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 20, número 2, mayo 2017



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

Marcela Escobar-Gómez, BiLingo LLC Núria Homedes, EE UU Enrique Muñoz Soler, España Antonio Ugalde, EE.UU.

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 2017; 20 (2)

Investigaciones	
Antes de hacer estudios en humanos tenga en cuenta la eficacia del medicamento.	
Jonathan Kimmelman y Carole Federico	1
Nature 2017; 542: 25-27 El estudio 329: ¿por qué es tan importante? Therapeutics Letter 101, noviembre 2016	1 3
Una comparación entre países en desarrollo y desarrollados de la calidad del consentimiento	3
informado en ensayos clínicos con una vacuna experimental contra el anquilostoma Diemert, DJ,	
Lobato L, Styczynski A et al.	
PLOS Neglected Tropical Diseases 23 de enero de 2017	5
Informe de la Comisión Lancet sobre Políticas de Medicamentos Esenciales	
Ver en Boletín Farmacos 20 (2) Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Investigaciones	
The Lancet 2017; 389 (10067)	9
Costo-efectivos pero inasequibles: desafío emergente para los sistemas de salud Ver en Boletín	
Fármacos 20 2 Ágencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones	
British Medical Journal, 2017; 356:j1402 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j1402	9
La Agencia de Medicamentos de Unión Europea y la Publicación de los Informes de los ensayos	
clínicos: un reto para la FDA Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Investigaciones	
Anna L. Davis, James Dabney Miller	
JAMA (publicado electrónicamente el 20 de febrero de 2017)	9
Entrevistas	
Los laboratorios farmacéuticos se inventan enfermedades. Entrevista con Joan-Ramon Laporte	9
Integridad de la ciencia y de las publicaciones científicas	
Cómo lograr mayor rigor en estudios científicos	10
Conducta de la Industria	
Bayer convierte a los Smith en héroes portadores de aspirina	10
Las compañías farmacéuticas impiden que los inversionistas voten las propuestas de transparencia de	10
precios. Los inversionistas quieren que las compañías provean información histórica de sus precios y	
expliquen su incremento	11
Hagan responsables a Bayer y a las empresas farmacéuticas	12
El secreto: a Marathon, la investigación y desarrollo del medicamento para la distrofia muscular de	
Duchenne probablemente le salió a precio de ganga Ver en Economía y Acceso, bajo Precios	13
EE UU. Un senador dice que las farmacéuticas pueden estar haciendo un uso inapropiado de la	
regulación de la FDA sobre medicamentos huérfanos y pasando el costo a los contribuyentes Ver en	
Agencias Reguladoras y Políticas bajo Agencias Reguladoras, EE UU.	13
EE UU. Cabilderos de la industria farmaceutica lanzan cruzada contra el plan de Cuomo para poner	
precio a los medicamentos en Nueva York Ver en Economía y Acceso, bajo Precios	13
Publicidad y Promoción	
La atrocidad del mes: la campaña publicitaria de auto-promoción de Big Pharma	13
Conflictos de Interés	
Big Pharma recluta discretamente a profesores para justificar sus medicamentos de US\$1.000 por	1.4
píldora	14
¿Por qué nos debemos preocupar por los conflictos de interés?	17
Los grupos de apoyo a pacientes reciben abundantes donaciones de las farmacéuticas	18
Adulteraciones, Falsificaciones, Decomisos y Fraudes	
Colombia. Se han incautado 850.000 productos dietarios y sexuales ilegales	20
Perú. Centro de Lima: Digemid incautó 2 toneladas de medicina bamba	20

Litigación y Multas

Argentina. Acuerdo de patentes con Estados Unidos: denuncian a funcionarios por beneficiar a laboratorios extranjeros Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Políticas en América Latina Canadá prevalece en el arbitraje con Eli lilly, el tribunal rechaza el reclamo de TLCAN Colombia. Cruz Verde busca revocar la sanción impuesta en Colombia por sobrecostos en venta de	21 21
medicamentos Perú. Declaran infundado amparo sobre medicinas biosimilares	21 21
Otros Temas de Ética Bioeticista trabaja en un laboratorio de técnicas biológicas avanzadas para asegurar que no se cometen violaciones éticas	22
Ensayos Clínicos	
Globalización de los Ensayos Clínicos España. Los ensayos clínicos en fases tempranas aumentan en los últimos años	25
Ensayos Clínicos y Ética: Valor Científico de los Ensayos Clínicos	
Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico	25
Como el marketing socava los ensayos clínicos Proyecto para reproducir estudios clave contra el cáncer obtiene resultados mixtos.	26 27
Panel de ética bloquea una investigación de un candidato a vacuna del Zika	28
Hacen falta estándares más altos para los medicamentos que avancen de los ensayos preclínicos a clínicos	30
Los ensayos post-comercialización de medicamentos financiados por las farmacéuticas pueden no identificar problemas de seguridad	31
El financiamiento de la industria sesga los ensayos clínicos a favor de los productos de los patrocinadores	32
Leucemia linfocítica crónica (LLC). NICE no es favorable a Venclexta, el medicamento contra la leucemia de AbbVie Ver en Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos, bajo Prescripción	32
Regulación, Registro y Diseminación de Resultados	
EE UU. Un tratamiento con células madre dejó a tres mujeres ciegas ¿Cuál fue el problema? Francia. ANSM dice que el estudio piloto sobre el cumplimiento de la nueva regulación de ensayos	32
clínicos ha sido un éxito	34 35
Irlanda del Norte. Médico irlandés que falsificó datos de ensayos clínicos pierde su registro médico Nueva Zelanda. Una llamada a compensar a las personas que sufran lesiones durante los ensayos clínicos Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Políticas en Asia	36
	30
Reclutamiento, Perspectivas de los Pacientes y Consentimiento Informado EE UU. Una iniciativa para aumentar la participación de las minorías en los ensayos clínicos	36
Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Interés	
El creciente papel de los incentivos por desempeño en los contratos entre los patrocinadores y las organizaciones de investigación por contrato –CROs.	36
El estudio en el mundo real de GSK ofrece un nuevo modelo para los ensayos clínicos. Las empresas	30
farmacéuticas quieren evidencia proveniente de las prácticas médicas normales que pruebe el valor del medicamento en relación a su costo (38
Los pacientes pueden auto-informar sobre los efectos adversos que sufren durante los ensayos	50
clínicos	39
Según un estudio los ensayos post-comercialización financiados por la industria no mejoran la vigilancia de la seguridad de los medicamentos	40
Con una plataforma que agrega la evidencia se descubren datos puntuales ocultos	40
F F data data allega ta a traducta de descaption auton hantanten contron	

Investigaciones

Antes de hacer estudios en humanos tenga en cuenta la eficacia del medicamento.

(Consider drug efficacy before first-in-humans trials) Jonathan Kimmelman y Carole Federico Nature 2017; 542: 25-27

 $\underline{http://www.nature.com/news/consider-drug-efficacy-before-first-in-human-trials-1.21384}$

Resumido por Salud y Fármacos

Los Comités de Ética, para mejorar el estándar de los ensayos clínicos Fase I en humanos, deben fijarse tanto en la perspectiva de éxito clínico del medicamento como en su seguridad.

En enero del año pasado, en Francia, cinco personas que participaban en un ensayo clínico de Fase I sufrieron graves trastornos neurológicos. Al investigar lo sucedido se detectaron procedimientos que comprometían la seguridad del paciente impidiendo la detección oportuna de problemas de seguridad, como aumento brusco de la dosis y administración demasiado seguida de las dosis.

Se ha hablado mucho de cómo evitar este tipo de eventos pero otro problema, que no ha sido discutido y que también afecta la seguridad de los participantes en estos ensayos, es la necesidad de establecer si el tratamiento experimental es lo suficientemente promisorio para ser testado en humanos.

Cuando al investigar los eventos de enero 2016 la agencia francesa del medicamento (ANSM) solicitó la información que el patrocinador del ensayo (Bial) había proporcionado a los comités de ética y a los investigadores, encontró que menos de dos páginas del documento de 63 páginas entregado a los investigadores (Investigator Brochure) presentaban evidencia de la actividad farmacológica del medicamento. Solo incluían dos estudios y ambos tenían problemas. Uno de los estudios mostraba que otro producto aliviaba mejor el dolor en animales que el producto que se iba a testar, pero esta información no se había incluido en el resumen. Los dos estudios preclínicos habían mostrado que el producto tenía un efecto positivo moderado. Sin embargo, durante los ensayos con ratones se habían utilizado dosis muy distintas, lo que impedía predecir la dosis con mayor probabilidad de éxito en humanos.

Según informes de prensa, varios investigadores independientes concluyeron que ese producto no debería haberse testado en humanos porque había al menos cinco productos que utilizaban un mecanismo de acción muy parecido y habían fracasado al testarse en humanos.

Los autores de este artículo son bioeticistas y en su experiencia, antes de autorizar la experimentación en humanos, se pone poco énfasis en analizar la información existente sobre la eficacia de los productos nuevos.

No se tiene en cuenta la eficacia

Si antes de empezar los ensayos clínicos en humanos se hiciera una evaluación más detallada de su potencial clínico se reducirían las tasas de fracaso y los costos de I&D. Más de la mitad de los medicamentos que se testan en estudios de Fase II y Fase III fracasan porque no logran demostrar eficacia clínica.

Las agencias reguladoras de EE UU y Europa evalúan la seguridad de los productos antes de autorizar la realización de ensayos clínicos en humanos, pero no solicitan información sobre su posible eficacia. Según Robert Temple, del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, la agencia deja que el patrocinador del estudio decida si un producto experimental tiene la posibilidad de tener efectos positivos en humanos. "No recuerdo ningún caso en que la FDA haya negado la realización de un ensayo Fase I por considerar que las posibilidades de éxito eran bajas". La EMA, tampoco evalúa la posible eficacia clínica del producto.

El ALS Therapy Development Institute, que estudia la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), ha concluido que varios productos que fracasaron al estudiarse en humanos, se habían testado en humanos en base a los resultados de estudios preclínicos en animales, que ellos mismos habían realizado, y que estaban mal diseñados o mal implementados (Perrin, 2014).

Según Rice (2008) los estudios preclínicos, sin importar en campo de la ciencia médica, suelen tener problemas de diseño, implementación y reporte. Varios investigadores han dicho que la magnitud del efecto que se documenta en muchos estudios preclínicos no logra reproducirse (Steward et al, 2012), o se ha obtenido en circunstancias con poca relevancia clínica (Henderson et al, 2015). Por ejemplo, muchos de los productos para proteger el cerebro después de un accidente cerebrovascular (ACV) se han testado en humanos en base a estudios en animales que han mostrado efectos débiles, o se han realizado en condiciones clínicas poco realistas, como por ejemplo sin tener en cuenta el tiempo que suele transcurrir entre el ACV y la aplicación del tratamiento (Ginsberg, 2005).

No es frecuente que los ensayos clínicos Fase I acaben en tragedia (Johnson et al, 2016). Según EMA (Bonini et al, 2016) solo dos de los 3.100 ensayos clínicos de Fase I en humanos que desde 2005 ha supervisado la agencia han tenido consecuencias serias para los participantes. Sin embargo, los ensayos de terapias inefectivas representan una carga para la sociedad. Los pacientes e investigadores que participan en estos ensayos no están disponibles para otros estudios más prometedores. Los recursos que se invierten en estos ensayos encarecen el costo de los medicamentos.

Además, según los principios éticos que rigen la investigación clínica, los investigadores se deben asegurar de que los riesgos para los participantes son razonables comparados con los posibles beneficios. La responsabilidad de verificar que se cumpla este principio ha sido delegada por las agencias reguladoras a los Comités de Ética (CEIs). Por definición, exponer a pacientes a productos no aprobados, pruebas diagnósticas y otros inconvenientes solo se justifica en función de la capacidad del estudio para avanzar el conocimiento y los

tratamientos. La evidencia que requieren las agencias reguladoras antes de permitir que el estudio se realice en humanos, test de toxicidad y de dosis en animales, no provee esa evidencia. Sin embargo, frecuentemente, los CEIs creen que el que la agencia reguladora apruebe un ensayo es un indicador confiable de que el producto promete ser útil desde el punto de vista clínico.

Potenciar la Ética

Para solucionar el problema se pueden hacer varias cosas. Para empezar, los documentos que los patrocinadores del ensayo presentan a la agencia reguladora y a los CEIs deben incluir los resultados negativos y desfavorables de los estudios en animales, si existen. También deben incluir resúmenes de los resultados de los ensayos clínicos con otros productos de la misma clase. Para asegurar que los patrocinadores no seleccionan únicamente los resultados que les favorecen, se puede exigir que incluyan una frase declarando que toda la información preclínica y clínica que incluyen sobre el potencial clínico del producto es completa y está libre de sesgo. Tras leer los documentos de la empresa, los investigadores, editores de manuscritos y revisores externos, deben tener la capacidad para solicitar información adicional.

Los estudios en humanos solo se deben iniciar después de que expertos, independientes de la industria, hayan analizado con detalle la evidencia preclínica. Los CEIs no suelen tener la capacidad ni los recursos para hacer esta evaluación.

Sugerimos la creación de un consejo asesor para los estudios de Fase I que incluya a científicos y eticistas (FIH). Hay algunos precedentes, por ejemplo, el comité asesor de recombinación de DNA (The Recombinant DNA Advisory Committee) ha estado evaluando riesgo y eficacia desde que en 1989empezó a evaluar estudios de transferencia genética. Otro ejemplo es el SMART IRB Reliance Platform del centro nacional para avanzar la ciencia translacional (National Center for Advancig Translational Sciencies); el CEI central del instituto nacional para estudios del cáncer (National Cancer Institute); y el proceso de revisión 407 de algunos ensayos clínicos pediátricos que utiliza la oficina de protección de la investigación en humanos (OHRP).

El FIH incluiría subcomités especializados en las diferentes áreas clínicas, y sus evaluaciones se entregarían como parte de la documentación que se distribuye a los investigadores y CEIs.

Como la información que presentan los patrocinadores de ensayos clínicos con frecuencia incluye información comercial que las agencias reguladoras pueden proteger, este comité científico debería formar parte de las agencias reguladoras.

La evaluación sobre el potencial clínico del producto debe hacerse de forma rigurosa y estructurada. Debe inducir a los revisores a considerar toda la evidencia, de la forma más amplia posible, y a verificar si los efectos positivos detectados durante las fases preclínicas pueden reflejar la presencia de sesgo (Kimmelman y Henderson, 2016). La Asociación Internacional de Investigación con Celulas Madre (The International Society of Stem Cell Research) ha hecho una propuesta similar para los estudios con células madre (Kimmelman et al, 2016).

Los críticos pueden alegar que la propuesta requiere aumentar la inversión en regulación. Sin embargo, la revisión centralizada podría disminuir los costos y la carga del investigador (Wagner et al, 2010). Otra objeción es que puede aumentar los costos de I&D. Nosotros pensamos que estos costos se verían compensados por los ahorros en las fases más tardías del proceso de desarrollo, cuyos costos suelen ser más elevados.

Otros pueden decir que el panel podría impedir que se hicieran estudios con productos promisorios. Sin embargo, los autores no exigen que la evidencia preclínica sea indiscutible, simplemente recomiendan que se analice con cuidado para que se pueda hacer una evaluación ética apropiada. Hay enfermedades en que los resultados en animales no se pueden aplicar a seres humanos, y cuando no hay ningún tratamiento disponible se puede justificar la experimentación en humanos con menos evidencia de seguridad y eficacia.

Hay que abandonar la idea de que los sistemas de supervisión existentes son suficientes para proteger a los participantes en ensayos clínicos Fase I o para facilitar el avance científico.

Estimando el potencial de eficacia clínica

¿Qué probabilidades hay de que el producto sea clínicamente útil?

¿Cuál ha sido la respuesta de otros medicamentos de la misma clase o que utilicen la misma diana terapéutica? ¿Cómo han funcionado otros medicamentos para la misma enfermedad?

Asuma que el medicamento funciona en humanos ¿Cuál es la probabilidad de que se observen resultados durante la etapa preclínica?

El efecto observado en animales, ¿tiene la magnitud y es lo suficientemente consistente para sugerir que puede funcionar en pacientes?

Los modelos en animales ¿Cómo reflejan la enfermedad en el humano?

Asuma que el medicamento no funciona en humanos ¿Cuál es la probabilidad de que se observen resultados durante la etapa preclínica?

¿Se ha minimizado el riesgo de variación aleatoria de efecto y el sesgo? (por ejemplo a través de la muestra, de la aleatorización, a través de cegar a los investigadores o a los sujetos, curvas dosis-respuesta, o controles adecuados? Las condiciones del experimento ¿se parecen a las condiciones clínicas? (por ejemplo, edad de los animales de experimentación, el momento en que se aplica el tratamiento, y las medidas de resultados) Los efectos ¿se han reproducido en diferentes modelos o en laboratorios independientes?

Referencias

- 1. Perrin, S. Preclinical research: Make mouse studies work. Nature 507, 423-425 (2014).
- 2. Rice, A. S. C. et al. Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: A critical appraisal and call for uniform reporting standards. Pain 139, 243–247 (2009). http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.592.1866&rep=rep1&type=pdf
- 3. Steward, O. et al. Replication and reproducibility in spinal cord injury research. Exp. Neurol. 233, 597-605 (2012).
- 4. Henderson, V. C. et al. A meta-analysis of threats to valid clinical inference in preclinical research of sunitinib eLife 4, e08351 (2015). https://elifesciences.org/content/4/e08351
- 5. Ginsberg, M. D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Stroke 40, S111–S114 (2009). http://stroke.ahajournals.org/content/40/3 suppl 1/S111
- 6. Johnson, R. A., Rid, A., Emanuel, E. & Wendler, D. Risks of phase I research with healthy participants: A systematic review. Clin. Trials 13, 149–160 (2016).
- 7. Bonini, S. & Rasi, G. First-in-Human Clinical Trials What We Can Learn from Tragic Failures N. Engl. J. Med. 375, 1788–1789 (2016).
- 8. Kimmelman, J. & Henderson, V. Assessing risk/benefit for trials using preclinical evidence: a proposal J. Med. Ethics 42, 50-53 (2016).
- 9. Kimmelman, J. et al. Policy: Global standards for stem-cell research. Nature 533, 311–313 (2016). http://www.nature.com/news/policy-global-standards-for-stem-cell-research-1.19908
- 10. Wagner, T. H., Murray, C., Goldberg, J., Adler, J. M. & Abrams, J. Costs and Benefits of the National Cancer Institute Central Institutional Review Board. J. Clin. Oncol. 28, 662–666 (2010). http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.23.2470

El estudio 329: ¿por qué es tan importante? (Study 329: Why is it so important?)

