018

<http://www.appliedclinicaltrials.com/fda-examines-eligibility-criteria-clinical-trial-design-and-product-development>

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores del cáncer presionan para relajar las reglas para los ensayos clínicos (*Cancer researchers push to relax rules for clinical trials*)

H.Ledford

Nature, 2018; 556, 12-13

doi: 10.1038/d41586-018-03355-6

<https://www.nature.com/articles/d41586-018-03355-6>

Traducido por Salud y Fármacos

En EE UU, casi el 20% de los ensayos clínicos oncológicos financiados con fondos públicos fracasan porque los investigadores no pueden inscribir a suficientes participantes. Sin embargo, los pacientes y sus médicos a menudo se frustran cuando ven los requisitos a veces insuperables para unirse a un estudio.

Ahora, los investigadores están recortando las largas listas de criterios de elegibilidad para los ensayos, con la esperanza de

eliminar criterios innecesarios que podrían estar obstaculizando la investigación. El 16 de abril, representantes de la FDA se reunirán con las partes interesadas en Washington DC para analizar cómo los restrictivos criterios de elegibilidad para los ensayos clínicos pueden limitar la capacidad de los pacientes para acceder a tratamientos experimentales y la calidad de los datos generados por los estudios. La agencia planea usar la información que reúna para desarrollar pautas para los fabricantes de medicamentos.

"Puede tener las mejores ideas y la mejor ciencia", dice Stuart Lichtman, oncólogo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center en la ciudad de Nueva York. "Pero si nadie se inscribe en el estudio, ¿de qué sirve?"

Los requisitos de elegibilidad generalmente están destinados a proteger al participante o al estudio. Los participantes con algún grado de insuficiencia hepática, por ejemplo, serían excluidos de un ensayo con un medicamento que se cree que podría afectar ese órgano. Los criterios también pueden excluir a personas con condiciones que podrían confundir los resultados de un estudio.

Pero algunos investigadores dicen que la mentalidad de incluir cosas insignificantes ha aumentado los requisitos de los ensayos clínicos a lo largo del tiempo, ya que los científicos han utilizado protocolos previos como plantillas para sus próximos estudios. Eso puede restringir innecesariamente la participación en un ensayo.

Cercado

David Gerber, especialista en cáncer de pulmón del Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas en Dallas, y sus colaboradores encontraron [1] que el 80% de los ensayos clínicos patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU excluyeron a las personas con diagnósticos previos de cáncer. Sin embargo, en muchos casos, dice, el cáncer anterior podría haber sido detectado tempranamente y eliminado con éxito antes de que la persona desarrollara cáncer de pulmón.

"Lo que realmente me frustra son los casos en que realmente, en mi mente y en mi corazón, parece que los pacientes deberían ser elegibles", dice Gerber. "Si tuviera exactamente el mismo tratamiento sin que estuvieran en un ensayo clínico, se lo daría sin ninguna preocupación".

Un proyecto conjunto de la FDA, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en Alexandria, Virginia, y el grupo de defensa de pacientes Friends of Cancer Research en Washington DC encontró que cinco criterios utilizados frecuentemente para determinar la elegibilidad para un ensayo clínico de cáncer a menudo se podrían modificar sin dañar a los participantes o la integridad del ensayo. El equipo publicó sus resultados el pasado octubre [2].

Las personas con VIH, por ejemplo, alguna vez fueron excluidas de los ensayos por su mal pronóstico. Ahora, con tratamiento, a menudo viven tanto como las personas sin el virus y deberían incluirse en muchos ensayos de cáncer, concluyó el grupo.

El equipo también recomendó que, en algunos casos, los investigadores deberían aliviar las restricciones a las personas con disfunción orgánica. Eso podría ser particularmente importante a la luz del envejecimiento de la población en algunos países, incluyendo EE UU, dice Lichtman. Las restricciones se pusieron en práctica cuando los tratamientos contra el cáncer eran más tóxicos, señala, y podrían no ser necesarias para los medicamentos más específicos disponibles en la actualidad.

Movimiento juvenil

Según Lichtman, una recomendación que podría generar cierta controversia es la presión para reducir la edad a la que los pacientes son elegibles para participar en ensayos oncológicos en adultos de 18 a 12 años. Esto refleja una comprensión del metabolismo básico de los medicamentos, dice Edward Kim, oncólogo de Atrium Health en Charlotte, Carolina del Norte, quien presidió el esfuerzo de ASCO. "No hay nada mágico sobre los 18", dice. "Su cuerpo metaboliza farmacológicamente las drogas de la misma manera a los 12 años que a los 18".

Pero algunos médicos que tratan a adultos con cáncer pueden sentirse incómodos tratando a personas más jóvenes, y con frecuencia ese tratamiento se lleva a cabo en hospitales pediátricos, a diferencia de los ensayos clínicos para adultos. Además, la mayoría de los cánceres de adolescentes son raros y pueden diferir de los cánceres de adultos, incluso cuando comienzan en el mismo órgano. Esto significa que el cambio podría tener poco impacto en la investigación en general, dice el oncólogo pediatra Peter Adamson del Hospital de Niños de Filadelfia en Pensilvania. Pero aún podría ayudar a los adolescentes individuales que de otro modo podrían haber sido excluidos de los ensayos, agrega: "Es lo correcto".

Kim y otros están trabajando para ver implementados sus cambios y han enviado sus sugerencias a un influyente programa que coordina el desarrollo clínico de nuevas terapias en el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU. Kim dice que ha sido contactado por investigadores de grandes compañías farmacéuticas que están ansiosos por implementar los cambios en sus próximos ensayos. Y Gerber, a quien se le ha pedido dar charlas sobre sus análisis en todo el mundo, dice que los países con poblaciones envejecidas, como Japón e Italia, harían bien en reevaluar sus propios criterios de ensayos clínicos.

El resultado, dice Kim, podría ser datos más relevantes para las personas que él y sus colegas tratan todos los días. "Estos

pacientes tienen estas características y, finalmente, serán tratados por sus médicos", dice. "Este es el mundo real".

Referencias

1. Gerber, D. E., Laccetti, A. L., Xuan, L., Halm, E. A. & Pruitt, S. L. J. Natl Cancer Inst. 106, dju302 (2014).
2. Kim, E. S. et al. J. Clin. Oncol. 35, 3737–3744 (2017).

Science 37 y Novartis firman una alianza estratégica para avanzar en los ensayos clínicos descentralizados (*Science 37 and Novartis sign strategic alliance to advance decentralized clinical trials*)

Business Wire, 7 de marzo de 2018

<https://www.businesswire.com/news/home/20180306006783/en/Science-37-Novartis-Sign-Strategic-Alliance-Advance>

Traducido por Salud y Fármacos

Science 37, una empresa pionera centrada en ensayos clínicos "sin sitio", anunció hoy una alianza estratégica con Novartis para apoyar el desarrollo de sus nuevas ofertas de ensayos clínicos descentralizados (ECDs). Este acuerdo de tres años le permitirá tener una cartera más amplia de ensayos impulsados por la Red Orientada a la Ayuda de la Investigación (Network Oriented Research Assistant, NORA®), la plataforma de tecnología patentada de Science 37 que permite a los pacientes participar en investigaciones clínicas, independientemente de su ubicación geográfica, mediante dispositivos móviles y servicios de telemedicina.