Therapeutics Letter 101, noviembre 2016

http://www.ti.ubc.ca/2016/11/22/101-study-329-important/

Traducido por Juan Erviti

El estudio 329 es un ensayo patrocinado por GlaxoSmithKline (GSK) en el que participaron 22 autores universitarios y que comparaba paroxetina, imipramina y placebo en el tratamiento de la depresión en adolescentes. En este ensayo, 275 adolescentes con depresión grave se aleatorizaron a recibir de forma ciega paroxetina (93), imipramina (95) o placebo (87) durante 8 semanas. A aquellos que finalizaron las 8 semanas se les estudió durante 6 meses adicionales en una fase de continuación.

Resultados publicados a las 8 semanas (2001) [1]: En comparación con placebo, la paroxetina demostró una mejoría significativa en tres escalas de depresión y una mejora en la puntuación en la escala "Clinical Global Improvement" de 1 ó 2. La respuesta a imipramina no fue significativamente diferente del placebo en ninguna de las medidas.

Conclusiones de los autores: "La paroxetina es bien tolerada generalmente y eficaz en el tratamiento de la depresión grave en adolescentes" [1]

Este ensayo ha sido citado unas 600 veces y tuvo gran influencia en el aumento de prescripción de paroxetina en este escenario clínico [2].

¿Estas conclusiones publicadas reflejan la "realidad"?

La lectura crítica de la publicación de 2001 hubiera llevado a cuestionarse las conclusiones de los autores. Las diferencias entre paroxetina y placebo eran pequeñas y los autores observaron que ni la paroxetina ni la imipramina mostraban diferencias significativas respecto al placebo en la escala de autopuntuación de la depresión para pacientes o padres. Es más, en el grupo paroxetina se dieron 11 efectos adversos graves, 5 en el grupo imipramina y 2 en el grupo placebo. Diez de las once reacciones adversas graves en el grupo paroxetina fueron de carácter psiquiátrico, por ejemplo, depresión, ideación suicida, hostilidad y euforia [1]. En 2004, Garland llamó la atención sobre la "débil o inexistente evidencia de eficacia" de los ISRS en este perfil de pacientes y sobre los "graves efectos adversos psiquiátricos" de la paroxetina [3].

Una solución: la iniciativa RIAT (*Restoring invisible and abandoned trials*) (La restauración de los ensayos abandonandos e invisibles)

La iniciativa RIAT es un intento de investigadores independientes de analizar y publicar los ensayos clínicos mal informados o no publicados [4]. Los investigadores RIAT identificaron el estudio 329 como un ejemplo potencial de ensayo clínico mal informado en su fase aguda con necesidad de restauración. También se observó que su fase de continuación no fue publicada y fue abandonada.

Ahora se ha publicado la restauración del ensayo [5] y también la parte del estudio que había sido abandonada

Las publicaciones explicitan en detalle los métodos utilizados para realizar el estudio 329. Se siguió el protocolo y las enmiendas establecidas por GSK y se emplearon todos los procedimientos adecuados para evitar sesgos. Por otro lado, también han publicado los resultados de pacientes individuales anonimizados para que otros investigadores puedan analizarlos.

Análisis RIAT del estudio 329 (fase aguda)

El protocolo del ensayo [7] especificaba dos variables principales de eficacia: cambio en la puntuación de la escala de la depresión HAM-D con respecto a la situación basal y la proporción de respondedores en la semana ocho de tratamiento. Se definió a los respondedores como aquellos que alcanzaron una reducción del 50% o más en la puntuación HAM-D o una puntuación ≤8. También se especificaron siete variables de eficacia secundarias.

Resultados: la imipramina y paroxetina no presentaron diferencias estadística o clínicamente significativas respecto del placebo en ninguna de las nueve variables primarias preespecificadas ni en ninguna de las variables secundarias. Las cuatro variables que fueron informadas como estadísticamente significativas en la publicación original de 2001 no se habían especificado en el protocolo original ni en ninguna de sus enmiendas. Se observó una proporción de retirada del fármaco debida a efectos adversos del 15% en los pacientes tratados con paroxetina, del 32,6% en los pacientes con imipramina y del 6,9% en los pacientes que recibieron placebo. Esto se debió

fundamentalmente a que el 12% de los pacientes en tratamiento con paroxetina experimentaron efectos adversos psiquiátricos y el 16% de individuos con imipramina presentaron efectos adversos cardiovasculares. En el grupo con paroxetina se observaron más efectos adversos calificados como graves.

Conclusiones de los autores RIAT: "ni la paroxetina ni la imipramina a dosis altas fueron eficaces en la depresión grave en adolescentes, mientras que ambos fármacos incrementaron los daños" [5].

Este ejemplo demuestra y enfatiza la importancia del acceso independiente a los datos y el valor del reanálisis de los ensayos. Las implicaciones para la práctica clínica son enormes y afectan, más allá de esta situación clínica concreta, al uso de los antidepresivos en adultos y al uso de otros fármacos y a otras indicaciones [8].

Análisis RIAT del estudio 329 (fase de continuación)

La fase de continuación del estudio 329 se diseñó para valorar las tasas de recaída a largo plazo y para estudiar aspectos de seguridad en pacientes tratados con el fármaco o con placebo, así como los efectos observados durante una fase de retirada gradual del tratamiento [6]. A todos los pacientes se les recomendó la suspensión gradual del fármaco, independientemente de que hubieran abandonado el tratamiento en fases iniciales, que hubieran completado la fase aguda del estudio o que hubieran finalizado la fase de continuación de seis meses. Si el paciente aceptaba a la suspensión gradual del fármaco, el protocolo recomendaba una retirada de la medicación o del placebo en el plazo de 7 a 17 días. De los 190 adolescentes que completaron la fase aguda de ocho semanas, 119 entraron en una fase de continuación de seis meses (paroxetina = 49; imipramina = 39; placebo = 31).

Resultados: en estos 119 individuos, la tasa de respuesta a los seis meses fue la misma para los tres tratamientos: 31% con paroxetina, 31% con imipramina y 39% con placebo. En la fase de continuación, las tasas de efectos adversos graves fueron similares en los tres grupos. Durante la suspensión gradual, las tasas de eventos adversos graves fueron muy superiores en los pacientes tratados con antidepresivos: paroxetina 16, imipramina 14 y placebo 1. Los episodios relacionados con el suicidio fueron especialmente preocupantes durante las fases agudas, de continuación (6 meses) y de suspensión gradual: paroxetina 23 eventos en 15 pacientes, imipramina 11 eventos en 9 pacientes y placebo 5 eventos en 5 pacientes. Con paroxetina, 5 de los episodios relacionados con el suicidio ocurrieron en otros tantos pacientes durante la fase de suspensión gradual.

Conclusión: durante la fase de continuación no se experimentó mejor eficacia de paroxetina ni de imipramina a largo plazo, mientras que se observaron problemas adicionales de seguridad en ambos fármacos en la fase de suspensión gradual y, particularmente, episodios psiquiátricos adversos con paroxetina [6].

¿Qué ha ocurrido como resultado de la revelación de estos datos?

Nada. En un editorial de la revista médica BMJ [2] se explicita que no ha habido ninguna corrección, retracción ni solicitud de disculpa. No se ha producido ningún comentario de los autores,

del editor de la revista o de las universidades en las que trabajaban los autores en 2001.

El análisis RIAT del estudio 329 y la ausencia de correcciones del artículo original sesgado tienen una importancia capital para la toma de decisiones en la práctica clínica en función de los resultados de los ensayos clínicos publicados. Los principales expertos en ensayos clínicos ahora creen que debemos cuestionar la validez de los datos y las conclusiones de todos los ensayos clínicos publicados que no hayan tenido un análisis independiente de los datos [9].

Conclusiones

- El análisis independiente del estudio 329 ha demostrado que la paroxetina e imipramina no son eficaces en el tratamiento a largo plazo de la depresión grave en adolescentes y, por el contrario, producen daños graves.
- Este ejemplo de la iniciativa RIAT revela que los métodos actuales de realización de los ensayos clínicos, su análisis y publicación de los datos son inaceptables.
- No podemos confiar en la veracidad de las conclusiones publicadas respecto a la eficacia y seguridad de los fármacos si no hay un análisis independiente.
- Es fundamental que haya un acceso público a los protocolos de todos los ensayos y a sus resultados brutos para permitir la realización de un análisis independiente de los datos.

Referencias

- Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001; 40(7):762-72. DOI:10.1097/00004583-200107000-00010
- Doshi P. No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility. BMJ. 2015; 351:h4629. <u>DOI:10.1136/bmj.h4629</u>
- Garland EJ. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. CMAJ. 2004; 170(4):489-91. PMCID:PMC332716
- Doshi P, Dickersin K, Healy D, et al. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. BMJ. 2013; 346:f2865. DOI:10.1136/bmj.f2865
- Le Noury JC, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. BMJ. 2015; 351:h4320. DOI:10.1136/bmj.h4320
- Le Noury JC, Nardo JM, Healy D, et al. Study 329 continuation phase: Safety and efficacy of paroxetine and imipramine in extended treatment of adolescent major depression. International Journal of Risk & Safety in Medicine. 2016; 28(3):143– 61. DOI: DOI:10.3233/JRS-160728
- SmithKline Beecham. A multi-center, double-blind, placebo controlled study of paroxetine and imipramine in adolescents with unipolar major depression. Protocol number 29060/329. 1993, amended 1994, 1996. [Internet]. Available from: www.gsk.com/media/360485/329-AppA.PDF [Accessed 29 February 2016].
- Maund E, Guski LS, Gøtzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a metaanalysis of clinical study reports. CMAJ 2016; November 14. <u>DOI:</u> 10.1503/cmaj.151104
- 9. Ioannidis JP. Why most clinical research is not useful. PLoS Med. 2016; 13(6):e1002049. DOI:10.1371/journal.pmed.1002049

Nota de Larry Sasichs: Therapeutics Initiative y el reanálisis de ensayo 329 [1] omiten que desde al menos 1998, gracias a al

análisis que hizo la FDA para aprobar el medicamento (US FDA's Drug Approval Package), se sabe que la paroxetina no ha mostrado ser segura ni efectiva en la población joven [1]. Esta información estaba disponible públicamente tres años antes de la publicación original del estudio 329 en el 2001. La FDA exige desde mediados de los 2000 que la información sobre la paroxetina a los profesionales incluya una advertencia de caja negra diciendo que la paroxetina no has sido aprobada para uso pediátrico.

Todo impacto positivo que pueda surgir del re análisis del estudio 329, 14 años de su publicación, es cuestionable. Una lección que debemos aprender del estudio 329 es que los pacientes y sus padres se beneficiarían de tener acceso al resumen de los informes regulatorios de la FDA, a la ficha técnica para los profesionales y las guías de medicamentos.

Referencias

- Le Noury JC, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. BMJ. 2015; 351:h4320. DOI:10.1136/bmj.h4320.
- Dubitsky GM. Food and Drug Administration Review and Evaluation of Paroxetine Controlled Released Tablets, July 17, 1998. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20-936_Paxil_medr_P1.pdf. Accessed February 2, 2016.
- Apotex Corp. Professional Product Label: Paxil CR (Paroxetine), July 12, 2015.

At http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=483bd9 http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed.nlm.nih.

Una comparación entre países en desarrollo y desarrollados de la calidad del consentimiento informado en ensayos clínicos con una vacuna experimental contra el anquilostoma (A Comparison of the quality of informed consent for clinical trials in an

experimental hookworm vaccine conducted in developed and developing countries)

Diemert, DJ, Lobato L, Styczynski A et al.

PLOS Neglected Tropical Diseases 23 de enero de 2017, DOI:10.1371/journal.pntd.0005327

http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005327

Resumido por Salud y Fármacos

El consentimiento informado se reconoce internacionalmente como uno de los principios éticos esenciales de la investigación con seres humanos. Desde la perspectiva ética y legal, la obtención del consentimiento informado tiene como objetivo: respetar y promover la autonomía de los participantes en la investigación, y proteger a los sujetos de investigación de posibles daños o de la explotación. El proceso de otorgar el consentimiento informado involucra cinco criterios: 1. El deseo de participar en el estudio; 2. La capacidad de tomar una decisión; 3. La información que se comparte; 4. La comprensión de la información, y 5. La decisión de participar.

La calidad del proceso de obtención del consentimiento informado viene determinada por el nivel de comprensión de los participantes y por su nivel de autonomía en la toma de decisiones (ausencia de coerción). Varios estudios han demostrado que, en general, los participantes en ensayos clínicos ignoran aspectos del estudio que podrían influir en su decisión de participar. En este sentido los críticos temen que el proceso de toma del consentimiento informado en muchos ensayos clínicos no cumple con los objetivos establecidos.

Con frecuencia se habla de fallos en el proceso de consentimiento informado en referencia a los ensayos clínicos que se realizan en países en desarrollo. El consentimiento informado inadecuado se ha asociado a los bajos niveles de educación, la falta de familiaridad con la investigación biomédica, y el acceso limitado a servicios de salud que prevalece en esos países. Sin embrago, un metaanálisis demuestra que el problema no se limita a los países en desarrollo y que hay varios aspectos del consentimiento informado que los participantes, independientemente de su país de residencia, no entienden (Tam et al, 2015). Uno de los pocos estudios que compara la calidad del consentimiento informado entre los países en desarrollo y los países desarrollados revela que no hubo grandes diferencias (Ellis et al, 2010).

La mayoría de estudios sobre consentimiento informado reconocen problemas de metodología, y el uso de métodos diferentes impide que se pueda comparar la calidad del consentimiento informado entre los ensayos clínicos, y entre los países en desarrollo y los desarrollados.

El objetivo de este estudio es determinar si la calidad del consentimiento informado en ensayos clínicos realizados en países en desarrollo difiere de la calidad del consentimiento informado en países de altos ingresos. La identificación de diferencias puede contribuir a desarrollar estrategias para proteger a los participantes en cada centro de investigación.

Métodos

Objetivo: Comparar la calidad del consentimiento informado en dos ensayos clínicos Fase I con vacuna contra en anquilostoma (Na-GST-1/Alhydrogel)realizados en Brasil y en Estados Unidos. Se reclutaron pacientes en Belo Horizonte y Americaninhas en Brasil, y en Washington DC en EE UU.

El ensayo clínico fase I de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna Na-GST-1/Alhydrogel administrada con o sin el inmunoestimulante GLA-AF a voluntarios sanos (protocolo SV1-10-01, NCT01261130) se realizó entre 2011 y 2014. El objetivo de este ensayo era detectar la frecuencia de efectos secundarios. Para establecer la seguridad de la vacuna en la población no expuesta al anquilostoma antes de testarla en la zona endémica, se empezó administrando vacunas en Belo Horizonte, una zona no endémica, y luego en el área rural endémica de Americaninhas.

En el 2014 se realizó un ensayo clínico parecido en Washington DC (protocolo SVI-GST-03, NCT02143518) en el que se administró la vacuna Na-GST-1/Alhydrogel con y sin un inmunoestimulante (un CPG oligodeoxynucleotido).

En ambos ensayos clínicos se inscribieron pacientes adultos (18-45 años de edad en Brasil, y 18-50 en Washington). La administración de la vacuna fue por vía intramuscular y fue administrada a los 0, 2 y 4 meses.

Lugar de la investigación

Belo Horizonte es la capital del estado de Minas Gerais, tiene una población de 2,5 millones de habitantes y un índice de desarrollo muy alto (0.81). Americaninhas es una zona rural, con 1500 habitantes, situada a 556 kilómetros de Belo Horizonte, con un índice de desarrollo de 0.6, lo que lo sitúa entre los seis más bajos del estado, y el 57,1% de los habitantes son analfabetos.

El ensayo clínico realizado en EE UU se implementó en la clínica ambulatoria George Washington, afiliada al hospital con el mismo nombre, que se ubica en el centro de Washington DC.

Los participantes en ambos ensayos recibieron información sobre el experimento y los que decidieron participar firmaron el consentimiento informado que habían aprobado los comités de ética de las respectivas instituciones, Centro de Pesquisas René Rachou y el Ministerio federal de Salud, y George Washington University.

Los consentimientos informados que se utilizaron en ambos ensayos eran prácticamente iguales, solo se diferenciaban en la descripción del coadyuvante y en aspectos específicos que exige la regulación de cada país, como por ejemplo la referencia a la ley de portabilidad del seguro médico y de responsabilidad (HIPAA) en EE UU. La información sobre la justificación y objetivos del estudio, la naturaleza de la vacuna, sus riesgos y beneficios, el número de dosis, la duración del estudio, el número de procedimientos a que deberían someterse, la voluntariedad de su participación y el derecho a retirarse del estudio cuando quisieran sin miedo a las represalias, era la misma. El llenado de un cuestionario sobre el consentimiento informado era opcional y no era necesario para participar en el resto del estudio.

Recolección de información

Se recopiló información utilizando un cuestionario semiestructurado con 32 preguntas para evaluar si los participantes habían entendido la información incluida en la forma de consentimiento informado y el carácter voluntario de su participación. Más concretamente, el cuestionario evaluaba su conocimiento sobre el objetivo del ensayo clínico, el método, la duración del ensayo, los derechos de los participantes, y los posibles riesgos y beneficios de su participación. También se recopiló información socio-demográfica.

Los investigadores utilizaron varias estrategias para asegurar que los entrevistados entendían las preguntas. La versión original del cuestionario fue elaborada en portugués y posteriormente traducida al inglés. Las preguntas se dejaron abiertas para mejorar la confiabilidad del instrumento y evitar que las opciones de respuesta influyeran en los participantes. Un estudio de Lindegger et al (2006) demostró que las preguntas cerradas sobre-estimaban la comprensión del consentimiento informado.

En Brasil, estudiantes de enfermería, educación, sicología y medicina, totalmente independientes del ensayo clínico y debidamente entrenados, administraron el cuestionario. En EE UU el cuestionario fue auto administrado en la clínica donde se

reclutó a los participantes. Estas diferencias metodológicas obedecen a las diferencias en los niveles de educación de los participantes.

Para llenar cada cuestionario se requerían unos 10 minutos, y la mayoría de los cuestionarios fueron llenados el día en que los participantes recibieron la primera dosis de vacuna, y en algunos casos – dispersos entre todos los centros de investigación-inmediatamente después de firmar el consentimiento informado.

Resultados

Un total de 105 participantes aceptaron participar en este estudio y firmaron el consentimiento informado: 63 de Americaninhas (de un total de 66 pacientes inscritos en el ensayo clínico); 18 de Belo Horizonte de los 30 que se habían inscrito, y los 24 participantes en el ensayo clínico implementado en Washington DC. No se recopiló información sobre las razones por las que los participantes brasileños, especialmente de Belo Horizonte, se negaron a participar.

La edad media de los entrevistados era de 29,3 años (DS=8,9; rango 18-50), con diferencias importantes entre los diferentes centros (Americaninhas 29,6; Belo Horizonte 23,7 y Washington DC 32,8). El 46,7 eran mujeres, sin variaciones importantes entre las tres localidades. Cuatro participantes, todos de Americaninhas, eran analfabetos, 37 habían completado la escuela primaria, 33 la escuela secundaria, 25 habían recibido educación post-secundaria y 6 tenían formación postgraduada. Se detectaron diferencias significativas en los niveles de educación de los participantes según su lugar de residencia. Los residentes en Washington DC tenían los niveles más altos de educación, seguidos por los de Belo Horizonte y los de Americaninhas.

La mayoría de los participantes carecía de seguro de salud (73,3%), no había participado nunca en un ensayo clínico (74,3%) y no tenían un contrato de trabajo (68,6%). La distribución de participantes sin seguro de salud fue diferente según el lugar del estudio: en Washington, el 79,1% de los participantes tenían seguro, pero solo el 16,6% de los reclutados en Belo Horizonte y el 4% de los que residían en Americaninhas lo tenían. Mientras la mayoría de participantes de Americaninhas (71,3%) y de Washington DC (79,1%) tenían un contrato de trabajo, solo el 44,4% de los participantes de Belo Horizonte estaban contratados. El 55,5% de los participantes en el ensayo clínico de Washington habían participado en otros ensayos clínicos, frente al 0,5% de los participantes de Belo Horizonte y el 25,5% de los de Americaninhas.

El Cuadro 1 muestra la frecuencia absoluta y relativa de respuestas correctas a las preguntas que evaluaban el conocimiento sobre el ensayo clínico según la información incluida en la forma de consentimiento informado.

La mayoría de los participantes sabía las respuestas correctas de al menos siete de once preguntas. Los participantes de Belo Horizonte tuvieron el porcentaje más elevado de respuestas correctas, con una media de cinco respuestas (45%) correctas, seguidas de cuatro en EE UU (36%) y una en Americaninhas (19%).

La mayoría de los participantes sabía que su participación era voluntaria y que negarse a participar no tendría consecuencias negativas. Sin embargo solo el 51% de los residentes en Americaninhas reconocían que negarse a participar no tendría consecuencias negativas, comparado con 83 y 87% en EE UU y en Belo Horizonte, respectivamente.

Cuadro 1. Distribución absoluta y relativa de las respuestas correctas relacionadas con el conocimiento de la información contenida en el consentimiento informado por parte de los participantes

	Lugar del estudio							-
	Americ	mericaninhas Belo Horiz. Washin		riz. Washington				
	n	%	n	%	n	%	χ	p
¿Cuál es el objetivo del estudio?	25	39,7	13	72,2	20	87,0	15,9	0,001
¿Por qué se hacen pruebas con la vacuna?	31	49,2	12	66,7	14	58,3	1,95	0,382
¿Cuál es la duración del estudio?	0	0	1	5,6	0	0,0	4,88	0,087
Si alguien no quiere participar, ¿qué le pasa?	32	51,6	15	83,3	20	87,0	12,42	0,002
¿Cuáles son los riesgos de participar?	17	27,0	12	66,7	9	36,3	6,57	0,037
Si se enferma durante el estudio, ¿Qué debe hacer?	43	68,3	12	66,7	20	87,0	4,44	0,349
¿Puede haber reacciones adversas que los médicos no conozcan?	34	54	18	100	21	87,5	18,47	0,001
¿Qué efectos secundarios tiene?	21	40,4	9	50,0	7	31,8	1,36	0,506
Si tiene preguntas o dudas sobre el estudio ¿puede hablar con								
alguien? (1)	61	96,8	17	100	23	100	1,29	0,523
Al final del estudio, ¿podrá recibir cuidados médicos del equipo								
del estudio? (1)	40	64,5	7	38,9	9	40,9	5,91	0,052
¿Cuáles son los beneficios de participar en la investigación? (1,	28	65,5	13	92,9	15	78,9	4,55	0,153
2)								
Total	63	100	18	100	24	100		

1. Estas preguntas tuvieron menos respuestas

2. En el caso de EE UU, "el incentivo monetario" se consideró respuesta correcta, no así en Brasil, donde está prohibido compensar económicamente a los participantes en ensayos clínicos

Como se muestra en el Cuadro 1, hubo diferencias significativas en el conocimiento que los participantes de los diferentes lugares tenían sobre el objetivo del estudio (p=0,001), las consecuencias de decidir no participar en el estudio (p=0,002), los riesgos potenciales de la vacuna (p=0,037), y la posibilidad de sufrir efectos adversos no anticipados (p=0,001).

El Cuadro 2 presenta el Índice de conocimiento por lugar del estudio. El índice de conocimiento se obtuvo calculando la media de respuestas correctas a estas preguntas del cuestionario.

Cuadro 2. Índice de conocimiento por lugar del estudio

	American.	Belo H.	Was, DC
	(%)	(%)	(%)
Media	45,9	65,2	59,1
Mediana	45,5	63,6	63,6
Moda	45,5	72,7	63,6
Desviación Estándar	17,4	10,9	14,2
Mínimo	18,2	45,5	27,3
Máximo	90,9	81,8	81,8

El Cuadro 3 presenta información sobre la actitud de los participantes hacia la investigación clínica y su grado de autonomía al aceptar participar en el ensayo clínico. En las tres localidades, la mayoría de los participantes dijeron no tener miedo de participar en la investigación y confiar en los investigadores responsables del estudio. A diferencia de los residentes en EE UU y en Amerininhas, el 72% de los

participantes de Belo Horizonte reconocieron haberse inscrito en el ensayo únicamente por los beneficios.

El 40% de los participantes de Belo Horizonte y Washington DC tenían dudas acerca de su participación en el ensayo clínico, pero solo el 1,5% de los residentes en Americaninhas admitieron tener dudas y el 90,5% creía que su salud mejoraría por participar en el ensayo clínico.

Solo el 4,2% de los participantes en Washington tenían miedo de participar, lo que es muy inferior al 38,1% de los residentes en Americaninhas y el 27,7% de los residentes en Belo Horizonte que expresaron miedo. Comparado con EE UU, parece ser que en Brasil las reuniones con los miembros del equipo influyen mucho más en la decisión de los participantes de inscribirse en el estudio. El 77,8% de los participantes de Belo Horizonte y 76,2% de los de Americaninhas dijeron haberse sentido influidos por la reunión con el equipo del estudio, mientras que en Washington solo el 41,6% de los participantes reconocieron esa influencia.

Al hablar sobre la motivación para participar en el ensayo clínico, los participantes brasileños mencionaron ventajas personales o sociales, mientras que solo el 17,4% de los participantes en Washington dijeron que la participación aportaría beneficios a la sociedad a través del desarrollo de una nueva vacuna. El motivo que citaron con mayor frecuencia los participantes de Americaninhas era de tipo personal, mientras que la mitad de los residentes en Belo Horizonte querían beneficiar a otros. (Ver Cuadro 4)

Cuadro 3. Actitudes de los participantes respecto a su participación en el ensayo clínico

	Lugar del estudio							
	Americaninhas Belo Horiz.			Wash	nington			
	n	%	n	%	n	%	χ	p
Al firmar la forma de consentimiento informado, ¿Estaba seguro								
de haberlo entendido todo?	59	96,7	18	100	24	100	2,77	0,25
¿Decidió inscribirse en el estudio solo para recibir los beneficios?	23	36,5	13	72,2	5	20,8	7,9	0,02
Si no hubiera estos beneficios ¿hubiera participado en el estudio?	22	34,9	8	44,4	14	58,3	2,39	0,30
¿Influyó alguien en su decisión de participar en el estudio?	12	19,5	2	11,1	3	12,5	10,47	0,01
¿Tiene dudas sobre su participación en el estudio?	1	1,5	7	38,9	10	41,7	26,88	0,00
¿Participaría en el estudio sin recibir ninguna información?	10	15,9	1	5,6	2	8,3	1,72	0,42
¿Confía en el equipo/médico del estudio?	63	100	17	94,4	24	100	4,88	0,09
Si el estudio pusiera en riesgo su vida ¿participaría?	8	12,7	7	29,2	9	37,8	9,23	0,01
¿Cree que su salud puede mejorar por participar en el estudio?	57	90,5	5	27,7	6	25,0	47,75	0,00
El médico ¿puede decidir por usted su participación en el estudio?	19	30,2	8	44,4	7	29,2	1,45	0,48
En algún momento ¿tuvo miedo de participar en el estudio? ¿Hay alguna persona que pueda decidir por usted su	24	38,1	5	27,7	1	4,2	9,36	0,01
participación en el estudio? Las reuniones con el equipo de investigación ¿influyeron en su	5	0,1	0	0	3	12,5	2,20	0,33
decisión de participar en el estudio?	48	76,2	14	77,8	10	41,7	10,46	0,00

Cuadro 4. Razones por las que los participantes optan por participar en el ensayo clínico

	Lugar del estudio							
	Americ	Americaninhas Belo H		Horiz.	Wasl	hington		
	n	%	n	%	n	%	χ2 *	P*
Decisión personal (no influenciada por otros)	16	25,4	7	38,9	0		88,9	0,001
Para mejorar mi salud	15	23,8	0		0			
Para beneficio del mundo/comunidad	11	17,5	9	50,0	6	26,1		
Para recibir tratamiento médico	11	17,5	0		0			
Para ayudar a producir una vacuna	9	14,3	2	11,1	1	4,4		
Para ayudar a otros y producir una vacuna	0		0		4	17,4		
Para ayudar a otros y recibir una recompensa monetaria	0		0		8	34,8		
No sé	1	1,6	0		4	17,4		

^{*}Chi-square and Fisher'sexact test

Discusión

Los investigadores concluyen que en general no hay diferencia en la calidad del conocimiento de la información contenida en el consentimiento informado entre los participantes de Brasil (Belo Horizonte) y los de EEUU. Sin embargo, el estudio detectó diferencias en el conocimiento entre los participantes de Americaninhas, Belo Horizonte y Washington DC, siendo los participantes de Americaninhas los que tuvieron peor conocimiento del ensayo clínico (quizás por su estatus socioeconómico). Sin embargo cabe destacar que todos los participantes tenían un nivel de conocimiento inferior al deseable, especialmente en referencia a la naturaleza experimental del estudio, los riesgos y beneficios potenciales y las recompensas por participar en el ensayo. La falta de entendimiento del consentimiento informado afecta la voluntariedad del paciente para participar.

Es posible que los participantes de Americaninhas no entendieran el objetivo científico del ensayo clínico y pensaran que estaban recibiendo atención médica (concepto Terapéutico Errado). El hecho de que esto sucediera durante un ensayo clínico Fase I, que por definición no puede aportar ningún beneficio directo, puede

deberse a que podían recibir la vacuna de la hepatitis B si formaban parte del grupo control o al terminar el estudio si no lo eran, y en caso necesario recibían tratamiento para la anemia y para la anquilostomatosis, o eran referidos a otros servicios.

Llama la atención que los participantes que peor entendieron el consentimiento informado, los de Americaninhas, son los que expresaron menos dudas sobre la investigación en la que estaban participando. Esto podría deberse a su bajo nivel de educación, pero también a la confianza en su médico, que en este caso fungía como investigador. Por otra parte, también puede haber influido que estos participantes pensaran que se iban a beneficiar personalmente y sintieran que debían aceptar las sugerencias de su médico-investigador.

Nota de los editores: El artículo original contiene 7 cuadros y 55 referencias.

Referencias

Tam NT, Huy NT, Thoa lT, Long NP, Trang NT, Hirayama K, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. Bull World Health

Organ. 2015;93(3):186–98H. doi: 10.2471/BLT.14.141390. pmid:25883410

Ellis RD, Sagara I, Durbin A, Dicko A, Shaffer D, Miller L, et al. Comparing the understanding of subjects receiving a candidate malaria vaccine in the United States and Mali. Am J Trop Med Hyg. 2010;83(4):868–72. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0062. pmid:20889881

Lindegger G, Milford C, Slack C, Quayle M, Xaba X, Vardas E. Beyond the checklist: assessing understanding for HIV vaccine trial participation in South Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43(5):560–6. doi: 10.1097/01.qai.0000247225.37752.f5. pmid:17075389

Informe de la Comisión Lancet sobre Políticas de Medicamentos Esenciales

(The report of the Lancet Commission on Essential Medicines Policies) Ver en Boletín Farmacos 20 (2) Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Investigaciones

http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32138-9/fulltext

The Lancet 2017; 389 (10067)

Costo-efectivos pero inasequibles: desafío emergente para los sistemas de salud (Cost effective but unaffordable: an emerging challenge for health systems) Ver en Boletín Fármacos 20 2 Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones

Charlton V, Littlejohns P, Kieslich K, Mitchell P, Rumbold B, Weale A, Wilson J, Rid A

British Medical Journal, 2017; 356:j1402 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j1402 (Publicado 22 de marzo)

http://www.bmj.com/content/356/bmj.j1402

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia de Medicamentos de Unión Europea y la Publicación de los Informes de los ensayos clínicos: un reto para la FDA (The European medicines agency and publication of clinical study reports. A challenge for the US FDA) Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Investigaciones

Anna L. Davis, James Dabney Miller JAMA (publicado electrónicamente el 20 de febrero de 2017) doi:10.1001/jama.2017.0918 Traducido por Salud y Fármacos

Entrevistas

Los laboratorios farmacéuticos se inventan enfermedades. Entrevista con Joan-Ramon Laporte

Eva Dallo *El Mundo*, 6 de junio de 2016 http://www.elmundo.es/papel/historias/2016/06/06/57553abde5f dea8d528b4577.html

Joan-Ramon Laporte es jefe del servicio de farmacología del Hospital Vall d'Hebron. Es catedrático de farmacología en la UAB y dirige la Fundación Instituto Catalán de Farmacología.

«Los medicamentos son la tercera causa de muerte tras el infarto y el cáncer, según estudios hechos en EE UU. Cada año mueren 100.000 personas por errores de medicación, y 100.000 por efectos adversos».

«La implicación de los medicamentos en patologías comunes es muy importante. Los medicamentos producen enfermedades que no se distinguen de las otras. Te pueden producir un infarto de miocardio, o que te caigas y te rompas el fémur, o un ataque psicótico».

«Sólo en Cataluña hay entre 6.000 y 9.000 fracturas de cuello de fémur al año: entre el 13 y el 14% de ellas tiene que ver con el omeprazol y medicamentos análogos. Dificulta la absorción del calcio y las personas que lo toman habitualmente desarrollan osteoporosis. Un 8,4% de las fracturas las producen

medicamentos para dormir. Más de 300 tienen que ver con antidepresivos».

«La industria farmacéutica está medicalizándolo todo. Los laboratorios se inventan enfermedades, convierten la tristeza en depresión, la timidez en fobia social o el colesterol en una enfermedad. Los lobbys farmacéuticos promueven más mentiras que medicamentos. Dicen que son más eficaces de lo que realmente son».

«Aunque los permisos de comercialización los otorga la Agencia Europa del Medicamento, cada país puede decidir si financia un determinado medicamento. En España se financian todas las novedades. Por ejemplo, hay seis medicamentos anti-neoplásicos que Gran Bretaña ha rechazado financiar y que aquí se financian».

«Cuando un medicamento sale al mercado, es tan poco conocido, porque se ha estudiado tan poco, que no estamos seguros de que no pueda tener efectos indeseados graves».

«En España nos polimedicamos. Hace 15 años se daban entre 12 y 13 recetas por persona y año. Ahora, casi 20. Por lo menos la mitad de los medicamentos que tomamos son innecesarios. Hay gente que durante toda su vida toma medicación para dormir, sin embargo al cabo de tres o cuatro semanas el cuerpo ya lo ha asimilado y es tan eficaz como el placebo».

«Los laboratorios no dan acceso público a los ensayos clínicos. Tampoco se lo dan al sistema de salud. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprueba medicamentos sin ver los datos de cada uno de los pacientes que han participado en los ensayos».