A través de esta colaboración, Science 37 compartirá su conocimiento sobre el emergente ensayo clínico descentralizado (ECD) y ofrecerá soluciones de software empresarial personalizadas para impulsar ensayos en EE UU en las áreas de dermatología, neurociencia y oncología, cuyo inicio está programado para 2018.

"Estamos muy satisfechos de poder profundizar nuestra relación con un líder de la industria del desarrollo de fármacos innovadores como Novartis. Como uno de nuestros primeros inversores y patrocinadores, su liderazgo reconoció el valor de nuestra plataforma de tecnología NORA® y el modelo de ensayo clínico sin sitio" dijo Noah Craft, MD, PhD, y cofundador y CEO de Science 37. "Estamos encantados de lanzar esta alianza estratégica para acelerar nuestro trabajo científico centrado en el paciente en todas estas nuevas áreas terapéuticas".

La innovación digital patentada de Science 37 se aplicará para mejorar aún más los principales programas de desarrollo clínico de Novartis, permitiendo flujos de trabajo colaborativo en línea para compartir su profundo conocimiento de los ECDs, y durante estos tres años nosotros asesoraremos sobre el diseño de los estudios, los protocolos, el reclutamiento y las consideraciones regulatorias.

La oferta principal de Science 37 se centra en aprovechar la tecnología y la telemedicina para simplificar la participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Al facilitar el acceso a ensayos clínicos desde su casa, la compañía también está trabajando directamente para abordar la falta de diversidad entre los participantes en los ensayos tradicionales. Actualmente, menos del 10% de las minorías están representadas en los

ensayos clínicos y el porcentaje involucrado en ensayos oncológicos puede ser inferior al 2%. El modelo de investigación clínica basado en la telemedicina de Science 37, el ensayo Metasite™ o "sin sitio", cierra la brecha geográfica que existe entre muchos pacientes y los principales investigadores clínicos.

Más controversia sobre un importante ensayo clínico en cardiología (*More Controversy Over Major Cardiology Clinical Trial*)

L. Husten

Forbes, 30 de marzo de 2018

<https://www.forbes.com/sites/larryhusten/2018/03/30/more-controversy-over-major-cardiology-clinical-trial/#185fc3f0414d>

Traducido por Salud y Fármacos

Piense en esto: un nuevo artículo informa que un importante ensayo financiado por los NIH tiene problemas. El artículo plantea todo tipo de preguntas fundamentales sobre nuestra capacidad para realizar investigaciones clínicas significativas. Pero en lugar de expresar preocupación por estos problemas legítimos, los líderes médicos ignoran estas preguntas y en su lugar centran su ira y crítica en los autores del artículo, diciendo que es inapropiado atacar el ensayo sin antes consultar con sus líderes.

El ensayo ISCHEMIA fue diseñado para responder preguntas fundamentales sobre un tema importante: el diagnóstico y el tratamiento de la angina estable. Cuando el año pasado el ensayo estaba a punto de finalizarse, los investigadores cambiaron el principal criterio de valoración, que había sido la combinación relativamente "dura" de muerte cardiovascular e infarto de miocardio. Este extremo duro había sido un argumento poderoso para generar interés en el ensayo. Pero debido a que ISCHEMIA tuvo problemas para reclutar pacientes, más sobre eso más adelante, solo pudieron inscribir a 5.179 pacientes en lugar de los 8.000 planeados. Debido a este cambio, los investigadores creyeron que no podían acumular suficientes criterios primarios de valoración para lograr un resultado útil. Para salvar el ensayo, agregaron medidas de impacto "suaves" como hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca, a las medidas de impacto más duras de muerte CV e infarto de miocardio.

Como informé anteriormente, el cambio se hizo público, y surgió una controversia, con la publicación de un artículo de Christopher A. Rajkumar y sus colegas dirigido por Darrel Francis del Imperial College, London, en *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Acusaron a los investigadores de ISCHEMIA de "cambiar los criterios de valoración". Señalaron que debido a que los pacientes y médicos de ISCHEMIA sabían a que grupo de tratamiento habían sido asignados, sus tratamientos subsecuentes -incluyendo cosas como una nueva hospitalización por angina inestable- podrían haber sido influenciados por ese conocimiento. Esto, argumentaron, significaba que es mucho menos probable que el ensayo proporcionara una respuesta definitiva a un problema clínico extremadamente relevante.

El artículo de Francis fue atacado instantáneamente por los investigadores de ISCHEMIA y otros expertos en cardiología. Yves Rosenberg, del NIH, expresó "absoluta estupefacción y profunda decepción" por las "graves inexactitudes y malas

declaraciones" expresadas en el artículo. Un investigador de ISCHEMIA, Sripal Bangalore (NYU), inmediatamente descartó el artículo por contener "errores de hechos", pero no ofreció ningún detalle.

Los ataques no se centraron en los puntos principales del documento de Francis. Más bien se centraron exclusivamente en cómo se caracterizó el cambio del principal criterio de valoración en el artículo de Francis. "El 17 de enero de 2018, cuando ya había transcurrido más del 99% del período de reclutamiento, se realizó una modificación en el sitio web clinicaltrials.gov", escribieron los autores del Reino Unido.

"Debemos reflexionar sobre si el término criterio de valoración principal tiene algún significado especial o si estos objetivos se pueden cambiar a voluntad después de que un ensayo haya comenzado a reclutar, y especialmente si un ensayo muy destacado lo hace poco antes de informar el resultado", escribieron los autores británicos. Fue esta afirmación, de que el cambio al criterio final de valoración se había hecho de manera caprichosa o irresponsable, lo que los investigadores y partidarios de ISCHEMIA resintieron más.

En poco tiempo surgieron varios detalles importantes sobre el cambio a ISCHEMIA. Por primera vez, los líderes del ensayo revelaron públicamente que el cambio del criterio de valoración se había basado en un plan delineado en el protocolo original del ensayo. Un Panel Asesor Independiente con acceso a datos agregados de resultado, pero no a datos de resultado por grupo de tratamiento, recomendó el cambio, que fue aprobado por el NHLBI en junio de 2017. En enero de 2018 se actualizó el sitio web ClinicalTrials.gov para reflejar el cambio. Sin embargo, no hubo registro público ni explicación del cambio.