«El tiempo que se tarda en retirar un medicamento porque produce efectos indeseados graves ha pasado de seis o siete años en 2004, a 12 o 14 años hoy en día. Cuesta mucho más retirarlos, y esto es por la creciente influencia de la industria sobre los sistemas de salud, tal como ha denunciado el Consejo de Europa».

Integridad de la ciencia y de las publicaciones científicas

Cómo lograr mayor rigor en estudios científicos

El Tiempo, 25 de enero de 2017

http://www.eltiempo.com/estilo-de-vida/ciencia/cual-es-el-rigor-en-los-estudios-cientificos/16801095

En su libro 'La caza de Vulcano... Y cómo Einstein destruyó un planeta', descubrió la relatividad y descifró el universo, el científico estadounidense Thomas Levenson describe cómo varios astrónomos del siglo XVIII estuvieron plenamente convencidos de la existencia del planeta ficticio Vulcano, solo porque algunos de sus contemporáneos predijeron su presencia en una órbita más cercana al Sol que la de Mercurio.

Aunque el planteamiento tenía un fin científico, que era explicar una variación en la trayectoria de Mercurio alrededor del Sol, carecía de fundamentos distintos a las presunciones de algunas personas que creían haber visto al hipotético astro.

Dicha circunstancia es retomada en un artículo publicado recientemente en la revista Nature Human Behavior para ejemplificar los obstáculos a los que se sigue enfrentando la ciencia para conseguir una alta rigurosidad en los experimentos que llegan a las publicaciones académicas.

Entre esos procesos, según Nature, se cuentan los métodos, los reportes y la diseminación, la evaluación, los incentivos y la reproducibilidad, es decir, la capacidad de un experimento de ser reproducido por otras personas, un signo inequívoco de la validez que debe tener una investigación llevada a cabo bajo las directrices del método científico.

De acuerdo con el artículo, titulado 'Manifiesto para una ciencia reproducible', en la actualidad la información de diferentes campos sugiere que la reproducibilidad es más baja de lo deseable: "Un análisis estimó que el 85 % de la investigación biomédica se desperdicia, mientras que el 90 % de quienes contestaron una reciente encuesta en Nature coincidieron en que hay una crisis de reproducibilidad".

Para los autores del estudio, entre quienes se encuentra John Ioannidis, reconocido por ser uno de los principales exponentes de la metaciencia (estudio de la ciencia como disciplina) y por ser autor de reveladores textos como ¿Por qué la mayoría de los estudios publicados son falsos?, dicha crisis responde a factores como la apofenia (tendencia a ver patrones en información que en realidad es aleatoria), los sesgos de confirmación (tendencia a enfocarse en evidencia que está en línea con las propias expectativas) y el prejuicio de retrospectiva (que considera predecible un evento solamente después de que este ha ocurrido, como en el caso de Vulcano).

Con esto en mente, los autores propusieron un manifiesto con el que esperan superar las amenazas de la reproducibilidad, que son sistemáticas y culturales.

Las medidas propuestas son proteger contra los sesgos cognitivos, que puede conseguirse 'cegando' o "aislando a los participantes y a los recolectores de información de la condición experimental que se les asigna y a la hipótesis de investigación"; mejorar el entrenamiento metodológico, es decir, desarrollar recursos educativos accesibles, fáciles de digerir y aplicables a la investigación, como módulos web para temas específicos.

El estudio sugiere dos soluciones más: implementar apoyo metodológico independiente y alentar la colaboración y la práctica de la ciencia en equipo. La primera consiste en evitar, a toda costa, los conflictos de interés; por ejemplo, manteniendo a raya a quienes financian la investigación u otros con intereses particulares en sus resultados.

El segundo caso plantea la necesidad de incentivar el trabajo en equipo entre los científicos, con lo cual se logra aumentar, incluso, el poder estadístico de las investigaciones. Los esfuerzos colaborativos tienen una larga y exitosa tradición en ensayos controlados en medicina clínica y en análisis de asociaciones genéticas, y han mejorado la solidez de la literatura de investigación resultante.

Conducta de la Industria

Bayer convierte a los Smith en héroes portadores de aspirina

(Bayer turns America's 'Smiths' into aspirin-carrying heart attack heroes)

Beth Snyder Bulik

Fierce Pharma, 15 de febrero de 2017

 $\frac{http://www.fiercepharma.com/marketing/bayer-recruits-americas-s-smiths-to-carry-aspirin-and-become-heart-attack-heroes}{}$

Traducido por Salud y Fármacos

Mónica Smith de Fort Smith, Arkansas es un de las muchas Smiths que participa en la iniciativa de Bayer de que todo el mundo lleve aspirinas para poder ayudar a alguien que esté teniendo un infarto de miocardio.

Todo Smith en Fort Smith, Arkansas está preparado para ser un héroe. Los Smiths son parte del nuevo marketing de la aspirina de Bayer para animar a la gente a llevar una aspirina en caso de que ellos o alguien cerca de ellos tengan un infarto. ¿Por qué? Porque se ha demostrado que masticar una aspirina después de

llamar al número de teléfono de emergencias 911 aumenta las posibilidades de sobrevivir.

Pero no todo el mundo sabe eso, ni que en EE UU hay un infarto de miocardio cada 42 segundos.

Para que esto se llegue a conocer durante el mes del corazón, a Bayer y a su agencia publicitaria Energy BBDO se les ocurrió la idea de reclutar a un gran número de gente para que se comprometieran a llevar consigo aspirina. Decidieron reclutar gente con el mismo nombre Smith, porque es el apellido más común en EE UU, donde hay 2,4 millones de Smiths. Después escogieron a Fort Smith como su lugar diana, no solamente por la relación con los nombres, sino también porque tiene una de las tasas más altas de infartos de miocardio del país.

Bayer y BBDO fueron a Fort Smith y filmaron a unos 1.800 Smiths para un minidocumental que se presenta en Internet, "Los Héroes Smith", que se puede ver en la página Web de Bayer en Facebook y en la página dedicada a TheHeroSmiths.com

Laurie Hekmat, directora de marketing al consumidor de aspirina y midol de Bayer, dijo en una entrevista: "Vamos a contar la historia de los Smiths en Facebook para llegar a una gran población y a dirigir a la gente a Los HéroesSmiths.com (TheHeroSmiths.com) para que la gente se comprometa. Es decir, no solo son los Smiths, queremos que todos se conviertan en héroes.

Como parte del proyecto, Bayer también donó US\$25.000 a la Asociación Americana del Corazón de Fort Smith y repartió paquetes con información educativa, un llavero con el logo Aspirina Bayer, y un cupón de dos dólares para comprar aspirina Bayer. Pero cualquier persona puede obtener el llavero y el cupón si se compromete a ser un héroe en la página web de Bayer.

En el futuro, Bayer podría ampliar la campaña, pero Hekman dijo que la compañía quiere primero medir la efectividad y la respuesta del consumidor. De momento, aunque todavía es pronto, el resultado parece positivo, especialmente entre los empleados de

Bayer, quienes la semana pasada pudieron ver un anticipo de la campaña en las oficinas de Bayer en New Jersey.

La Aspirina Bayer sigue siendo el producto más conocido de la empresa, y también el genérico de mayor venta. En 2015 consiguió ventas por US\$520 millones, y en EE UU acapara el 62% de ventas de aspirinas.

Entretanto, la división de Bayer de productos de salud no ha crecido tanto como habían planeado cuando en 2014 vendieron por US14.200 millones su negocio de medicamentos de venta sin receta (OTC). Ahora que la empresa está en medio de una fusión con la gigante agroquímica Monsanto, algunos analistas esperan que la división de productos para la salud de la empresa pase a un segundo plano.

Las compañías farmacéuticas impiden que los inversionistas voten las propuestas de transparencia de precios. Los inversionistas quieren que las compañías provean

información histórica de sus precios y expliquen su

incremento (Drug Companies block shareholder votes on price transparency proposals. Investors' group wants companies to disclose price increases over the years, and the rationale)

Peter Loftus

The Wall Street Journal, 1 de marzo de 2017 https://www.wsj.com/articles/drug-companies-block-shareholder-votes-on-price-transparency-proposals-1488406027?tesla=y

Traducido por Salud y Fármacos

Varias grandes compañías farmacéuticas estadounidenses han impedido la campaña de los inversionistas que tenía como objetivo obligar a las empresas a revelar más información sobre cuándo y por qué aumentan los precios.

En octubre, un grupo de inversionistas institucionales, incluyendo muchos vinculados a organizaciones religiosas, presentó propuestas de los accionistas a 11 compañías farmacéuticas estadounidenses, incluyendo Pfizer Inc. y Merck & Co, para que publicaran informes detallando el aumento anual promedio del precio de sus medicamentos más vendidos entre 2010 y 2016, y expusieran la razón de esos aumentos. Los inversionistas pidieron a las compañías que incluyeran esas propuestas en las papeletas de votación que los accionistas utilizarán durante las reuniones anuales de esta primavera.

Pero 10 de las compañías planean omitir las propuestas de transparencia de precios de los medicamentos de sus papeletas de voto por delegación, en general, alegando que interferirían con "asuntos ordinarios", según documentos de la compañía presentados ante la Comisión de Bolsas y Valores (Securities and Exchange Commission o SEC).

Una regla de la SEC permite a las compañías omitir de las papeletas de voto por representación las propuestas de los accionistas que se relacionen con las operaciones comerciales cotidianas ordinarias de la empresa, en lugar de tratarse de una "cuestión importante de política social".

Según las cartas publicadas en el sitio web de la SEC, la SEC notificó a las 10 compañías que no tomará ninguna acción coercitiva si deciden excluir las propuestas sobre los precios de los medicamentos. Según una portavoz del grupo de inversionistas, el grupo decidió retirar la propuesta de transparencia que había presentado a la onceava empresa farmacéutica, Regeneron Pharmaceuticals, porque la compañía no había aumentado los precios de sus medicamentos y compartió información sobre su estrategia de fijación de precios.

Los inversionistas, que poseen acciones de las compañías, son miembros del Centro Interfaith sobre Responsabilidad Corporativa de Nueva York. Diferentes miembros del grupo enviaron las propuestas a diferentes compañías farmacéuticas.

Merck envió una carta a la SEC en enero diciendo que planeaba omitir la propuesta de transparencia de precios presentada por varias órdenes religiosas católicas. Merck calificó la propuesta de "un claro intento de ejercer influencia en las decisiones de precios del equipo directivo de Merck, tal vez el ejemplo perfecto de 'micromanaging (gestión demasiado detallada)'los

negocios de Merck", decía la carta.

Una portavoz de Merck dijo que la compañía recientemente informó sobre el aumento de sus precios, lo que permite que la gente entienda sus prácticas a la vez que protege la información privilegiada negociada con los clientes.

En enero Pfizer escribió en una carta a la SEC diciendo que deberían permitir a la empresa excluir la propuesta de transparencia presentada por Trinity Health, un grupo de hospitales católicos y otros accionistas religiosos. Pfizer dijo que ya ha abordado las preocupaciones subyacentes a la propuesta al revelar en su sitio web y en las presentaciones a la SEC su justificación de las decisiones sobre precios. Una portavoz de Pfizer se negó a comentar más allá de lo que dice la carta.

"Estamos muy decepcionados porque las compañías no permitieron que sus accionistas se expresaran sobre este tema", dijo Donna Meyer, directora de abogacía de los accionistas de Mercy Investment Services Inc. de St. Louis, miembro de Interfaith, que administra los fondos de jubilación para la Congregación de las Hermanas de la Misericordia de la Iglesia Católica Romana.

La Sra. Meyer dijo que los inversionistas interreligiosos planean asistir a varias de las reuniones anuales de las compañías farmacéuticas para preguntar a los consejos de administración sobre los precios de los medicamentos. Explicó que los aumentos de precio suponen un riesgo para la prosperidad a largo plazo de las empresas, ya que podrían perjudicar la reputación corporativa y desencadenar una acción del gobierno. También dijo que el sistema de salud de EE UU no puede permitir el continuo aumento de los precios de los medicamentos, y la falta de transparencia está perjudicando al sistema.

La industria farmacéutica ha enfrentado crecientes críticas por los altos y crecientes costos de los medicamentos. En respuesta, este año algunas empresas han puesto límites a sus aumentos de precios, aunque el aumento medio ha cambiado poco desde el año pasado, siendo del 8,9%.

Algunas compañías también han comenzado a publicar más información acerca de los precios, incluyendo Merck y Johnson & Johnson.

Una portavoz de J & J dijo que el informe de transparencia de la compañía "es un paso significativo hacia la solución de los problemas de transparencia de las partes interesadas". Dijo que la SEC determinó que la propuesta de transparencia de los accionistas está "apropiadamente excluida" de las papeletas de votación por representación de la compañía.

La Sra. Meyer comentó que los informes de transparencia de Merck y J & J no son suficientes porque no proporcionan detalles sobre los incrementos de precios de los productos individuales y sólo proporcionan promedios según las líneas de productos de las compañías.

"No creíamos que fuera lo que necesita el público para decidir sobre el valor de un medicamento o para intentar que los precios de los medicamentos sean razonables", dijo.

Las otras compañías que solicitaron a la SEC excluir las propuestas de transparencia de precios de las papeletas de votación son Amgen Inc., AbbVie Inc., Biogen Inc., Bristol-Myers Squibb Co., Eli Lilly & Co., Gilead Sciences Inc. y Vertex Pharmaceuticals Inc.

Hagan responsables a Bayer y a las empresas farmacéuticas

(Hold Bayer and pharmaceutical companies accountable) Christian Snyder

The Pitts News, 28 de enero de 2017

 $\underline{\text{http://pittnews.com/article/116228/opinions/hold-bayer-pharm-comp-accountable/}}$

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

En enero 11, el periódico de la Universidad de Pittsburg anunció un nuevo contrato con la farmacéutica Bayer. El contrato indica que Bayer y la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh investigarán las señales tempranas de enfermedades de corazón, pulmón y sangre.

Algo intrigado, empecé a estudiar el historial de investigación de Bayer. Aprendí una serie de hechos particularmente sospechosos que ocurrieron en la década de los 1980s y que conectaba a Bayer con la distribución de un medicamento para el VIH contaminado en Asia y América Latina.

El vocero de la Universidad, Anthony Moore, dijo que respondería a nuestra solicitud de comentarios el jueves, pero no respondió a tiempo para la publicación.

La época polémica de la historia de Bayer empezó en la década de 1970. El departamento de biología de la empresa, Cutter Biological, fue el productor primario de Factor VIII, para el tratamiento de los hemofílicos, desde 1970 hasta 1985. El medicamento remplaza el factor proteína responsable de coagulación de la sangre, una proteína que falta a los hemofílicos. La producción del medicamento requiere utilizar plasma de la sangre donada—un mercado que se promueve a base de ofrecer incentivos financieros, en especial en las cárceles.

Para producir el Factor VIII, el Cutter Biological compró sangre en el Departamento de Cárceles de Arkansas. El Departamento pagó a los prisioneros US\$7 por cada pinta de sangre (una pinta=0,47 litros), que se vendía en el mercado internacional de plasma por más de US50 por pinta, un buen negocio para el Departamento de Cárceles de Arkansas.

Las pruebas para detectar el VIH no estuvieron disponibles hasta 1985, de forma que Bayer no pudo testar la sangre antes de esta fecha. Pero la tasa de infección por VIH entre la población encarcelada es más de cinco veces superior a la de la población general, lo que quiere decir que se sabía que la posibilidad de obtener sangre infectada de los prisioneros era alta.

Cutter Bilogical solo empezó a producir versiones de Factor VIII tratadas con calor, que elimina las infecciones en la sangre, en EE UU en 1984, después de que surgiera preocupación por si el medicamento antiguo era el responsable de las infecciones con VIH de los hemofílicos. El impacto negativo al conectar el

medicamento de Bayer con el incremento de las tasas de infección de VIH entre los hemofílicos hizo que la empresa descontinuara su uso en EE UU. Pero, después de descontinuar su venta en EE UU, Bayer siguió vendiendo el medicamento en Asia y en América Latina durante todo un año, racionalizando que los contratos y los precios que se habían fijado con anterioridad, era más barato seguir produciendo el medicamento antiguo.

Es difícil estimar el costo humano de esta decisión, ya que la prueba para Sida no se desarrolló hasta mediados de la década de los 80. El New York Times informó en 2003 que más de 100 personas contrajeron VIH en Taiwan y Hong Kong después de recibir el medicamento contaminado de Cutter.

Los comentarios de Bayer mantienen que al vender el antiguo medicamentos en esos países "su conducta fue responsable, ética y humanitaria", incluso cuando tenían una versión más segura en EE UU. Hasta 2011, Bayer había pagado más de US\$600 millones en compensaciones.

A parte de los comentarios del New York Times y las compensaciones por daños, no ha habido muchas más noticias sobre la controversia de Bayer y prácticamente ninguna crítica a la empresa por sus largas décadas de silencio y de ignorar el desastre.

Cutter Biological colaboró con el gobierno de EE UU en una reunión en 1985. El Dr. Harry M. Meyer, Jr., regulador de los productos bio-derivados de la sangre de la FDA, pidió que el problema se "resolviera sin mucha conmoción y sin que transcendiera al Congreso, a la comunidad médica, ni al público", revelando que tanto la FDA como Bayer querían mantener el escándalo en secreto.

El New York Times obtuvo los documentos que detallan el incidente, pero ya no están públicamente disponibles. El Dr. Sidney M. Wolfe, co-fundador y director del Public Citizen's Health Research Group, uno de los más prominentes defensores de la regulación de medicamentos dijo que eran "los documentos internos más incriminadores de la industria farmacéutica" que jamás él había visto.

La evasión de responsabilidad y que ni siquiera pidan disculpas es inaceptable. La responsabilidad profesional de aceptar las consecuencias de haber hecho algo mal es un acto normal en las relaciones empresariales e internacionales. Hay muchos ejemplos de esta conducta.