Los partidarios de ISCHEMIA culpan a Francis et al por no haber compartido el artículo con ellos. "Si se nos hubiera dado la oportunidad de examinar la información sobre el ensayo incluido en el manuscrito antes de la publicación del artículo, podríamos haber evitado la diseminación de información errónea", escribieron los líderes del ensayo ISCHEMIA Judith Hochman (NYU) y David Maron (Stanford) en un comentario publicado en respuesta al artículo.

Esto, por supuesto, es cierto, pero también representa un intento de desviar la responsabilidad y añade una carga imposible a los críticos del ensayo. En aras a la total transparencia, los investigadores -de un ensayo financiado con fondos públicos, hay que subrayar- pudieron y debieron haber aprovechado la oportunidad de anunciar proactivamente y explicar este importante cambio en su ensayo. Una explicación del cambio en ClinicalTrials.gov o una declaración publicada o un comunicado de prensa podría haber evitado por completo esta confusión.

Una respuesta típica al artículo de Francis provino de Ajay Kirtane (Universidad de Columbia). Expresó su profunda preocupación por la publicación de la carta de Francis, diciendo "el daño ya se ha hecho" y comparó su publicación, asombrosamente, con los "asuntos políticos de hoy en día". "Como profesión, en el futuro, tenemos que demostrar que somos mejores que esto", tuiteó.

Haciéndose eco de su colega de Columbia, Gregg Stone (Universidad de Columbia), uno de los líderes del ensayo, que tuiteó que los editores de la revista no deberían haber publicado el artículo "incendiario / controvertido" sin una carta de respuesta "a menos que el objetivo sea emular a las revistas amarillistas".

Kirtane y Stone se sintieron muy afectados por la aparente falta de respeto por los líderes de ISCHEMIA, pero no expresaron preocupación alguna por las cuestiones más importantes planteadas por el hecho de que un importante ensayo patrocinado por el NIH de US\$84 millones había sido debilitado o comprometido.

El episodio completo se puede ver como un ejemplo perfecto de cómo se posicionan los interesados en un intento desesperado de defenderse de la amenaza de un ataque de aquellos que son percibidos como que quieren desafiar el *status quo*.

Francis respondió en Twitter con una respuesta devastadora, primero señalando que a pesar de la insistencia de Kirtane y Stone en respetar debidamente el ensayo, su institución de origen, la Universidad de Columbia, solo había inscrito a tres pacientes en el ensayo. Kirtane y Stone, en otras palabras, mostraron tener mucho más respeto por ISCHEMIA a través de sus palabras que a través de sus hechos.

Luego, Francis pasó a enumerar casos en los que los investigadores del ensayo citaron públicamente los criterios de valoración originales como una de las principales fortalezas del ensayo. Incluso publicó un video tomado del sitio web del ensayo de ISCHEMIA en el que Stone citó repetidamente los criterios de valoración duros como un indicador clave de la fortaleza e integridad del ensayo. (El video ha sido eliminado sin comentarios ni explicaciones del sitio web de ISCHEMIA.) Aquí están las propias palabras de Stone en el video:

... siempre que no haya diferencias en los resultados duros, la muerte o el infarto de miocardio, creo que la revascularización para la cardiopatía isquémica estable va a ser relegada principalmente a pacientes que no hayan respondido al tratamiento médico inicial.

Francis criticó también a los críticos exigiendo una corrección inmediata al señalar la ausencia de una exigencia similar a las numerosas publicaciones de los líderes de ISCHEMIA que destacaron el criterio de valoración principal original como una característica clave del ensayo, sin mencionar el plan alternativo de ampliar los criterios finales.

Una cosa debe ser clara: los ataques al artículo de Francis desvían la atención de la importancia y significancia del cambio en el criterio de valoración primario de ISCHEMIA, un cambio que afectará significativamente nuestra percepción del ensayo y su capacidad para proporcionar información significativa. No quiero sugerir que el ensayo ahora carecerá de sentido, pero este cambio disminuye significativamente la importancia del ensayo. Y, sin embargo, los investigadores y defensores del ensayo han optado por no abordar o explicar este punto clave, aunque el cambio se realizó en junio de 2017.

Los investigadores de ISCHEMIA también han decidido no abordar una serie de otras preguntas importantes planteadas por este episodio, incluyendo preguntas sobre la transparencia, el pre-registro y la especificación previa, y el papel de ClinicalTrials.Gov.

La controversia también debería llamar la atención sobre otro problema poco discutido pero flagrante, que es el compromiso de la comunidad de cardiología en apoyar la investigación que genera preguntas legítimas sobre prácticas clínicas comunes. Esto es, en la jerga actual, un problema existencial para toda la cardiología, no solo la cardiología intervencionista y, sin embargo, hay muy poca discusión pública al respecto. Como demuestra este episodio, los líderes en cardiología están mucho más inclinados a cuestionar la conveniencia de que los autores subalternos critiquen a los investigadores establecidos que las preguntas fundamentales sobre su profesión.

En este sentido, se debe reconocer que durante mucho tiempo ha sido evidente para casi todos los expertos en esta área, que ISCHEMIA tendría problemas para inscribir pacientes. Escribí sobre este problema en 2009, incluso antes de que comenzara el ensayo, y luego nuevamente en 2015. Estos artículos exponen solo la punta de un iceberg mucho más grande.

Con respecto a esta parte de la historia, los investigadores de ISCHEMIA pueden ser vistos de ambas formas, como víctimas y como agresores culpables. Hochman y otros trabajaron mucho, utilizando videos y redes sociales y conferencias, para persuadir a la comunidad de cardiología a inscribir pacientes en el ensayo. Por otro lado, obviamente no pudieron responder de manera efectiva a la resistencia que encontraron.

En ninguna parte es esta tensión en la comunidad de cardiología más evidente que en el hecho, mencionado anteriormente, de que la Universidad de Columbia, la institución donde trabaja el investigador principal Gregg Stone, solo inscribió a tres pacientes en el ensayo. En sus respuestas al documento de Francis, los investigadores de ISCHEMIA se retratan a sí mismos como víctimas. Me recuerda la vieja historia sobre el acusado condenado por el asesinato de sus padres que luego se arroja a merced de la corte con el argumento de que es huérfano.

Datos del mundo real pueden ayudar a producir mejores medicamentos y más rápidamente (*Real-world data can help make better drugs and do it faster*)

N. Grayson

Statnews, 2 de mayo de 2018

<https://www.statnews.com/2018/05/02/real-world-data-drug-development/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los ensayos clínicos han servido tradicionalmente como estándar de oro para desarrollar y probar nuevos medicamentos y dispositivos. Sin embargo, confiar únicamente en ellos para demostrar su seguridad y eficacia puede ser riesgoso. Por eso necesitamos usar más datos del mundo real.

Tomemos, por ejemplo, los medicamentos de dieta fenfluramina y dexfenfluramina (cuando se combina con fentermina se los conoce comúnmente como fen-phen). Los datos recopilados

después de recibir la aprobación de la FDA mostraron una fuerte asociación entre el uso de estos medicamentos y los problemas cardiovasculares, y finalmente fueron retirados del mercado.

La belleza de los ensayos clínicos es que es una forma estandarizada de desarrollar un tratamiento médico en condiciones cuidadosamente controladas. La desventaja es que se centran en poblaciones altamente selectivas y homogéneas, y proporcionan mediciones de resultados limitadas. La inclusión de datos del mundo real puede ayudar a superar estas limitaciones y mitigar el riesgo. Es por lo que la industria farmacéutica necesita incorporarlos con más fuerza.

¿Qué son los datos del mundo real?

En el cuidado de la salud y el desarrollo de fármacos, el término datos del mundo real se refiere a la información recopilada más allá de los ensayos clínicos tradicionales. Estos datos pueden provenir de informes electrónicos e historias médicas electrónicas, bases de datos de facturación y recetas, reclamos a los seguros, registros de enfermedades y más.

Las compañías farmacéuticas tienden a utilizar tres tipos de datos del mundo real:

- Los datos recopilados como parte de los ensayos clínicos, utilizados principalmente para complementar el desarrollo de un tratamiento
- Datos recolectados fuera de los ensayos clínicos, generalmente utilizados para mejorar aspectos de la implementación del ensayo
- Los datos recopilados después de que se aprueba y se comercializa un tratamiento, a menudo se utilizan para rastrear la seguridad a largo plazo, y rastrear el acceso al mercado y la rentabilidad.

Los datos postcomercialización son el tipo de datos del mundo real que las compañías farmacéuticas usan con más frecuencia.

Ejemplos del mundo real

Algunas grandes compañías farmacéuticas saben que la recopilación de datos del mundo real debe ser una parte integral del ciclo de vida del desarrollo de medicamentos, desde la investigación inicial hasta las actividades postcomercialización. Las compañías han desarrollado competencias internas y las han integrado en departamentos existentes, como Eli Lilly's Patient Outcomes y Real-World Evidence. La mayoría de las empresas, sin embargo, solo han utilizado los datos del mundo real para la vigilancia postcomercialización y la vigilancia de seguridad, aunque varias están experimentando con ensayos clínicos en el mundo real en etapas más tempranas del proceso de desarrollo.

En 2016, Boehringer Ingelheim realizó un estudio en el mundo real en el que analizó la atención médica brindada a los hombres con síntomas del tracto urinario inferior. Recopiló información antes de comenzar un ensayo clínico real para comprender mejor el uso de medicamentos y el comportamiento del paciente, como la frecuencia con que los hombres visitaban a un médico por este problema, los tipos de tratamiento que recibían y los patrones de tratamiento de los médicos de atención primaria. También ayudó a identificar los criterios de inclusión y exclusión de pacientes y guió el reclutamiento de pacientes en un ensayo prospectivo. Los datos del mundo real se integraron en el proceso de desarrollo antes de comenzar el desarrollo de un nuevo tratamiento.

De igual manera, el estudio de pulmón de Salford fue un estudio pivotal, de doble ciego, de una novedosa terapia inhalada para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que GlaxoSmithKline había desarrollado. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y efectividad de esta nueva terapia en una población del mundo real, de pacientes ingleses tratados por sus médicos generales habituales. Mostró que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que fueron tratados con la nueva medicación lograron una reducción superior de "brotes" de EPOC que los que recibieron la atención habitual. También comprobó que demostrar la eficacia y seguridad del fármaco en un entorno clínico práctico, y en una población del mundo real, proporcionaba datos importantes de mucha calidad para los médicos, y acortaba los estudios, reduciendo los costes de desarrollo de nuevos fármacos.

Las autoridades reguladoras de Estados Unidos y Europa creen que los datos del mundo real pueden hacer que el proceso de desarrollo de medicamentos sea más eficiente y costo-efectivo, y puede ayudar a informar mejor a los pacientes y a los médicos sobre el uso de los nuevos productos. El año pasado, la FDA emitió una guía final sobre el uso de datos del mundo real para el desarrollo de dispositivos, y el comisionado de la FDA Scott Gottlieb se comprometió a emitir guías sobre datos del mundo real para estudios previos y posteriores a la comercialización de medicamentos. La Agencia Europea de Medicamentos, el equivalente europeo de la FDA, ha proporcionado orientación inicial sobre el acercamiento regulatorio al uso de datos del mundo real en los estudios postcomercialización que requiere.

El futuro de los datos del mundo real

Aunque en la industria farmacéutica, en general, todo el mundo está de acuerdo en que es importante incorporar datos del mundo real en el proceso de desarrollo de medicamentos, es más fácil decirlo que hacerlo. Las dos barreras más importantes son la accesibilidad a los datos y la seguridad.

En EE UU, para facilitar el acceso a datos del mundo real, se requerirá la agregación a gran escala de datos de salud que actualmente se almacenan en múltiples silos. Una posibilidad sería vincular todos los datos recopilados sobre un individuo, con instrucciones claras sobre quién tendrá acceso a la información y cómo se utilizará. Los pacientes autorizarían el intercambio de datos desde las apps, las consultas médicas, los registros de las farmacias, los informes de laboratorio, etc. y con eso se podrían generar registros de salud que se puedan compartir y sean útiles para los ensayos clínicos. Apple se ha movido en esta dirección con un App de salud que permite que los pacientes y proveedores de servicios compartan datos pertinentes e interactúen en iPhones y iPads. Mientras escribo esto, más de 40 organizaciones de atención médica respaldan este tipo de historial de salud que se puede compartir.

Los datos del mundo real también se pueden agregar a nivel de proveedor con incentivos para el intercambio de datos entre las instituciones, al tiempo que se garantiza la confidencialidad del paciente, como con el programa de investigación NIH All of Us o el programa Project Baseline de Verily. La esencia de ambos programas es asociarse con grupos académicos y pacientes para recopilar de forma segura datos sobre el estilo de vida y la salud

de grandes grupos de personas durante largos períodos de tiempo.

Las barreras técnicas, como la incompatibilidad entre las plataformas de datos y los problemas con su calidad, actualmente impiden la extracción de datos de historias clínicas electrónicas para usos secundarios. Pero es probable que estas barreras se reduzcan a medida que los avances en la tecnología desentrañan datos no estructurados y las compañías desarrollan soluciones para fusionar sistemas dispares a fin de recopilar y analizar datos de salud de manera más efectiva.

Los ambiciosos esfuerzos recientes para capturar y analizar datos del mundo real se han concentrado principalmente en resultados epidemiológicos amplios o en la comunicación médico-paciente. Ambos son importantes, pero el desarrollo de medicamentos no debe pasarse por alto. Hay un movimiento alentador en esta dirección. Roche, por ejemplo, adquirió recientemente Flatiron Health, una firma de historias médicas electrónicas en oncología, en parte para facilitar el acceso a datos de calidad – que aceptaría la agencia reguladora- de la vida real. Otras compañías farmacéuticas también están dando los primeros pasos para aprovechar este tipo de información.