La investigación conjunta de la Universidad de Pittsburgh y Bayer seguramente redundará en avances en medicina preventiva, pero la Universidad debería ser consciente de las implicaciones éticas de empezar una colaboración con una empresa que no está dispuesta a aceptar la responsabilidad profesional de haber infectado a hemofílicos con VIH.

El secreto: a Marathon, la investigación y desarrollo del medicamento para la distrofia muscular de Duchenne probablemente le salió a precio de ganga (The scoop: Marathon's R&D program for Duchenne MD drug likely came in at a bargain basement Price) Ver en Economía y Acceso, bajo Precios

Endpoint News, 13 de febrero de 2017 https://endpts.com/the-scoop-marathons-rd-program-forduchenne-md-drug-likely-came-in-at-a-bargain-basement-price/ Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. Un senador dice que las farmacéuticas pueden estar haciendo un uso inapropiado de la regulación de la FDA sobre medicamentos huérfanos y pasando el costo a los contribuyentes (Senator says drugmakers may be misusing FDA orphan drug rules—and costing taxpayers money) Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Agencias Reguladoras, EE UU.

Eric Sagonowsky
Fierce Pharma, 13 de febrero de 2017
http://www.fiercepharma.com/pharma/grassley-probes-unanticipated-uses-orphan-drug-act
Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. Cabilderos de la industria farmaceutica lanzan cruzada contra el plan de Cuomo para poner precio a los medicamentos en Nueva York (Pharma lobby launches crusade against Cuomo's 'flawed' drug pricing plan in NY) Ver en Economía y Acceso, bajo Precios

Eric Sagonowsky

Fierce Pharma, 15 de febrero de 2017

http://www.fiercepharma.com/pharma/phrma-pushes-back-flawed-drug-pricing-plan-ny

Traducido por Salud y Fármacos

Publicidad y Promoción

La atrocidad del mes: la campaña publicitaria de autopromoción de Big Pharma (Outrage of the month: Big Pharma's self-promoting media campaign) Michael Carome. Public Citizen Health Letter, marzo de 2017

http://www.citizen.org/Page.aspx?pid=6846

Traducido por Salud y Fármacos

Durante muchos años, las empresas farmacéuticas han gastado anualmente miles de millones anunciando los beneficios de medicamentos específicos. Pero ahora, PhRMA, la cámara que representa a las grandes farmacéuticas que manufacturan productos de marca, ha lanzado una campaña multimillonaria, de varios años de duración, para promover los beneficios generales de propia industria farmacéutica.

La campaña publicitaria que se presenta directamente al consumidor, llamada GoBoldy (Sea audaz) incluye anuncios en TV, prensa, medios digitales y radio, que resaltan los avances en medicina. Los ejecutivos de PhRMA dijeron a los periodistas que la campaña durará por lo menos cuatro o cinco años y costara

anualmente decenas de millones de dólares.

Un anuncio televisivo de 90 segundos presenta, con buena música de fondo, una mezcla de imágenes cautivadoras de investigadores farmacéuticos en laboratorios y pacientes en hospitales que provoca una sensación de bienestar en el televidente, mientras se pueden leer subtítulos en la pantalla que dicen: "Cuando una voluntad indomable de curar mueve a los investigadores a buscar lo imposible para curar lo incurable, los grandes descubrimientos de hoy día se convierten en la medicina de mañana para todos nosotros".

La elegante y manipuladora campaña publicitaria de PhRMA representa un intento desesperado y fuertemente financiado de reparar la bien ganada mala fama de la industria, por sus precios cada vez más escandalosamente altos (y sin olvidarse de los casos de fraude y de otras conductas ilegales que se han documentado durante los últimos 25años).

La indignación por los precios prohibitivos de los medicamentos ha alcanzado su máximo después de un flujo continuo de informes que revelan los exorbitantes precios monopólicos de muchos nuevos medicamentos innovadores de marca, además de los increíbles aumentos de precio que de la noche a la mañana han experimentado los medicamentos más antiguos. Una encuesta de 2016 encontró que el 87% de ciudadanos adultos están preocupados de que otras personas no puedan pagar los medicamentos que les han prescrito (55% muy preocupados); 90% de los mayores de 65 años comparte esta preocupación. En

general, 85% de los estadounidenses cree que los precios de los medicamentos que requieren receta son demasiado altos, y 77% piensa que las empresas farmacéuticas se benefician injustamente de los medicamentos que salvan vidas. Una encuesta reciente de Gallup encontró que entre los estadounidenses ningún otro sector industrial tiene un nivel de estima tan bajo como la industria farmacéutica.

Muchos congresistas, que ya no pueden ignorar más el clamor del público sobre los cada vez más prohibitivos precios de las medicinas que les prescriben, han empezado a enfrentarse con el problema. Por ejemplo, algunos miembros del Congreso han presentado proyectos de ley que empezarían a frenar la subida de precios, otros han iniciado indagaciones sobre las alegaciones de colusión de precios entre algunas empresas. E incluso el presidente Trump afirmó poco después de su inauguración que las empresas farmacéuticas "estaban haciendo salvajadas sin que les pasara nada" (getting away with murder).

El bombardeo publicitario de PhRMA refleja el miedo de la industria farmacéutica a que su habilidad sin límites de cobrar lo que el mercado pueda aguantar puede finalmente agotarse. No hay que dejarse engañar por los anuncios que buscan presentar a la industria como un caballero medieval vestido con una resplandeciente armadura defendiendo a los pacientes. Llama y escribe a los miembros del Congreso pidiéndoles urgentemente que den la cara por los pacientes, y no por las corporaciones codiciosas, y que apoyen legislación para que los medicamentos sean asequibles para todos los americanos.

Conflictos de Intereses

Big Pharma recluta discretamente a profesores para justificar sus medicamentos de US\$1.000 por píldora. (Big Pharma Quietly Enlists Leading Professors to Justify \$1,000-Per-Day Drugs)

Annie Waldman ProPublica, Feb. 23, 2017

https://www.propublica.org/article/big-pharma-quietly-enlists-leading-professors-to-justify-1000-per-day-drugs

Traducido por Salud y Fármacos

La industria farmacéutica, a la vez que se prepara para la batalla sobre los precios de los medicamentos con el PresidenteTrump, está utilizando economistas y expertos en atención médica de las mejores universidades del país. En artículos académicos, blogs y conferencias, utilizan su prestigio en la campaña de cabildeo, sin revelar siempre sus lazos corporativos.

Durante los últimos tres años, las compañías farmacéuticas han montado una intensa campaña de relaciones públicas para promocionar nuevos tratamientos para el virus de la hepatitis C y persuadir a las aseguradoras, y a los programas gubernamentales como Medicare y Medicaid, para que paguen los tratamientos. Eso no es una tarea fácil, porque el precio de los tratamientos varía de US\$\$40.000 a 94.000 - o, como los tratamientos son de tres meses, US\$1.000 por día.

Para persuadir a los que tienen que pagar los medicamentos y al público, la industria ha desplegado a un nuevo aliado potente, una compañía cuyos representantes son economistas importantes y expertos de atención médica de las más prestigiosas universidades de la nación. La empresa, Precision Health Economics, es una consultora de los tres principales fabricantes de nuevos tratamientos contra la hepatitis C: Gilead, Bristol-Myers Squibb y AbbVie. Cuando AbbVie financió un número especial del American Journal of Managed Care sobre la investigación de la hepatitis C, los actuales o antiguos asociados de Precision Health Economics escribieron la mitad de los artículos de la revista. Un profesor de Stanford, que había sido anteriormente uno de los consultores de la firma, fue el editor invitado para el número especial de la revista.

En una sesión informativa sobre la hepatitis C en el Congreso de EE UU en mayo pasado, tres de los cuatro panelistas eran consultores actuales o antiguos de Precision Health Economics. Uno de ellos fue el cofundador de la firma, Darius Lakdawalla, profesor de la Southern California University.

"La sociedad se beneficia incluso cuando los precios [de los medicamentos] son muy altos", aseguró Lakdawalla a los funcionarios y a los responsables de políticas de salud del Congreso. "Algunas personas que sólo piensan en el problema desde el punto de vista costo-efectividad han dicho que estos precios podrían ser demasiados bajos".

A pesar de que todo el mundo, desde los defensores de los consumidores hasta el presidente, han atacado fuertemente los precios de los medicamentos, las aseguradoras y los programas de salud pública han estado pagando miles de millones por los nuevos tratamientos contra la hepatitis C. En una batalla entre la industria y Trump, quién ha acusado a los fabricantes de 'criminales de cuello blanco' y ha prometido "bajar" los precios, el prestigio y la credibilidad de los distinguidos académicos que trabajan como consultores para Precision Health Economics podrían desempeñar un papel crucial en la acometida multifacética de la industria para influir en la opinión pública y el Congreso.

Si bien la colaboración entre la educación superior y la industria no es inusual, los profesores de Precision Health Economics lo han llevado a un nivel más alto, agudizando los conflictos entre sus roles académicos y comerciales, que no siempre revelan. Sus actividades ilustran la creciente influencia de los académicos que se ofrecen para que se les contrate para influir en los debates nacionales temas que van del cambio climático a las políticas antimonopolio, que en última instancia afectan la calidad de vida y los presupuestos de los hogares de los estadounidenses.

La industria farmacéutica está poniendo US\$100 millones adicionales en su cámara (PhARMA) para que refuerce la campaña. Durante años, ha gastado millones de dólares para presionar a los políticos con la esperanza de obtener su apoyo en una amplia gama de leyes. También ha cortejado a los médicos, tratando de influir en lo que investigan, enseñan y prescriben. Ahora está cortejando a los economistas de la salud.

"Esto es sólo una extensión de la forma en que la industria farmacéutica ha estado involucrada en todas las fases de la educación médica y la investigación médica," dijo el profesor de la Facultad de Medicina de Harvard, Eric G. Campbell, que estudia los conflictos de interés de los médicos. "Están utilizando este grupo de economistas para que aporten datos a las revistas de alto prestigio y lograr tener un impacto positivo en las políticas".

De acuerdo con la información que ofrece en sus prospectos de presentación, la firma participa en muchos aspectos del lanzamiento de un fármaco, tanto asesorando en "estrategias de precios" como demostrando el valor del medicamento una vez ha sido comercializado. "Liderado por profesores de universidades de alto prestigio", el grupo se jacta de ofrecer una gama de servicios a sus clientes, incluyendo "publicaciones académicas en las revistas líderes mundiales de alto impacto" y ayudando a dirigir "debates públicos formales en foros de gran audiencia".

La empresa Precision Health Economics parece estar bien posicionada para influir en la administración de Trump. Tomas Philipson, un economista de la Universidad de Chicago y el tercer cofundador de Precision Health Economics, presuntamente sirvió brevemente como asesor senior de atención de salud en el equipo de transición de Trump. No respondió a nuestras solicitudes de comentarios. El Dr. Scott Gottlieb, quien está siendo considerado para dirigir la FDA [Nota del Editor: ya ha sido confirmado], es un profesor asistente clínico de la Facultad de Medicina de New York University y ex afiliado académico de Precision Health Economics, según su sitio web.

A pesar de que es difícil evaluar el impacto preciso de la firma, los profesores asociados de Precision Health Economics han entrado a menudo en la lucha política. El otoño pasado, las grandes empresas farmacéuticas gastaron más de US\$100

millones para derrotar un referéndum en California que de haber sido aprobado hubiera controlado los precios de los medicamentos genéricos y los protegidos por patentes. Cuando testificó en septiembre en una audiencia del Senado estatal sobre un medicamento genérico, el cofundador Goldman desvió la discusión hacía los medicamentos de marca, como los tratamientos contra la hepatitis C, argumentando que sus precios no deberían ser regulados.

"Tenemos que asegurar el acceso a futuras innovaciones, y eso va a requerir un cierto reconocimiento de que si alguien desarrolla un medicamento, van a cobrar mucho por él", dijo Goldman.

Los medicamentos que requieren receta cuestan en promedio dos veces más en EE UU que en otros países desarrollados. Representan el 10% de todas las recetas, pero casi las tres cuartas partes del total del gasto en medicamentos en EE UU. Sus precios se han duplicado en los últimos cinco años.

EE UU otorga a los productores de medicamentos varios años de exclusividad en el mercado para sus productos y sigue siendo el único de los países industrializados que no negocia sus precios [Nota del Editor: solo los negocia para el programa que cubre a los militares]. Estas protecciones han permitido a la industria farmacéutica convertirse en uno de los sectores más rentables de la economía, con márgenes dobles a los de las industrias automotriz y petrolera.

Para justificar el valor de los medicamentos caros, los profesores afiliados a Precision Health Economics se basan en modelos económicos complicados con los que pretenden cuantificar los beneficios sociales netos que aportarán los medicamentos.

En un estudio financiado por la industria sobre la hepatitis C, Lakdawalla y nueve coautores, entre ellos tres investigadores de compañías farmacéuticas, restaron los gastos del tratamiento del costo, estimado en dólares, de hacer las pruebas analíticas a todos los pacientes y salvar todos los hígados y vidas. Haciendo los screenings y el tratando a todos los pacientes ahora, concluyeron, la sociedad ganaría US\$824.000 millones en 20 años.

Los críticos a veces han cuestionado los supuestos que subyacen en los modelos económicos de los consultores, como la selección de poblaciones de pacientes, y sugirieron que algunos de sus hallazgos se inclinan a favor de sus clientes industriales. Por ejemplo, algunos intentaron y fracasaron en reproducir los resultados de sus investigaciones para justificar el valor de los tratamientos contra el cáncer.

Precision Health Economics permite que los académicos de las farmacéuticas revisen sus artículos antes de publicarlos en revistas académicas, dijo un ex gerente de desarrollo de negocios del grupo de consultoría. Esta revisión previa es controvertida en la educación superior porque puede verse como un obstáculo para la libertad académica.

"Al igual que otros proyectos de consultoría estándar, Ud. no puede publicar a menos que obtenga el permiso de la empresa", dijo el ex empleado. Carolyn Harley, vicepresidenta y gerente general de la firma, dijo que la revisión previa a la publicación no era una política de la empresa, pero "en algunos casos, los

contratos con los clientes les dan la oportunidad de revisar y comentar antes de su divulgación".

"Nunca he publicado nada con lo que no me sienta cómodo ni pueda defender, ni me han pedido que lo haga", dijo Lakdawalla sobre la investigación de su empresa.

Goldman dice que la investigación de la firma es independiente, y sus clientes no influyen en sus hallazgos. "Desde mi punto de vista está muy claro: digo cosas que molestan a mis patrocinadores, digo cosas que fastidian a los detractores", le dijo a ProPublica. "La gente nos busca porque tiene interés en patrocinar la investigación que se genera. Estas son nuestras ideas. Así es como usted consigue que sus ideas sean reconocidas".

Añadió que su trabajo de consultoría no implica establecer precios de medicamentos específicos, y su investigación académica se centra sólo en las categorías de medicamentos y no en marcas específicas.

En los artículos académicos los profesores manifiestan sus vínculos con la empresa y con la industria farmacéutica de una manera inconsistente: a veces es extensa, y a veces es escasa. Los miembros de Precision Health tienden a revelar menos sobre su trabajo remunerado en blogs, foros públicos -como conferencias-y testimonios legislativos. Lakdawalla no mencionó su afiliación con Precision Health Economics, aunque estaba indicado en el número de la revista que fue entregado a los asistentes.

"Los conflictos son siempre una preocupación, por lo que es importante ser transparente sobre los métodos de estudio - de esa manera pueden ser examinados y debatidos en la literatura académica", dijo Lakdawalla, agregando que ha revelado sus vínculos con la empresa en al menos 33 publicaciones en los últimos tres años.

Goldman dijo que él y otros académicos de Precision Health Economics revelan sus vínculos cuando es apropiado, pero normalmente los editores de revistas y los patrocinadores de conferencias deciden cómo divulgar esa información. "Llevo dos sombreros", dijo Goldman en una entrevista. "Y trato de revelar lo que eso podría significar en términos de posibles conflictos de interés".

Los temas en juego no son sólo académicos. Goldman dice que es necesario compensar económicamente a las compañías farmacéuticas por la enorme cantidad de tiempo y dinero que invierten en el desarrollo de mejores tratamientos médicos. Sin embargo, los altos precios de algunos medicamentos han dejado a los programas gubernamentales de salud con pocos recursos u obligados a limitar la cobertura. Por ejemplo, un prometedor tratamiento contra la hepatitis C es tan caro que algunos programas estatales de Medicaid han elegido cubrir su costo sólo para los pacientes más enfermos.

"Escoger, escoger, escoger", dijo Emily Scott, una trabajadora con hepatitis C de la fábrica de Tennessee a quien se le negó cobertura para el nuevo tratamiento. "Ponen precios tan altos que los pobres no podemos pagarlos".

A pesar de estos casos, cuatro investigadores de Precision Health Economics advirtieron en un artículo el mes pasado que cualquier control gubernamental sobre los precios de los medicamentos podría acortar la vida promedio de los estadounidenses en dos años al desalentar el desarrollo de nuevos fármacos.

"A medida que el ritmo de la innovación se ralentiza, las generaciones futuras de los estadounidenses mayores tendrán una menor esperanza de vida", escribieron. El artículo, financiado por la patronal PhRMA, fue publicado en Forum for Health Economics & Policy, del cual Goldman es el editor jefe y cofundador. Más de la mitad de los editores listados en su cabecera son consultores actuales o antiguos de la firma.

Justo después de que el cofundador de Precision Health Economics, Dana Goldman, completara su Ph.D en economía en Stanford en 1994, fue diagnosticado con diabetes tipo 1. Tenía 29 años. Con una bomba que usa todos los días, toma insulina para tratar la enfermedad.

"Pagaría cientos de miles de dólares si pudiera tomar una píldora que mejorara mi condición", dijo Goldman. Su deseo de obtener su curación le llevó a un nuevo interés académico: la economía de la innovación médica. Debido a que había pocos financiadores del gobierno para el trabajo de campo, se dirigió a la industria. En 2005, Goldman estableció la firma con Lakdawalla y Philipson.