Pero la industria necesita moverse más rápida y decididamente. Más información conduce a mejores productos. Invertir e incorporar datos del mundo real en el proceso de desarrollo de medicamentos producirá medicamentos más seguros y efectivos; el desarrollo de fármacos será más rápido y más eficiente; y tendremos mejores resultados de salud para todos.

¿Deberían los emprendedores tecnológicos aspirar a arreglar ensayos clínicos o reinventarlos? (*Should tech entrepreneurs aspire to fix clinical trials or reinvent them?*)

D. Shaywitz

Forbes, 22 de mayo de 2018

<https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2018/05/22/should-tech-entrepreneurs-aspire-to-fix-clinical-trials-or-reinvent-them/#6054d526775c>

Traducido por Salud y Fármacos

¿Arreglar o reinventar? Esa es la pregunta que muchos aspirantes a innovadores hacen cuando contemplan posibles aplicaciones de la tecnología a la salud.

Nuestro obsoleto sistema de salud parece implorar la reinención y al mismo tiempo demuestra una extraña habilidad para revertir cualquier cambio disruptivo (una tensión muy bien descrita por Jonathan Bush y otros en un reciente episodio del podcast de Healthy Dose). Aparentemente esto es lo que descubrió Amazon cuando estaba considerando vender medicamentos a los hospitales. Según los informes, Amazon archivó este plan, según la explicación de la emisora CNBC, porque "no fue capaz de convencer a los grandes hospitales de que cambiaran su proceso de compra tradicional, que generalmente involucra a varios intermediarios y relaciones leales".

Para usar otro ejemplo ilustrativo, a menudo se critican las historias médicas electrónicas (HME) por replicar muchas de las limitaciones de los sistemas en papel, y muchos se preguntan por qué las empresas de HME eligieron digitalizar un flujo de

trabajo defectuoso en lugar de crear uno mejor. Sin embargo, para empezar, poder persuadir a los proveedores para que adopten sistemas HME iba a ser una tarea difícil; se pensó que mantener el formato y el flujo de trabajo lo más familiar posible facilitaría el ajuste.

La tensión entre corregir y reinventar también se puede ver en la discusión sobre ensayos clínicos y las oportunidades que presenta la tecnología. Si bien la mayoría está de acuerdo en que los pacientes estarían mejor atendidos si la información que se requiere para los ensayos clínicos pudiera obtenerse más rápidamente y a menor costo, hay menos claridad sobre cómo llegar allí.

A favor de reparar los ensayos clínicos tradicionales

El Dr. Stephen Wiviott, cardiólogo e investigador principal del legendario Grupo de Estudio TIMI en el hospital Brigham and Women de Boston, representa muy bien los puntos de vista de los que quieren "arreglarlo". En un reciente panel de discusión en el Foro Mundial de Innovación Médica, Wiviott habló de cuán costosos pueden ser los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) tradicionales, dando el ejemplo de un ensayo clínico con SGLT2 en el que se quiere recabar datos sobre su impacto en la salud cardiovascular (CV), lo que implica el reclutamiento de 17.000 pacientes y tomará siete años para completarse. Su costo se ha estimado en US\$500 millones. Sospecha que no debería costar tanto, y que si mejoraran las regulaciones y la eficiencia a lo largo del ensayo (posiblemente con la ayuda de datos y tecnología) podrían ahorrar el 90% del costo del sistema actual.

Como lo expresó Wiviott, "Gran parte de este dinero se gasta en humanos que controlan personalmente a otros humanos. La mitad del dinero se gasta en monitores clínicos en sitios clínicos. Es un requisito reglamentario. No es eficiente y no es efectivo. No necesariamente identifica los problemas. Deshacerse de esa parte reduce en más de la mitad los costos de los ensayos clínicos, y en este momento estamos listos para hacerlo".

Wiviott también señala el desperdicio asociado con los centros de ensayos clínicos que nunca inscriben pacientes, o que identifican a pacientes que posteriormente abandonan. "Peor que un sitio que no inscribe pacientes es un sitio que recluta a muchos pacientes y luego no los retienen en el estudio", anotó.

Wiviott es un creyente apasionado en el valor fundamental de los ECAs, frente a otros acercamientos. "La aleatorización permite la evaluación de los factores de confusión medidos y no medidos", dice, "y permite establecer una relación causal entre la exposición a la terapia y el resultado que se mide".

(Si bien es cierto que en realidad es posible realizar un ECA con evidencia del mundo real (EMR)), son los que se conocen como "ensayos pragmáticos", el ECA es el tipo de ensayo que generalmente se realiza para solicitar la aprobación de medicamentos, mientras que los estudios de EMR generalmente se refieren a datos que se obtienen de los servicios prestados a los pacientes durante su atención habitual y no hace falta que se inscriban prospectivamente en un estudio).

Wiviott reconoce que el uso de enfoques emergentes como grupos control sintéticos (usando datos del mundo real en lugar de controles) podría funcionar "en el contexto de un impacto

amplio y predecible, por ejemplo, si hay un nuevo medicamento oncológico que pueda reducir la mortalidad en un 40% en un año o dos... sin duda es un enfoque razonable" y agrega que este enfoque podría incluso aumentar el reclutamiento para tales ensayos de cáncer, ya que todos recibirían el medicamento del estudio.

Sin embargo, le preocupa que "cuando se observan problemas de salud pública como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, donde las terapias ya son bastante buenas, donde las tasas de eventos son mucho más bajas y los tamaños del efecto son más pequeños, entonces los supuestos que uno tendría que hacer para reclutar para el brazo de control virtual serían muy relevantes para determinar cuál podría ser el resultado del ensayo". (Traducción: para muchos ensayos clínicos, los supuestos necesarios para seleccionar un brazo de control sintético podrían contribuir con un grado prohibitivo de variabilidad, dado que el tamaño del efecto subyacente podría ser relativamente pequeño.)

Críticamente, Wiviott pregunta si los reguladores realmente van a aceptar métodos que no sean ECAs en lugar de los ECAs tradicionales. "¿Podemos [usar métodos no tradicionales]? Nos estamos acercando a 'Podemos'. Pero la pregunta es: '¿Lo permitirán [los reguladores]?'. Y creo que todavía no se ha establecido".

La panelista Amy Abernethy de Flatiron no estuvo en desacuerdo; como dijo ella: "Todo el mundo es un poco reticente a cruzar la línea. A los patrocinadores les preocupa 'esto [usar métodos no tradicionales] pone en riesgo mi programa de desarrollo', la FDA teme que 'no estamos realmente seguros de lo que pueden decir hasta llegar al final de la revisión del paquete', por lo que en este momento todos están observando activamente". Aun así, Abernethy describe a la FDA como "increíblemente abierta a tratar de resolver nuevas formas de analizar los ensayos clínicos y ver lo qué funciona", y agrega, "la FDA está, en todo caso, muy avanzada en este tema".