La sede de Precision Health Economics se encuentra en un edificio de oficinas del oeste de Los Ángeles, a unas 10 millas de Southern California University (SCU) en donde trabaja Goldman. Su ayudante universitario también es un ejecutivo de la empresa. Daniel Shapiro, supervisor de investigación en la USC, dijo que tanto Goldman como Lakdawalla cumplían con las normas de la universidad que regulan las asesorías y otras actividades profesionales que pueden hacer los profesores.

Precision Health Economics ha tenido por lo menos 25 empresas farmacéuticas y biotecnológicas y grupos comerciales como clientes. La lista incluye Abbott Nutrition, AbbVie, Amgen, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Gilead, Intuitive Surgical, Janssen, Merck, el Consejo Nacional Farmacéutico, Novartis, Otsuka, Pfizer, PhRMA, rEVO Biologics, Shire y Takeda. La firma tiene 85 empleados en nueve localidades.

Con los años, los fundadores reclutaron a un impresionante cuadro de académicos de alto perfil para asesorar a estos clientes. De acuerdo a su página Web, a principios de 2016, la empresa estaba orgullosa de tener más de dos docenas de asesores académicos y consultores de las mejores universidades. La lista de asociados también incluía algunos pesos pesados de la política que recientemente dejaron el gobierno, incluyendo a un alto funcionario de la Oficina de Presupuesto del Congreso, un economista principal del Consejo de Asesores Económicos de la Casa Blanca, y un comisionado de la FDA. Una revisión de ProPublica descubrió que alrededor del 75% de las publicaciones de los empleados de la empresa de los últimos tres años ha sido financiadas por la industria farmacéutica o se han hecho en colaboración con compañías farmacéuticas.

Algunos académicos temen que una estrecha relación con la industria pueda sugerir que las publicaciones están sesgadas. El economista de Princeton, Uwe Reinhardt dijo: "Personalmente creo que cuando una empresa depende tanto de una fuente especifica de fondos, tenderá a favorecer esa fuente".

Goldman dice que su conexión con la industria le ha ayudado a hacer mejores preguntas.

"La manera correcta de hacer estas cosas no es desechar al sector privado, sino involucrarlos", dijo a ProPublica. "Si terminamos con un mundo donde todos los que tienen voz en un debate deben estar libres de sesgos potenciales, perdemos la importancia de la diversidad de ideas". En una entrevista posterior, añadió: "Hay que separar el sesgo potencial del sesgo real."

Recientemente estas ideas se repitieron en una editorial opinión (op-ed) que Goldman escribió con Lakdawalla en The Conversation, una publicación electrónica.

Goldman y Lakdawalla escribieron: "Es cierto que los honorarios que recibimos por colaborar con la industria complementa nuestros ingresos. Pero no importa quién financia nuestras investigaciones - fundaciones, gobierno o empresas – usamos los mismos criterios en nuestro trabajo. La torre de marfil no siempre es el mejor lugar para entender los beneficios sociales de los tratamientos, los incentivos para la innovación médica y cómo ajustar el precio al beneficio puede ayudar a los consumidores".

Sin duda, el trabajo con el sector privado ha aumentado los ingresos de Goldman. De acuerdo con la declaración obligatoria de conflictos de interés que exige el gobierno federal de EE UU para poder participar en un comité asesor de la Oficina de Presupuesto del Congreso y que Goldman tuvo que hacer el año pasado, ingresaba por asesorías a Precision Health Economics entre US\$25.000 y 200.000, aparte de su ingreso como profesor de USC. También tiene más de US\$500.000 en acciones de la empresa. Harley dice que Goldman y Lakdawalla tienen participaciones de menos del 1%, indicando que la firma vale por lo menos US\$50 millones. Lakdawalla y Philipson no han revelado públicamente sus ingresos por asesorías.

En abril de 2015, una compañía privada de biotecnología, Precision for Value, compró Precision Health Economics. Los términos de la compra no se han hecho públicos.

Esta noticia fue co-publicada con Consumer Reports.

¿Por qué nos debemos preocupar por los conflictos de interés? (Why should we worry about conflict of interest?) Janice Boughton

MedPage Today, 19 de febrero de 2017

http://www.kevinmd.com/blog/2017/02/worry-conflict-interest.html

Traducido por Salud y Fármacos

Un número reciente de JAMA se asemeja a una de esas revistas que se dedica a presentar los últimos escándalos. Por lo menos tres de los artículos en la sección de Investigaciones parece que lo fueran. ¡Qué cosa tan atractiva! Yo no quiero que la medicina,

que es mi profesión, tenga un sabor ético amargo, pero a veces lo tiene. Me siento orgulloso al ver que la medicina se automonitorea y que este tipo de información escandalosa aparece publicada en una de las revistas de mayor prestigio.

El primer artículo "Organizaciones de apoyo a los pacientes, financiación de la industria y conflictos de interés" [1], está escrito por Susana Rose de la Clínical Cleveland con colegas de la Universidad de Chicago. Resulta que 67% de las organizaciones de ayuda a pacientes, tales como la American Diabetic Association, la Multiple Sclerosis Foundation, March of Dimes y otras organizaciones que se especializan en otras enfermedades, reciben ayuda financiera de la industria. Específicamente, "industria" quiere decir organizaciones que ganan dinero vendiendo productos relacionados con la salud.

Más de un 10% de estas organizaciones reciben más del 50% de su presupuesto de la industria. Casi 8% de los dirigentes de los grupos de apoyo encuestados admiten que se sienten presionados por las demandas de sus donantes corporativos. Puesto que admitir esto no es fácil, el número probablemente subestima el verdadero impacto.

El Instituto de Medicina [de EE UU] ha escrito extensamente sobre los conflictos de interés y cómo manejarlos. Los conflictos de interés de tipo financiero ocurren cuando el fin primario de la organización, en este caso apoyar el bienestar de los pacientes, compite con un fin secundario, como puede ser promover un producto de la empresa que ayuda a pagar sus gastos. Es difícil cuantificar a quien favorecen estos conflictos de interés. Las grandes farmacéuticas y las productoras de aparatos médicos tienen una enorme cantidad de dinero, conocimiento y recursos para ayudar a una organización, pero también tienen mucho interés en ganar dinero.

Si quieren vender un producto que aporta cuestionables beneficios a los pacientes, una organización de ayuda a pacientes sería un aliado poderoso en promover el producto. Los pacientes piensan que la organización de apoyo está para ayudarles, a veces en contraposición a las organizaciones médicas. En la información que presenta la organización no se puede leer nada que lleve a pensar que tiene posibles conflictos de interés, este sería el caso si por ejemplo les explicaran que: "Esta organización recibe el apoyo de los productores de tornillos patentados de titanio o pastillas mágicas que curan la diabetes en unos pocos días".

El segundo artículo de Dora Lin y sus colegas de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins examina las organizaciones y personas que discuten las regulaciones de los Centers for Disease Control (CDC) sobre la prescripción de opiáceos para el dolor crónico [2]. A no ser que Ud. haya vivido en una cueva, probablemente habrá observado que las prescripciones para el dolor de una clase de medicamentos que se conoce como medicamentos opiáceos han aumentado dramáticamente en los últimos años y que eso ha ocasionado un aumento en el número de pacientes adictos y también de muertes por sobredosis.

En respuesta a este problema, los grupos asesores de atención médica han recomendado prescribir estos medicamentos menos frecuentemente, en dosis más pequeñas y que se descontinúan antes, al mismo tiempo que recomiendan que se ofrezcan opciones no opiáceas para el control del dolor, que son menos peligrosas y probablemente más efectivas. Cuando se dieron a conocer las recomendaciones de los CDCs, hubo críticas y se estableció un periodo para obtener comentarios de expertos antes de que se hiciera la publicación definitiva. Resulta que la mayoría de las críticas eran de las organizaciones con vínculos con los fabricantes de opiáceos y ninguna de ellas mencionaba esta relación en sus comentarios. Hay muchas causas que explican la epidemia de opiáceos en EE UU, y la desinformación que ofrece la industria farmacéutica es una de ellas.

El tercer artículo era todavía más preocupante desde un punto de vista económico [3]. En los últimos años, hemos visto cambios importantes en el tratamiento de la hepatitis C y en el de los niveles altos de colesterol. Las guías de tratamiento que la Asociación Americana de Corazón publicó en 2013 recomendaban que aumentáramos el número de personas que debían ser tratadas con estatinas a todos los que tuvieran un riesgo a 10 años de sufrir una enfermedad cardiovascular ateroesclerótica superior al 7,5%. Las guías publicadas en 2015 para el tratamiento de la hepatitis C, una enfermedad crónica causada por un virus en la sangre, sugería tratar a todos los enfermos de hepatitis C con medicamentos carísimos—hay que felicitar a los investigadores de las farmacéuticas—que pueden curar la enfermedad.

El alto precio de los medicamentos es la razón por la que este tercer artículo (de Akilah Jefferson y Steven Pearson del Instituto Nacional de Salud y de Instituto de Revisión Clínica y Económica) causa una gran preocupación. Para 2020, las ventas globales de estatinas, que son buenas para algunas personas, especialmente por quienes tienen una enfermedad cardíaca conocida, van a superra el billón de dólares. Las nuevas medicinas para la hepatitis C cuestan más de US\$1.000 cada pastilla, o US\$80.000 y más por tratamiento y las ventas en 2015 llegaron a más de US\$10.000 millones. Resulta que un número significativo de los médicos que formaban parte de los dos grupos responsables de preparar las guías habían recibido dinero de los fabricantes de los medicamentos que ellos recomendaron usar tan extensivamente. El Instituto de Medicina hizo unas recomendaciones muy claras sobre los conflictos de interés en 2009; ninguna de las organizaciones responsables de preparar estas guías siguió estas recomendaciones.

Está bien que hablemos de estas cosas pero no es bueno que estén sucediendo. El problema con los conflictos de interés no es que lleven a malas decisiones, sino que probablemente lo hagan y que nosotros no lo sepamos. Nosotros, como médicos, intentamos tratar bien a los pacientes, y nos han dicho en estos últimos años que podemos hacerlo mejor si seguimos las guías. Estas guías, nos han hecho creer, están basadas en la mejor evidencia científica y, que sin el tiempo para leer toda la literatura y estar al día con la astronómica cantidad de datos que se publican cada año, podríamos hacer bien en seguirlas.

Pero si las personas que preparan las guías trabajan para compañías que se benefician económicamente de la implementación de estas guías, haríamos mejor cuestionándolas. A nivel poblacional, es muy diferente recomendar que todos los pacientes reciban un tratamiento que recomendarlo al pequeño grupo de pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse.

Nuestros presupuestos personales para la salud, así como el de la nación, tienen límites. La decisión de usar un medicamento costoso es también una decisión de eliminar otra cosa que nos puede beneficiar más.

Los conflictos de interés son frecuentes y son parte de nuestra condición humana. No es posible eliminarlos en cada situación. Deberíamos tener una sensibilidad especial con los grupos que preparan guías y los que apoyan a los pacientes, donde los pacientes son vulnerables a verse influenciados por quienes no tienen sus mejores intereses como objetivo principal. Los médicos deberían oponerse firmemente a participar en decisiones que son tan importantes cuando tienen conflictos de interés. Honestamente, debemos reconocer que imposibilita que seamos verdaderamente objetivos, es decir de evitar sesgos, si tenemos conexiones con la industria farmacéutica.

Janice Bughton es un médico que escribe blogs en <u>Why is</u> American health care so expensive?

Referencias

- Susannah L. Rose, Janelle Highland, Matthew T. Karafa et al. Advocacy Organizations, Industry Funding, and Conflicts of Interest. *JAMA Intern Med.* Published online January 17, 2017. doi:10.1001/jamainternmed.2016.8443
- Dora H. Lin, Eleanor Lucas, Irene B. Murimi et al. Financial Conflicts of Interest and the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA Intern Med.* Published online January 17, 2017. doi:10.1001/jamainternmed.2016.8471
- 3. Akilah A. Jefferson y Steven D. Pearson. Conflict of Interest in Seminal Hepatitis C Virus and Cholesterol Management Guidelines *JAMA Intern Med.* 2017;177(3):352-357. doi:10.1001/jamainternmed.2016.8439

Los grupos de apoyo a pacientes reciben abundantes donaciones de las farmacéuticas (Patient advocacy groups rake in donations from pharma)

Emily Kopp

Kaiser Health News, 1 de marzo de 2017

 $\underline{http://khn.org/news/patient-advocacy-groups-rake-in-donations-from-pharma/}$

Traducido por Salud y Fármacos

Según un artículo, grupos bien reconocidos de apoyo a enfermos de cáncer, Alzeimer, VIH y otras enfermedades casi siempre aceptan dinero de las empresas farmacéuticas, y muchas no divulgan estas contribuciones.

Por lo menos 83% de las 104 organizaciones de apoyo más grandes del país reciben contribuciones de las farmacéuticas, de los fabricantes de dispositivos médicos y de las industrias biotecnológicas, lo que lleva a preguntarse si ponen siempre por delante los intereses de los pacientes, según un artículo publicado en el New England Journal of Medicine.

Matthew McCoy, primer autor del trabajo, dice: "Si eres político y quieres saber lo que los pacientes dicen, tienes un problema si no han dado a conocer, o lo han hecho parcialmente, sus conflictos de interés. La voz del paciente tiene un acento que refleja los intereses de la industria".

De las 18 organizaciones de ayuda que no informan haber recibido dinero de la industria farmacéutica, todas menos cinco evitaron aportar cualquier información sobre sus donantes. Solo una de las 104 organizaciones dijo explícitamente que no recibe dinero de la industria.

Los investigadores descubrieron que ejecutivos o ex ejecutivos de la industria farmacéutica son miembros de la juntas en una tercera parte de las organizaciones.

Estos posibles conflictos de interés, dicen los expertos, preocupan porque aunque tanto los pacientes como las farmacéuticas quieren mejores tratamientos, a veces sus objetivos chocan.

Los pacientes quieren medicinas más baratas, la industria farmacéutica quiere maximizar sus ganancias. Según Vinay Prasad, profesor de medicina de la Oregon Health and Science University, los pacientes quieren información sobre la eficacia de ciertos medicamentos; la industria con frecuencia quiere que les aprueben los medicamentos más rápidamente, lo que hace que el incentivo para recolectar información sobre la eficacia y seguridad de un medicamento disminuya.

Prasad pregunta: ¿Quién es el que determina la narrativa de lo que los pacientes quieren?

Los investigadores del artículo citan a Prasad pero él no es uno de los autores.

La investigación sobre las relaciones entre los grupos de apoyo a pacientes y la industria farmacéutica es reciente, pero el estudio ha descubierto que el dinero de la industria pasa a más organizaciones de apoyo de lo que otros trabajos anteriores habían encontrado.

Una encuesta de ejecutivos de grupos de apoyo a pacientes publicado en enero en JAMA, por ejemplo, encontró que 67% de los grupos informaron que recibían donaciones de la industria.

El último estudio se enfoca en las organizaciones más grandes que reciben por lo menos US\$7.5 millones cada año, lo cual posiblemente documenta mayor financiación de la industria que lo que se hubiera detectado si el estudio se hubiera hecho en un universo más amplio, dice McCoy, un becado postdoctoral en ética biomédica avanzada de la Universidad de Pensilvania.

También, las farmacéuticas pueden pasar dinero a los grupos de ayuda de pacientes a través de otras ONGs, por lo que es más difícil de identificar. McCoy explica: "Una organización de pacientes puede haber recibido un millón de dólares del fondo Making People's Lives Better Fund. Nuestro estudio no obtuvo información de esta segunda ruta de financiación".

Cerca de una quinta parte de las organizaciones de ayuda estudiadas aceptaron un millón de dólares o más de las farmacéuticas, pero exactamente cuánto esas organizaciones aceptaron no está claro. Según el estudio, la mitad de las organizaciones informaron sobre sus donaciones en rangos más que cantidades específicas, y la mayoría de ellos indicaron las más grandes donaciones con el rango más alto ilimitado.

Ni el trabajo del NEJM ni el de JAMA de enero examinaron con qué frecuencia las organizaciones de ayuda hacen lobby en el Congreso, escribieron a congresistas o tomaron posiciones sobre proyectos de ley.

Susannah Rose, uno de los autores del artículo de JAMA, comentó que la transparencia de las relaciones con las farmacéuticas es importante incluso para los grupos de apoyo que tienen poca presencia en el Congreso.

A parte de la influencia que puedan tener en los proyectos de ley, las organizaciones son importantes como partes interesadas en la atención de salud, en la financiación de la investigación y en la ayuda a los pacientes.

Rose, que también es la directora científica de investigación de la Oficina de Experiencias de Pacientes de la Cleveland Clinic y experta en bioética, dijo: "Las organizaciones de ayuda a los pacientes con frecuencia dan voz a los que no la tienen".

Pero mientras los centros académicos de investigación, los médicos y otros profesionales de la salud con frecuencia sienten presión para revelar sus relaciones con la industria y confrontan chequeos institucionales de potenciales conflictos de interés, a los conflictos de interés de los grupos de apoyo de pacientes con mucha frecuencia no se les da demasiada importancia.

El artículo del NJM aparece en un momento en que está aumentando tanto la influencia de los grupos de apoyo en los pacientes y también en la investigación sobre ellos.

Pfizer dijo el viernes que ha recibido una citación judicial sobre su apoyo a programas de ayuda a pacientes a los que ayudan con los copagos de los pacientes de Medicare. Johnson & Johnson dio a conocer el lunes que también ha recibido una citación de la Oficina del Fiscal Federal del Distrito de Massachusetts para obtener información sobre su apoyo a las organizaciones que pagan para ayudar a pacientes. En el 2015 y 2016 se emitieron citaciones a Gilead Sciences, Jazz Pharmaceuticals, Valeant Pharmaceuticals y Biogen.