Ensayos clínicos de diseño adaptativo

Si bien esta discusión se ha centrado principalmente en cómo los ECAs tradicionales podrían ser más eficientes, hay una alternativa interesante a estos estudios, un enfoque llamado ensayos clínicos adaptativos. Como se explica en una revisión de 2016 del New England Journal of Medicine,

Los diseños adaptativos son aplicables tanto a los ensayos clínicos exploratorios como a los confirmatorios. Los diseños adaptativos de ensayos exploratorios tratan principalmente de encontrar dosis seguras y efectivas o modelos de respuesta a la dosis. Se hace hincapié en las estrategias que asignan una mayor proporción de participantes a grupos de tratamiento que tienen un buen desempeño, reducen el número de participantes en los grupos de tratamiento que no responden tan bien e investigan un rango de dosis mayor que en los ensayos correspondientes que utilizan diseños no adaptativos, con el fin de seleccionar dosis efectivas para la etapa de confirmación de la investigación.

El estadístico y experto en ensayos clínicos adoptivos Donald Berry describe sucintamente el problema clave que los ensayos clínicos adaptivos pretenden solucionar. "Los ECAs están diseñados para evitar la información", me dice, los

investigadores recopilan datos, pero no los miran hasta que el estudio ha terminado, lo que a menudo puede tardar varios años. Por el contrario, los ensayos adaptativos utilizan una metodología que permite ir aprendiendo de los resultados a medida que se generan, lo que puede dar como resultado un estudio más eficiente e informativo. Para obtener una descripción convincente, consulte esta fantástica charla de Laura Esserman (<https://www.youtube.com/watch?v=a1EsS5X7BOg>), cirujana de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), líder en la implementación de los ensayos adaptativos e investigadora principal de uno de los ensayos adaptativos más conocidos, un estudio sobre el cáncer de mama conocido como I-SPY2.

Tal vez porque se desarrollaron en asociación con los reguladores, los ensayos adaptativos se han utilizado (de forma limitada) en relación con las aprobaciones de medicamentos. Un estudio reciente realizado por Bothwell y sus colegas encontró que "el 9% de los ensayos adaptativos se utilizaron en los procesos de aprobación de productos por la FDA, y el 12% se utilizaron para los procesos de aprobación de productos por EMA".

A favor de buscar alternativas a los ECAs

Un ejemplo del interés de la FDA en considerar cambios más profundos en la generación de evidencia es un proyecto piloto recientemente iniciado, dirigido por otro médico de Boston Women Hospital, Sebastian Schneeweiss, que busca utilizar datos de facturas para analizar las relaciones causales.

En publicaciones anteriores

(<https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2018/02/18/the-deeply-human-core-of-roches-2-1b-tech-acquisition-and-why-they-did-it/#138da60329c2>), <https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2018/03/09/beyond-flatiron-the-rising-power-of-oncology-clinical-data-companies/#653eea8d4e90>), expliqué cómo varias compañías de datos oncológicos están organizando datos de historias clínicas electrónicas de pacientes con cáncer para crear conjuntos de datos que esperan sean de calidad comparable a los de investigación clínica, o lo que Abernethy of Flatiron ha denominado "grado regulatorio". También he discutido cómo los estudios clínicos aleatorizados tradicionales se comparan con los estudios que aprovechan la evidencia primaria real (EMR), y cuáles son algunas de las ventajas y desventajas.

El estudio de Schneeweiss con la FDA, por el contrario, se basa en datos de facturas, en lugar de historias clínicas electrónicas (aunque para ser claros, algunas compañías de datos oncológicos buscan información en las facturas, y algunas compañías centradas en la información de las facturas también buscan incluir información de las historias clínicas).

Datos de facturas, tal como los definen Wilson y Bock of Optum: "... son en los códigos de facturación que los médicos, farmacias, hospitales y otros proveedores de atención médica envían a los financiadores (por ejemplo, compañías de seguros, Medicare). Estos datos tienen el beneficio de seguir un formato relativamente consistente y de usar un conjunto estándar de códigos preestablecidos que describen diagnósticos, procedimientos y medicamentos específicos. Además, dado que todos los proveedores de atención médica quieren que se les pague por sus servicios, casi todos los encuentros que tiene un

paciente con el sistema médico generan una factura, creando una fuente abundante y estandarizada de información del paciente".

Los datos de las facturas no permiten evaluar los efectos causales de los productos médicos en todas las áreas clínicas, pero son útiles para algunas, explica Schneeweiss. Señala que el uso de facturas no es tan útil en oncología porque los parámetros clínicos críticos como la estadificación, la clasificación, los biomarcadores y la supervivencia libre de progresión no se captan de manera confiable. Para el cáncer y algunas otras condiciones, sugiere, los registros especializados pueden proporcionar mejor información.

Pero también hay áreas de enfermedad, dice Schneeweiss, donde los datos de las facturas pueden permitir análisis causales útiles, especialmente porque, cuando se usan facturas, el acercamiento suele ser más amplio e inclusivo: se obtiene una visión más completa del paciente. Por ejemplo, un estudio basado en historias clínicas de un medicamento para la artritis reumatoide puede centrarse en las HME de las clínicas de reumatología, pero algunos cuidados para esta afección pueden ser brindados por médicos de atención primaria cuyos servicios podrían no estar incluidos en las historias de reumatología.

Schneeweiss y sus colegas utilizaron anteriormente su enfoque basado en facturas, utilizando el software desarrollado por el equipo de Schneeweiss y que ahora se ha convertido en una compañía independiente, Aetion, Inc., para identificar los eventos adversos relevantes de los medicamentos, por ejemplo, este estudio identificó un aumento del riesgo de cetoacidosis en pacientes diabéticos que inician el tratamiento con inhibidores de SGLT2, así como para potencialmente validar nuevas indicaciones suplementarias para los medicamentos: por ejemplo, este informe que muestra datos de facturas podría haber replicado los resultados del estudio ONTARGET demostrando la reducción del riesgo CV en una categoría de pacientes .

(Como Schneeweiss divulga habitualmente, ahora se desempeña como asesor de Aetion y posee capital, pero no administra el negocio diario de la empresa).

Mientras que algunos críticos de los métodos de la EMR se preocupan por la ética de someter a los pacientes a intervenciones no evaluadas en un ECA tradicional, Schneeweiss se preocupa por la ética de exponer innecesariamente a los pacientes a una posible aleatorización cuando los datos requeridos podrían haberse obtenido, más parsimoniosamente, aprovechando inteligentemente la facturas u otros datos.

Schneeweiss rápidamente reconoce, de hecho, enfatiza, que es necesario comprender mejor dónde se pueden aplicar los enfoques EMR basados en facturas para establecer la efectividad de los medicamentos; el artículo que demuestra la reproducibilidad del estudio ONTARGET destacó explícitamente que este estudio fue seleccionado deliberadamente porque la información relevante parecía ser obtenible a partir de los datos de las facturas.

Para comprender mejor dónde los estudios basados en facturas pueden proporcionar datos confiables, recientemente se inició un fascinante proyecto de demostración para evaluar qué tan bien los métodos de EMR basados en facturas replican los resultados

de 30 ECAs que se habían utilizado en la aprobación regulatoria (tanto positivos como negativos). El estudio está patrocinado por la FDA, y estará dirigido por Schneeweiss de BWH; Aetion, dijo Schneeweiss, es un subcontratista. Los datos de las facturas, según Schneeweiss y la codirectora del proyecto Jessica Franklin, Profesora Asistente en HMS y BWH, provienen de múltiples fuentes de datos de facturas comerciales y federales, incluyendo Medicare. Según Gingery (<http://www.drugepi.org/wp-content/uploads/2018/04/Real-World-Data-Could-Get-Boost-From-Trial-Replication-Project.pdf>), los resultados de este proyecto estarán disponibles en otoño de 2020.

Según Franklin (ibid), el estudio se centrará en ensayos de "medicina cardiovascular, endocrinológica, musculoesquelética y pulmonar", reflejando el "segmento relativamente estrecho de ensayos que creemos que son susceptibles a utilizar datos del mundo real". "

Algo muy importante, como me explicó Schneeweiss, es que los investigadores publicarán sus métodos, criterios de inscripción y planes de análisis antes de ejecutar sus estudios virtuales, en un esfuerzo por simular un estudio real, y para asegurar que las medidas de resultado estén, apropiadamente, predefinidas.

El motor de análisis que subyace al análisis de Schneeweiss es la plataforma Aetion, que según Schneeweiss, tanto Jeremy Rassen de su grupo como él, se sintieron motivados a lanzar cuando se dieron cuenta de que el nivel de desarrollo del producto que se necesita para un proyecto de software de calidad industrial superaba lo que podía lograr un grupo de investigadores académicos que desarrollan software para otros investigadores. En abril de 2018, Aetion cerró una serie B de US\$36,4 millones, liderada por NEA, que según Modern Healthcare incluye el capital de riesgo corporativo de Amgen, así como a los inversores existentes: Flare Capital, Lakestar y Oxeon.

Schneeweiss toma nota del valor de los datos de facturas, señalando que, aunque los datos EMR pueden indicar qué medicamento se recetaron, puede ser realmente útil saber qué recetas se dispensaron, dado que entre un 20-60% de las recetas no se surten, según Schneeweiss.

Aun así, dice que la plataforma Aetion está diseñada para usar datos de facturas, HME o datos de registro, y ayudar a los investigadores a determinar las relaciones entre productos o intervenciones médicas y los resultados en salud. Él enfatiza que la plataforma fue construida teniendo en cuenta que fuera auditable por la FDA, por lo que usted puede comprender y rastrear y seguir cada dato y cada análisis, y asegurarse de que alguien no esté simplemente jugando con el sistema, por ejemplo.

Él imagina que la plataforma sirve como un árbitro neutral entre los financiadores y las compañías de ciencias de la vida, un espacio donde los análisis pueden hacerse de manera confiable, neutral y transparente.

Curiosamente, según Schneeweiss, Aetion no posee un conjunto patentado de datos; más bien, su ventaja, dice, radica en la independencia de las fuentes de datos, el rigor de su ciencia, la

transparencia de su enfoque y su experiencia en los análisis asociados con decisiones de alto riesgo.

Para concluir

El punto más importante no es la tensión generalmente saludable entre los investigadores tradicionales y los investigadores que exploran nuevos enfoques basados en la EMR; más bien, es el potencial real del uso inteligente de los nuevos métodos científicos y la tecnología de datos para impactar lo que quizás sea el obstáculo más importante en el desarrollo de nuevas terapias médicas: el tiempo y el costo (tanto en dólares como, lo que es más importante, el impacto en pacientes) de hacer una evaluación científica apropiada. Si los investigadores tradicionales pueden desplegar tecnología para impulsar el reclutamiento y la realización de ensayos más eficientes, eso sería una victoria para los pacientes. El mayor uso de ensayos de diseño adaptativo también parece representar una victoria para los pacientes. Si los defensores de la EMR pueden identificar las condiciones bajo las cuales sus métodos proporcionan un sustituto aceptable para la validación (o quizás con menos o con ECAs más limitados), eso también sería una ganancia para los pacientes.

¿Son importantes los ensayos clínicos grandes? Los investigadores no están de acuerdo (*Are big clinical trials relevant? Researchers disagree*)

L. Lagnado

Wall Street Journal, 29 de mayo de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Los grandes ensayos clínicos que incluyen a miles de pacientes y les dan seguimiento durante años han sido durante mucho tiempo el Santo Grial de la investigación médica, especialmente cuando están financiados por el gobierno federal.

Pero en la era de la medicina personalizada, donde la atención se puede adaptar a la constitución genética de una persona y los médicos analizan el ADN de un paciente para descubrir tratamientos, los ensayos grandes están cayendo en desgracia.

En su lugar, muchos investigadores están abogando por ensayos más pequeños y ágiles que involucren menos pacientes y tomen menos tiempo. Esto ha enfrentado a aquellos que creen que los ensayos pequeños tienen más sentido contra aquellos a los que les preocupa que los grandes ensayos sean arrinconados a favor de acercamientos rápidos que no resistirán la prueba del tiempo o de la eficacia.

Para Ursula Matulonis, que trata el cáncer de ovario y otros cánceres de mujeres en el Instituto del Cáncer Dana-Farber en Boston, el debate sobre el tamaño del ensayo es especialmente urgente: muchas de sus pacientes están desesperadamente enfermas.

"No se puede esperar años para que se aprueben estos medicamentos". Nos enfrentamos son mujeres con cáncer y su esperanza de vida es limitada. Necesitan medicamentos y los necesitan ahora, y no pueden esperar cinco años ", dice la Dra. Matulonis, jefa de oncología ginecológica.

Es por eso que la flexibilidad en el tamaño de un ensayo es crucial, sostiene. "A medida que nos volvemos genéticamente más astutos y comprendemos mejor un tipo de cáncer, creo que esos grandes ensayos aleatorizados serán difíciles de hacer. No habrá tantos pacientes", que encajen en un gran grupo, agregó.

Una de sus pacientes, Janet Sheehan, está agradecida por el pequeño ensayo clínico en el que ha participado durante los últimos cinco años. La Sra. Sheehan, una enfermera de 63 años, de cerca de Boston, fue diagnosticada con cáncer de ovario avanzado hace una docena de años. Ha regresado tres veces, y en un momento se enteró de que tenía una mutación en el gen BRCA1 que indica una fuerte predisposición al cáncer de mama y de ovario. Dana-Farber sugirió en 2013 que se sometiera a un ensayo aleatorizado de 90 personas para un medicamento llamado Olaparib, que parecía prometedor para las mujeres con una mutación del gen BRCA1.