Los oficiales federales no han hecho comentarios sobre las citaciones. Pero podrían querer evaluar si las farmacéuticas están financiando copagos de medicamentos muy caros y dejan que los contribuyentes paguen lo que queda por pagar, dijo Joel Hay, profesor de economía y política farmacéutica de University of Southern Califonia. Hay ha participado como testigo pagado en juicios contra las farmacéuticas. Las farmacéuticas no pueden subsidiar las compras de sus productos por pacientes de Medicare.

Si pagan un subsidio relativamente bajo de los copagos de los pacientes, Prasad dijo que también pueden "reducir la presión" que tiene el Congreso para aprobar reformas que rebajen substancialmente sus ganancias

PhRMA (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America), la cámara de las grandes farmacéuticas innovadoras contestó a las preguntas sobre el artículo publicado en NEJM diciendo: "Aunque no podemos hablar de organizaciones específicas, hemos oído de muchos pacientes que están preocupados por el problema del creciente costo de bolsillo de

acceder a los servicios de salud que necesitan y a los tratamientos.

Adulteraciones, Falsificaciones, Decomisos y Fraudes

Colombia. Se han incautado 850.000 productos dietarios y sexuales ilegales

El Tiempo, 28 de febrero de 2017 http://www.eltiempo.com/estilo-de-vida/salud/productos-dietarios-v-sexuales-ilegales-incautados/16830951

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), junto con las autoridades judiciales y la Policía, anunciaron que se han incautado, desde el año pasado, más de 850.000 productos sin licencia como suplementos dietarios y potenciadores sexuales fraudulentos.

El director general del Invima, Javier Humberto Guzmán y la directora de laboratorios de la institución, Elizabeth Giménez, dieron a conocer que los decomisos se han hecho en ciudades como Bogotá, Cali y Medellín, y en regiones como el Eje Cafetero, La Guajira y el Tolima, con el apoyo de las Secretarías de Salud y gracias, en su mayoría, a denuncias ciudadanas.

Además, revelaron que se han retirado plataformas electrónicas de comercio de cerca de 5.000 publicaciones de estos mismos productos fraudulentos, que pueden convertirse en un peligro para la salud y la vida humana, gracias a una alianza con la Cámara Colombiana de Comercio Electrónico (CCCE).

"Solo en plataformas como Mercado Libre se han eliminado 3.319 publicaciones, de las cuales, el 48 por ciento corresponden a suplementos dietarios fraudulentos que prometen hacer bajar de peso", alertó Guzmán.

El director del Invima señaló que estos productos pueden contener sustancias con principios activos no declarados y explicó que quienes los comercializan no llegan a conocer sus efectos en la salud humana. "Las personas toman estos productos pensando que son hierbas y lo que están tomando son medicamentos reales en dosis que no están controladas, con fabricantes desconocidos", explica Guzmán.

Entre los componentes que se encontraron en los productos decomisados está la sibutramina, prohibida en el mercado desde 2010 por causar efectos de ansiedad, aumento en la presión sanguínea y el ritmo cardiaco, depresión, afecciones hepáticas y renales.

Otro de los complementos encontrados es la metilhexanamina, sustancia que puede generar taquicardia, vómitos, presión arterial alta y ataques al corazón. Por último está el compuesto sildenafilo, utilizado para tratar la disfunción eréctil, pero que sin formulación puede ocasionar hipertensión, alteraciones dermatológicas, vértigo y accidentes cerebrovasculares, entre otros síntomas, indicó el Invima.

La recomendación de las autoridades a los ciudadanos es no caer en la trampa de los productos "milagrosos" y siempre revisar que fármacos y suplementos dietarios tenga el registro sanitario requerido o consumirlos con una fórmula médica, si es el caso.

Perú. Centro de Lima: Digemid incautó 2 toneladas de medicina bamba

El Comercio, 27 de enero de 2017 http://elcomercio.pe/sociedad/lima/centro-lima-digemid-incauto-2-toneladas-medicina-bamba-noticia-1963685

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid), el Ministerio de Salud, la Policía Fiscal, el Ministerio Público y la Sunat-Aduanas incautaron dos toneladas de medicinas de origen ilegal durante un operativo ejecutado en la galería Capón Center, en el Centro de Lima.

Las autoridades encontraron gran cantidad de medicamentos falsificados, de contrabando, adulterados, vencidos, muestras médicas, sin registro sanitario y de procedencia desconocida.

"Entre los productos incautados hay jarabes, tabletas, pomadas, inyecciones medicamentos oftálmicos, abortivos y para el tratamiento de la diabetes que estaban almacenados de manera inadecuada, en locales que no estaban autorizados para tal fin, por lo que los efectos de su consumo serían nocivos para la salud", explicó la directora general de la Digemid, Vicky Flores

En el operativo se detuvieron a dos personas, María Graciela Samamé Saavedra y Daniel Quispe Curo, quienes, provistos de etiquetas impresas y pegamento, habían montado un centro de falsificación de medicamentos en el stand 3106 de la mencionada galería, ubicada en el jirón Paruro 926.

La funcionaria de la Digemid advirtió que los detenidos pueden ser sancionados con penas de 4 a 8 años de prisión efectiva por delito contra la salud pública. Informó que también se cerraron los almacenes clandestinos signados con los números 3065, 3107, 3108 y 3115.

Recalcó que la ciudadanía debe evitar comprar medicamentos en estas galerías, puesto que las condiciones de almacenamiento son críticas y no garantizan la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Por ello, recomendó adquirir los medicamentos que le han sido recetados solo en farmacias y boticas formales, verificando antes que cuenten con registro sanitario otorgado por la Digemid, fecha de vencimiento vigente, buen estado de conservación y que el empaque o etiqueta no tengan signos de haber sido adulterados o borrados.

Litigación y Multas

Argentina. Acuerdo de patentes con Estados Unidos: denuncian a funcionarios por beneficiar a laboratorios extranjeros Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Políticas en América Latina

Mirada Profesional, 31 de marzo de 2017

https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?e=f42dbbacee be442fdb01a96c8429834f&npag=0&id=8427

Canadá prevalece en el arbitraje con Eli lilly, el tribunal rechaza el reclamo de TLCAN (Canada prevails in Eli Lilly arbitration, as tribunal dismisses Nafta claim)

IA Reporter. 17 de marzo de 2017

Luke Eric Peterson

https://www.iareporter.com/articles/breaking-canada-prevails-in-eli-lilly-arbitration-as-tribunal-dismisses-nafta-claim/ Requiere membresía

Traducido por Salud y Fármacos

Canadá ha prevalecido en el proceso de arbitraje que interpuso la compañía farmacéutica estadounidense Eli Lilly.

IAReporter se enteró de que el 16 de marzo de 2017 se dictó una sentencia unánime, por la que los árbitros desestimaron el mérito de la reclamación de Eli Lilly.

Lilly había alegado que los tribunales canadienses le habían expropiado judicialmente dos patentes farmacéuticas. El caso se apoyaba en la doctrina de derecho de patentes desarrollada en los Tribunales Canadienses - la "doctrina de la utilidad de la promesa" - y se aplicaba para invalidar dos patentes de Lilly.

Sin embargo, el tribunal, si bien no excluye la posibilidad de hacer expropiaciones a través de medidas judiciales, no consideró que las medidas adoptadas en este caso representaran una infracción del capítulo de inversiones de TLCAN (o NAFTA por sus siglas en inglés).

Canadá había planteado una serie de objeciones jurisdiccionales a la reclamación presentada en virtud del Capítulo 11 del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN), incluyendo que el periodo para hacer la reclamación había prescrito, y también se opuso al mérito de la reclamación.

En la sentencia definitiva, el tribunal optó por no mantener las objeciones jurisdiccionales de Canadá, pero después de desestimar el caso por falta de mérito, consideró que Lilly debería ser responsable de una parte sustancial de los costos legales de Canadá (aproximadamente US\$5 millones).

Las audiencias sobre jurisdicción y mérito se celebraron en junio de 2016, y el tribunal estaba compuesto por Albert Jan van den Berg, Gary Born y Daniel Bethlehem.

Colombia. Cruz Verde busca revocar la sanción impuesta en Colombia por sobrecostos en venta de medicamentos *El Mercurio*, 11 de enero de 2017

http://www.elmercurio.com/Inversiones/Noticias/Noticias/2017/0 1/11/Cruz-Verde-busca-revocar-la-sancion-impuesta-en-Colombia-por-sobrecostos-en-venta-de-medicamentos.aspx

La cadena de farmacias chilena Cruz Verde, controlada en un 60% por Femsa, anunció a través de un comunicado en Colombia que apelará la multa por US\$391.000 que le impuso la Superintendencia de Industria y Comercio del país. "En el proceder de Droguerías y Farmacias Cruz Verde incondicionalmente cumplimos con la normativa vigente, buscando siempre entregar el mejor servicio a nuestros clientes, especialmente en lo que se refiere a la dispensación de medicamentos a nuestros pacientes", dijo la empresa.

Adicionalmente agregó que se ajusta al Régimen de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, que es la que establece la metodología de aplicación del control de precios para los medicamentos que se comercializan en el país. Este martes, la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) reveló que sancionará con Pco1.150 millones (1 US\$=Pco2,985,14) a la red de farmacias por vender medicamentos por encima de los precios fijados por el Gobierno, en algunos casos en un 3.000% superior, según las cifras de la entidad.

Perú. Declaran infundado amparo sobre medicinas biosimilares

El Comercio, 17 de enero de 2017 http://elcomercio.pe/sociedad/lima/declaran-infundado-amparo-sobre-medicinas-biosimilares-noticia-1961385

La Cuarta Sala Especializado en lo civil de la Corte Superior de Justicia de Lima declaró infundada la acción de amparo presentada por la Asociación Nacional de Laboratorios Farmacéuticos (Alafarpe) contra la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid).

El fallo, en segunda instancia, pues comenzó en el 2014, consideró improcedente la solicitud de Alafarpe para que Digemid "se abstenga de dar trámite o aprobar solicitudes de registros sanitarios de productos biosimilares —copias de medicamentos biológicos— que no hayan acreditado calidad, seguridad y eficacia de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)". No obstante, en una de sus consideraciones, la sala aclara que su decisión no exime a Digemid de exigir dichos estudios, conforme a la normativa vigente.

"No estamos en contra de la competencia, ni buscamos afectar la producción de medicamentos biosimilares. Varios miembros de Alafarpe están incursionando en ese campo. Lo que pedimos es que se garantice estos productos sean biosimilares con estudios preclínicos y clínicos, a fin de no perjudicar a los pacientes", explicaron voceros de Alafarpe, que apelarán la decisión ante el Tribunal Constitucional.

Consultados sobre este caso, la Digemid precisó que, desde que se emitió la primera normativa sobre los medicamentos biológicos y biosimilares (julio del 2011), esta entidad pidió los estudios pertinentes para acreditar la calidad de los fármacos.

Sin embargo, de acuerdo con un documento interno al que tuvo acceso El Comercio, cursado el 8 de setiembre pasado, Digemid pide al laboratorio que comercializa Reditux, medicamento que entró al Perú como biosimilar hace siete años, que envíe sus estudios clínicos y preclínicos para mantener activo su registro en el país.

Para José Silva Pellegrin, presidente de la Asociación de Industrias Farmacéuticas Nacionales (Adifan), entidad que recientemente pidió al Poder Judicial habilitar juzgados especializados en medicamentos, por ser un asunto complejo, esta resolución judicial evidencia que falta empoderar a la Digemid para que realice un trabajo eficiente.

"Un juez no puede prohibir a la autoridad que registre productos biosimilares para dejar a los biológicos con el monopolio de precios, aludiendo a que las recomendaciones de la OMS son mandatorias. De tal manera, un producto registrado en Europa no se podría registrar en el Perú, es absurdo", refirió Silva.

El representante agregó que considera positivo que, en un medio donde ingresan medicinas rechazadas en otros países, se empodere a la Digemid para que fiscalice y promueva la competencia de precios. Sin embargo, agregó que este órgano continúa muy limitado por falta de personal, infraestructura y recursos.

Otros Temas de Ética

Bioeticista trabaja en un laboratorio de técnicas biológicas avanzadas para asegurar que no se cometen violaciones éticas

(In a lab pushing the boundaries of biology, an embedded ethicist keeps scientists in check)

Sharon Begley

Statnews, 23 de febrero de 2017

https://www.statnews.com/2017/02/23/bioethics-harvard-george-church/

Resumido y traducido por Salud y Fármacos

Los jóvenes científicos tenían una pregunta. Estaban trabajando con embriones de ratón y habían disuelto todas sus células vivas utilizando sustancias químicas. Hasta ahora, todo está bien, pensó la bioeticista, mientras escuchaba su presentación en una reunión de laboratorio de la Escuela de Medicina de Harvard.

Los científicos estaban sembrando células madre humanas en andamios (*scaffolds*, Nota del Editor: también se puede traducir como matriz extracelular) de ratón. Se esperaba que esas células se convirtieran en células hepáticas humanas y tal vez en un mini hígado humano; y en células de riñón humano y quizás en mini riñones humanos; y en células de corazón y cerebro humano...

Un momento.

Jeantine Lunshof insiste en que no es la "policía de la ética". Eso es lo que pone en la puerta de su diminuto despacho de Harvard. No encuentra razones para impedir que los experimentos prosigan ni trata de identificar desviaciones de las directrices éticas. Pero Lunshof dijo que cuando asiste dos veces por semana a las reuniones donde los científicos discuten sus investigaciones comenta: "Diría que quizás esto plantea algunas cuestiones interesantes".

No faltan " preguntas interesantes" para Lunshof, quien durante los últimos tres años ha estado inmersa en el laboratorio de biología sintética de George Church, un visionario entre cuyos proyectos se incluyen el intentar resucitar al mamut lanudo y "escribir" el genoma humano desde el principio. Church también es famoso por argumentar que es éticamente aceptable editar los genomas de los embriones humanos para aliviar el sufrimiento de forma segura y animar a la gente a publicar la secuencia completa de su genoma, condenando su privacidad.

En el laboratorio de Church, Lunshof dijo a STAT, "tienes conversaciones increíblemente interesantes".

El rápido avance de la genómica y de la biología de células madre está forzando a los investigadores a confrontar dilemas éticos que parecen directamente salidos de la ciencia ficción. El poder de crear organismos con células, tejidos e incluso órganos de diferentes especies, que se conoce como quimera (chimera), plantea preguntas difíciles: ¿Cuál es el estado moral de un cerebro humano alimentado con un corazón y un sistema circulatorio rudimentario, todo en un andamio (scaffold o matriz extracelular) de ratón? ¿Puede sentir dolor? ¿Para empezar, no debería crearse? La edición del genoma presenta otros retos: ¿Dónde comienza el tratamiento y las mejoras innecesarias? Editando el genoma ¿podría evitarse el enanismo, por ejemplo, o ir un poco más lejos y crear una futura estrella del baloncesto americano? ¿Cómo debe la sociedad equilibrar valores que compiten entre ellos como la autonomía, la libertad de los padres para hacer todo lo posible por sus hijos, y la justicia, como evitar la creación de clases: los que tienen buenos genes y los que no los tienen?

"George va muy por delante de todos los demás" en el tipo de experimentos que emprende, dijo John Aach, científico del laboratorio de Church que trabaja en estrecha colaboración con Lunshof. "Ella ayuda a que vayan un poco más lentos, a la par del resto del mundo. De lo contrario, George podría hacer algo indebido. Es fácil equivocarse y armar un lío. Jeantine monitorea las cosas desde el punto de vista bioético a medida que la ciencia avanza".

El papel de Lunshof es inusual, si no único. Los que hacen investigación en genética "solicitarán que un bioeticista participe en un proyecto de investigación o en una consultoría, pero es muy poco frecuente, si es que hay algún otro caso, que un laboratorio de genética tenga a un bioeticista de tiempo completo," dijo Brendan Parent, bioeticista de la Universidad de Nueva York. Ni él, ni otros en su campo conocen otros casos. En cambio, los bioeticistas y biólogos suelen interactuar en comités convocados por universidades, organizaciones científicas o el gobierno.

En cambio, Lunshof no sólo es coautora de documentos con Church y sus colegas, sino que también ayuda a redactar protocolos para los experimentos vanguardistas que se realizan en el laboratorio. Al estar presente en su creación, puede detectar los problemas éticos antes de que el laboratorio se tropiece con ellos.

"Jeantine me proporciona tranquilidad", dijo Church. "Pienso mucho más en los problemas para la sociedad" que la investigación del laboratorio podría suscitar. "Participa desde que empezamos a pensar en experimentos", añadió, y por ella "hablamos de [bioética] antes que la mayoría de los grupos. Jeantine no tiene miedo de enfrentarse a los temas que aborda".

Los beneficios de esta colaboración van más allá de Church y su laboratorio. Lunshof, al observar como emerge la nueva biología en tiempo real, ha desarrollado nuevas formas de pensar en bioética, aportando a su campo y al mundo que está fuera del laboratorio la oportunidad de luchar para mantenerse al día.

"No vayas por ese camino".

Suele ser en las reuniones de laboratorio que se realizan todos los lunes y jueves por la tarde donde Lunshof normalmente se entera de qué va a tener que añadir a su lista de tareas pendientes. Los cerca de 50 científicos actualizan a Church sobre su investigación y otros ofrecen comentarios. Las filas de sillas suelen estar llenas. Lunshof, en traje típicamente casual de laboratorio, rara vez hace preguntas, pero toma notas y se fija en las personas con las que tendrá que dar seguimiento a algún tema.

Esta semana, los investigadores discutieron planes para hacer "pruebas cognitivas" en los participantes en un proyecto donde se secuencian genomas. Las orejas de Lunshof se alzaron.