Ella ha estado tomando cápsulas dos veces al día y yendo a chequeos cada 28 días desde entonces. A pesar de los efectos secundarios, ha podido trabajar y seguir con su vida. "He visto a mis hijos [crecer] y he visto nietos que no tenía entonces", dice. La Sra. Sheehan estaba en un ensayo aleatorizado donde ambos grupos de pacientes recibieron tratamiento con Olaparib. Un grupo recibió el medicamento solamente, el otro recibió Olaparib en combinación con otro medicamento, dijo su médico, y agregó, "no hubo placebo".

En remisión, la Sra. Sheehan se ha convertido en una fanática de pequeños ensayos que ofrecen opciones a las mujeres como ella. Ella también es realista. Si Olaparib fracasa, espera que otros ensayos que están en marcha puedan producir tratamientos para ella.

El gran ensayo clínico aleatorizado es una "especie en peligro de extinción", dice el autor principal de un estudio reciente que registró una disminución en los ensayos clínicos financiados por los Institutos Nacionales de Salud. "Todo el mundo quiere una respuesta a toda prisa. Todos quieren estudiar a algunos pacientes", dice Curtis Meinert, profesor de la Facultad de salud pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins.

En un estudio publicado este año en la revista *Clinical Trials*, el Dr. Meinert y un equipo de investigadores descubrieron que el número de ensayos financiados por los NIH disminuyó a 930 en 2015 de 1.580 en 2005, una caída del 41%.

Según el estudio: la disminución de los ensayos podría explicarse porque el "presupuesto de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU que no había aumentado y debido a la inflación había recibido "aproximadamente un 20% menos" en 2015 que en 2005". La disminución también podría explicarse, en parte, por el aumento de los costos de los ensayos.

Los NIHs explicaron en un comunicado: "Si bien los fondos del NIH para ensayos clínicos no disminuyeron, la combinación de costos crecientes para ejecutar ensayos clínicos (por ejemplo, costo por paciente inscripto) y un poder adquisitivo reducido resultó en un menor número de ensayos financiados".

El Dr. Meinert, que tiene 83 años, ha trabajado en ensayos clínicos desde 1960. El NIH ha "gastado más y más dinero en...

ensayos pequeños, con un tamaño de muestra de, digamos, 50 personas", dice, pero con ensayos tan pequeños solo se pueden encontrar curas "milagrosas". La industria ha intervenido para financiar los ensayos, pero persisten las preocupaciones sobre el posible sesgo. Los datos de los NIH "son muy confiables", dice el Dr. Meinert. "Afortunadamente volveremos a ser razonables".

Una declaración de James Doroshow, del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), parte de los NIH, dijo que NCI considera que los ensayos más pequeños y enfocados "son una tendencia positiva". El Dr. Doroshow, subdirector del NCI para investigación clínica y traslacional, dijo que el conocimiento de cáncer se profundiza, "significa que podemos completar ensayos que proporcionan respuestas exhaustivas con menos participantes, a costos más bajos y en menos tiempo".

Los defensores de ensayos más pequeños dicen que no solo se trata de dinero, sino también de descubrir tratamientos efectivos.

"La gente tiene que reconsiderar el valor del gran ensayo clínico en la era de la medicina personalizada", dice Nicholas Schork, profesor del Translational Genomics Research Institute en Phoenix. Con la genómica, los médicos "están tratando de relacionar los fármacos con las características de los pacientes individuales, por lo que los tipos de ensayos que necesitamos serán muy diferentes a los grandes ensayos clínicos", agregó.

El debate se desata días antes de que se presenten los resultados de un gran ensayo clínico en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica. En un matrimonio de genómica moderna con un ensayo aleatorizado clásico, los investigadores siguieron a unas 6.700 mujeres con cáncer de mama durante varios años para ver si podían tratarse de manera segura sin quimioterapia.

El ensayo se centra en una prueba de genómica conocida como Oncotype DX que puede indicar cuán agresivo será el cáncer de mama de una mujer asignándole un "puntaje" genético. En los últimos años, la prueba ha sido ampliamente utilizada por médicos que intentan decidir si los pacientes con el cáncer de mama en etapa temprana necesitan quimioterapia. El ensayo reciente, conocido como TAILORx, se centró en las mujeres con cáncer de mama más complejo, para ver si también se les podía evitar la quimioterapia, un tratamiento que puede ser tóxico.

Larry Norton, especialista en cáncer de mama y vicepresidente senior del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, señala a

TAILORx como el "ejemplo clásico" de por qué los ensayos grandes siguen siendo importantes. "Sin importar cuales sean sus resultados, influirán en la práctica [clínica]", dice. "Definitivamente influirán en lo que hacemos".

El Dr. Norton enfatizó que cree en pequeños ensayos (y él mismo los hace), pero le preocupa que los ensayos grandes se están criticando cada vez más como innecesarios. Norton añadió que TAILORx lo refuta porque: "Los resultados afectarán el cuidado de 100.000 mujeres en EE UU", y las mujeres recibirán o no recibirán quimioterapia y esa orientación solo se podría haber logrado a través de un gran ensayo.

Para el Dr. Norton, el debate puede provenir de la distancia entre las "diferentes perspectivas" entre los científicos que, en parte, podría ser generacional. Los jóvenes que ingresan a medicina han adoptado el "espíritu de la época": ensayos más pequeños y rápidos. "Probablemente esté relacionado con la era digital y la necesidad de una gratificación inmediata", dice. "Presionas el botón y obtienes la respuesta".

En un simposio reciente en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Mama titulado "Por qué los ensayos grandes aún importan", el Dr. Norton echó una mirada crítica a los ensayos pequeños y la tendencia actual de priorizarlos. Advirtió que la mayoría de los descubrimientos y avances son modestos, por ejemplo, un medicamento que reduce el riesgo de muerte en un 25%, y estadísticamente, es más probable que se descubran en el transcurso de ensayos grandes y se pierdan en ensayos pequeños. "Creo que estamos desechando muchos medicamentos buenos y muchos buenos diagnósticos porque nuestros ensayos son demasiado pequeños", dijo.

En Genomic Health, la compañía que produjo la prueba en el ensayo TAILORx, el cofundador Steven Shak, el principal desarrollador de la prueba Oncotype DX, dice que se produjo después de realizar muchos ensayos pequeños. Los ensayos pequeños pueden desembocar en innovaciones significativas, dijo, y son "fundamentales para el desarrollo de tecnologías".

Por supuesto, agregó, los grandes ensayos clásicos son cruciales "para determinar si estas [innovaciones] realmente funcionan".

En medio de la atención médica adaptada al ADN de un individuo, ¿aún importan los ensayos clínicos masivos que demoran años e involucran a miles de pacientes?