Combinar la genética y la inteligencia se ha considerado durante mucho tiempo como zona de peligro, en gran medida porque los métodos para medir la inteligencia son imprecisos y están moldeados por la cultura dominante, como han demostrado las décadas de debate sobre los tests de coeficiente intelectual (CI). Las pruebas no miden la "cognición", y mucho menos la inteligencia, dijo Lunshof durante la reunión, argumentando que era mejor "mantenerse alejados de vincular el genoma con la cognición o el CI". Exhortó a los científicos a ser más precisos al describir lo que miden las pruebas: la velocidad de procesamiento mental. "Corrigiendo más tarde las cosas diciendo: 'No, no estamos midiendo el coeficiente intelectual, realmente no lo hacemos', es muy difícil", dijo.

"Cuando siento que algo es problemático, me siento completamente libre de decir, 'No vayas por ese camino", dijo Lunshof en una entrevista. Ella no recibe salario de Harvard. Nacida y formada en los Países Bajos, es profesora asistente en el Centro Médico Universitario de Groningen y recibió una beca Marie Curie para trasladarse a Boston y trabajar en el laboratorio de Church.

"Nadie en el laboratorio me presiona para legitimar nada o para estar de acuerdo con lo que están haciendo", dijo. "Siempre estoy alerta para identificar cuestiones que podrían involucrar áreas delicadas".

La colaboración de Lunshof con Church comenzó en 2006. Fue el inicio del Proyecto Personal Genome, un esfuerzo para secuenciar el genoma completo de las personas y extraer los datos para vincular la genética a la salud. Church estaba causando consternación al proponer que la gente hiciera público su genoma y su historia de salud.

"Mi primera reacción fue, esto es totalmente loco", recordó Lunshof. "El anonimato y la confidencialidad eran centrales en todo lo que hacemos en la ética biomédica".

Pero entonces ella pensó ¿y si Church tiene razón? Él mantenía que era imposible garantizar que una muestra de ADN permaneciera anónima (y en el 2013 le dieron la razón). Entonces ¿por qué no acabar con ese cuento desde el principio, y en lugar de hacer falsas promesas de anonimato, decirle de entrada a los voluntarios que cualquiera podría saber quiénes son?

Lunshof había estudiado filosofía y lengua y cultura tibetanas en la universidad, luego escribió una tesis doctoral sobre cuestiones éticas en genómica. También tiene una licenciatura en enfermería y trabajó en el Netherlands Cancer Institute de Amsterdam. En 2006, se encontró con el sitio web de PGP y envió un correo electrónico expresando su interés. Church respondió en cuestión de horas y así surgió su asociación.

Juntos, desarrollaron una nueva forma de consentimiento del paciente para el Proyecto de Genoma Personal. Llamado "consentimiento abierto", fundamentado en principios nuevos para la bioética de la investigación genética. El consentimiento dice a los participantes que no tendrán privacidad ni confidencialidad. En cambio, hace hincapié en valores como la reciprocidad (los científicos y los voluntarios interactúan como iguales) y la veracidad. Lunshof también defiende el concepto ético de ciudadanía, incluyendo que científicos calificados puedan acceder a datos genéticos personales para ayudar a avanzar a la medicina y aliviar el sufrimiento humano.

"Dado el avance en genética y genómica, tuvo sentido abandonar la idea tradicional de confidencialidad médica", dijo Lunshof, "o al menos que no fuera el tema central".

Esta fue una opinión minoritaria. Los Institutos Nacionales de Salud, uno de los principales financiadores del laboratorio de Church, "no estaban dispuestos a aceptar la idea de que la privacidad genética fuera violable", dijo Aach. "Y la comunidad de interesados en genética se fue en dirección opuesta, diciendo que tenemos que tomar medidas para proteger la privacidad", una tarea enorme y costosa.

Con el desarrollo del consentimiento abierto, el Proyecto de Genoma Personal despegó, y ahora tiene más de 5.000 participantes solamente en los EE UU.

El debate ético en torno a la genómica se intensificó con la publicación de un artículo en 2012 sobre CRISPR, la revolucionaria tecnología nueva de edición de genomas. Cuando más tarde durante ese mismo año Church y su equipo obtuvieron CRISPR para editar los genomas de las células humanas, ellos y otros rápidamente enfrentaron dos dilemas: ¿Debería utilizarse

CRISPR para "mejorar" la herencia genética de la gente? ¿Debe usarse para editar los genomas de óvulos humanos, esperma o embriones tempranos, produciendo cambios que podrían ser heredados por descendientes y, tal vez, por generaciones de bebés de diseño?

Durante mucho tiempo, muchos científicos y especialistas en ética, han tenido una posición negativa entorno la edición de la línea germinal y la mejora genética. Lunshof tenía otras ideas.

"Desde el punto de vista de la bioética", dijo a STAT una tarde en un café de la Escuela de Medicina de Harvard, "las razones por las que alterar los genes [para mejorar] es por definición poco ético. Algunos filósofos han sostenido consistentemente que existe el deber de" por lo menos considerar la mejora genética.

En el mundo real, "los futuros padres deciden utilizar - o no utilizar - las tecnologías reproductivas", argumentó Lunshof, y esto podría un día incluir la edición de la línea germinal del genoma.

Esto refleja el tipo de reflexión ética con que enfrenta los enigmas éticos que intenta descifrar. A veces, dos valores básicos están en conflicto. En el caso de la edición y mejora de la línea germinal, la autonomía de los padres (para hacer elecciones reproductivas) podría enfrentarse a la idea de que todos los niños tienen derecho a un mismo comienzo en el mundo. Pero este último principio se cumple con menos frecuencia que se viola, dice Lunshof, y por lo tanto no debe superar el principio de la autonomía de los padres.

La semana pasada, un informe de la Academia Nacional de Ciencias y de la Academia Nacional de Medicina abrió la puerta a la edición de la línea germinal. Se opuso a la mejora, pero dijo que la diferencia entre lo que es mejora innecesaria y terapia es confusa. Lunshof los retó: "Los criterios de lo que constituye terapia y lo que es 'mejora innecesaria' son flexibles", escribió hace dos años.

Si bien la edición de la línea germinal incita muchas pasiones, sus efectos serían pequeños: requiere fecundación in vitro, por lo que pocos padres la usarían (a menos que el sexo reproductivo siga el camino de los teléfonos móviles). Otros usos de CRISPR podrían ser más consecuentes. Uno podría alterar los ecosistemas. El llamado "gene drive o unidad génica", es una tecnología para editar los genomas de un organismo de forma que todos los descendientes hereden el cambio, en lugar de los patrones de herencia habituales.

Como los científicos del laboratorio de Church y de otras partes involucraron al público en conversaciones sobre pruebas con "gene drives" en poblaciones silvestres de ratones o mosquitos, Lunshof planteó una nueva pregunta bioética: Si una comunidad "bioneer" acepta la experimentación con gene drives, podría ocasionar que gente en otros lugares también lo aceptaran, dijo. "¿Cuál sería la responsabilidad moral de esta comunidad por las intervenciones genéticas que fracasen en otras partes?"

No se aplica ninguna regla

La posibilidad de sembrar células madre humanas en andamios de embriones de ratón, y la posibilidad de crear un cerebro humano funcional, si bien muy pequeño, ha generado una multitud de problemas éticos que han sido más difíciles de navegar. Cultivaría órganos humanos -dijo Lunshof-. "Mi pregunta era, ¿y si funciona?"

No parecía haber ningún gobierno ni otras reglas en contra. Se supone que los científicos que usan células madre de embriones tienen que obtener permiso del Comité de Supervisión de Investigación con Células Madre (ESCRO), que muchas universidades donde se hace investigación han establecido. Pero el laboratorio de Church propuso utilizar células madre producidas a través de un proceso de reversión de células adultas a un estado embrionario. Y aunque hay reglas que prohíben la creación de quimeras humanas, no estaba claro si esta cosa sería una quimera: no sería una entidad viviente, aunque podría tener células humanas vivas o incluso órganos. Parecía que no había burocracia para detener el experimento.

Lunshof pasó horas con los dos científicos que planeaban el experimento. "Ella sensibiliza al laboratorio a las cuestiones éticas, incluso cuando no saben a qué deben ser sensibles", dijo Aach. Ella propuso preguntar al comité ESCRO. Church estuvo de acuerdo. El comité decidió que el experimento no violaba ninguna directriz conocida, pero le pidió que los mantuviera informados a medida que avanzaban los experimentos.

Como sucede, los experimentos no funcionaron y el laboratorio siguió adelante – y se encontró con otro enigma ético.

Esta vez, el estudiante postdoctoral Eswar Iyer estaba usando un proceso llamado micropatterning para crear superficies especiales en diapositivas de cristal. Sobre ellas, las células madre humanas formaron una pequeña colonia con forma precisa que se diferenció en uno u otro órgano.

Iyer describió este trabajo en una reunión de laboratorio de 2015. Dos frases llamaron la atención de Lunshof: "características embrionarias" y "generación de organoides cerebrales".

Surgía de nuevo el dilema del ratón des-celularizado, pero en láminas de cristal en lugar de andamios de ratón, y, de nuevo, no parecía que hubiera ninguna regla que esclareciera el asunto. Hay prohibiciones federales contra permitir el desarrollo de un embrión más allá de cuando se forma una estructura llamada rasgos primitivos (primitive streak), que sucede en el décimo quinto día después de la fertilización. En ese momento, el embrión ya no se puede dividir (en gemelos) y por lo tanto se suele considerar como "individuo moralmente significativo". Pero las células humanas o tejidos que se desarrollan en las superficies nunca forman rasgos primitivos (primitive streak); sólo los embriones enteros lo hacen.

La pregunta, dijo Lunshof, fue: "¿Cuál es el umbral en que una entidad sintética está suficientemente cercana a un embrión para que se deban considerar las mismas preguntas morales?"

Esa pregunta era todavía más importante en el caso de los organoides cerebrales, mini-cerebros primordiales que son aún más realistas y "mucho más parecidos a los embriones", dijo Church.

Los organoides cerebrales tampoco están contemplados en la regulación de la investigación con embriones, dijo Lunshof, "pero sabemos que estamos haciendo cosas que plantean las mismas cuestiones éticas que inspiraron la reglamentación", como cuando comienza la vida humana, cuando algo tiene estatus moral, y - puesto que esto es tejido cerebral – si es sensible.

Después de la reunión del laboratorio, Iyer se dejó caer por su oficina. La visita que esperaba que fuera de 10 minutos duró dos horas y media. Lunshof no sólo le pidió que explicara cada detalle de cada diapositiva que había mostrado. Su conversación también incluyó temas de filosofía occidental y oriental (Iyer es hindú), especialmente las opiniones sobre cuándo comienza la vida. Estuvieron de acuerdo en seguir hablando.

Lunshof entregó a Church un resumen de la discusión, comenzó a buscar documentos académicos que pudieran aportar ideas sobre un territorio éticamente inexplorado, y determinó qué reglas serian aplicables. Ella también sondeó las opiniones de un grupo de trabajo sobre la ética de entidades similares a embriones.

Uno de los resultados es un documento que se publicará en eLife, una revista de biología en línea. En él, Lunshof, Aach, Iyer y Church proponen "que los límites a la investigación de estas entidades se basen lo más directamente posible en la génesis de

rasgos moralmente relacionados". (Las "entidades" se llaman SHEEF: entidades humanas sintéticas con características embrionarias). Por ejemplo: ¿Cuán humanos son los organoides cerebrales? ¿Sienten dolor? ¿Cómo puedes saberlo?

Sólo el hecho de que la cosa no pueda convertirse en un bebé no es una razón válida para permitir los experimentos, dijo Lunshof. Ella cree que si las células humanas están altamente organizadas y exhiben "interactividad funcional" -como suministro de sangre en un organoide cerebral- uno debe considerar al menos la posibilidad de que el SHEEF tenga "estado moral".

Lunshof también inició una discusión de SHEEFs con el comité de supervisión de células madre de Harvard, que llevó a que el pasado noviembre se organizara una reunión en la Facultad de Derecho de Harvard. Allí, Church explicó que es posible conseguir que vasos sanguíneos irriguen organoides cerebrales, lo que "nos permite crear organoides más y más grandes". Hasta ahora, dijo, "podemos ver hermosas estructuras muy similares al cerebro avanzado [tejido]... Esencialmente la tecnología no tiene límites, por lo que necesitamos centrarnos en la ética y la humanidad" para guiar hasta dónde queremos llegar con la ciencia.

Lo que significa que Lunshof es poco probable que se quede sin "buenas" preguntas.

Ensayos Clínicos

Globalización de los Ensayos Clínicos

España. Los ensayos clínicos en fases tempranas aumentan en los últimos años

Ainhoa Muyo

El Global, 7 de marzo de 2017

http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/los-ensayosclinicos-en-fases-tempranas-crecen-en-los-ultimos-anos-AK783938

La entrada en vigor en 2016 del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos ha favorecido un fuerte impulso de éstos en el último año, continuando con la tendencia de crecimiento de forma sostenida en España.

Los ensayos clínicos en fases tempranas, que son los que requieren de un mayor nivel de complejidad, suponen ya el 51,4% del total, según los últimos datos del Proyecto BEST, presentados hoy en la X Conferencia Anual de las Plataformas Tecnológicas de Investigación Biomédica: Medicamentos Innovadores, Nanomedicina, Tecnología Sanitaria y Mercados Biotecnológicos. Estos factores y un entorno favorable a la investigación convierten a España en uno de los estados europeos

con menores plazos para iniciar la investigación y desarrollo de medicamentos, acortando el plazo de inicio de ensayo clínico hasta los 131 días. Por áreas, la oncología recaba el 37% de los ensayos clínicos en nuestro país, ya sean promovidos por la industria farmacéutica o por las entidades públicas.

Durante la inauguración de las jornadas se ha destacado la importancia de la innovación en el sector, con una imprescindible colaboración de todos los agentes implicados en el proceso. Carmen Vela, secretaria de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, ha destacado la importancia de crear un buen ecosistema de I+D+i y la capacidad de nuestro país para avanzar en investigación: "En España tenemos investigadores y centros de muy buena calidad, universidades, centros de referencia y empresa privada, que es fundamental en un sector como la biotecnología. Este tejido industrial realiza un importante aporte al PIB y genera puestos de trabajo de calidad". Además, ha destacado que España se encuentra en cuarta posición en lo que se refiere a retorno de la inversión en este sector, recuperando un 10%, y por delante de países como Italia y Holanda.

Ensayos Clínicos y Ética: Valor Científico de los Ensayos Clínicos

Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico (SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials).

Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jeric´ K et al.

Ann Intern Med 2013;158:200–7

 $\frac{http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/18567/v3}{8a6n11} \frac{506-514.pdf?sequence=3\&isAllowed=y}{}$

Traducido por Salud y Fármacos

Traducción oficial al español del artículo original en inglés efectuada por la Organización Panamericana de la Salud, con licencia del Women's College Hospital, Toronto, Canadá.

Resumen

El protocolo de un ensayo clínico es la base para planificar, ejecutar, publicar y evaluar el ensayo. Sin embargo, los protocolos y las guías que existen para su elaboración varían enormemente en cuanto a su calidad y contenido. En este artículo se describe la elaboración sistemática y el alcance de la Declaración SPIRIT 2013 (denominada así por la sigla en inglés de Standard Protocol items: Recommendations for Interventional Trials o Elementos estándares de un protocolo: recomendaciones para los ensayos de intervención), una guía en la que se establecen los contenidos mínimos que debe tener el protocolo de un ensayo clínico.

La lista de comprobación de la declaración SPIRIT, que consta de 33 elementos, se aplica a los protocolos de todos los ensayos clínicos y se centra más en el contenido que en el formato. En esta lista se recomienda hacer una descripción completa de lo que se ha planificado, aunque no se establece cómo diseñar o ejecutar un ensayo. Al brindar orientación sobre los contenidos fundamentales, las recomendaciones SPIRIT procuran facilitar la redacción de protocolos de alta calidad. El cumplimiento de las recomendaciones SPIRIT debería mejorar la transparencia y la exhaustividad de los protocolos de los ensayos en beneficio de los investigadores, los participantes, los pacientes, los patrocinadores, los financiadores, los comités de ética de la investigación o las juntas de revisión institucionales, los revisores, las revistas biomédicas, los registros de ensayos, los formuladores de políticas, los organismos reguladores y otras partes interesadas clave.

Como el marketing socava los ensayos clínicos (How

marketing is undermining clinical trials)
Alastair Matheson
BioMedCentral, 16 de marzo de 2017
https://blogs.biomedcentral.com/on-medicine/2017/03/16/how-marketing-is-undermining-clinical-trials/
Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo artículo publicado en Trials [1], que se basa en el trabajo para un estudio publicado el año pasado [2] y un blog acompañante de Carl Heneghan, explora cómo el marketing socava los ensayos clínicos. Aquí, el autor del artículo, Alastair Matheson, discute lo que define a un ensayo como ensayo con fines de marketing, coloca a las empresas como autores y pregunta qué se puede hacer para solucionar este problema.

La ciencia trata de ser objetiva, abierta y busca la verdad. El marketing se basa en retórica, medias verdades y ventas. Cuando el marketing se inmiscuye en los ensayos clínicos, la ciencia pierde - y con ella, la buena medicina y la atención al paciente.

No todos los ensayos de la industria farmacéutica se ven afectados por el marketing. Para apreciar que muchos ensayos comerciales tienen valor científico sólo hay que fijarse en los estudios de demencia en que, a pesar de que el mercado puede llegar a representar miles de millones de dólares, los ensayos pivotales de medicamento tras medicamento han fracasado.

Y esto es importante, porque hay cada vez más pedidos de la industria para reemplazar los ensayos pivotales de fármacos con un sistema de "vías de adaptación", que permitiría comercializar los medicamentos sin evidencia sólida de que funcionen. Esa evidencia se obtendría a partir de datos sobre su uso en el mundo real, y entiendo su valor potencial como contrapartida a los ensayos, pero ese enfoque podría, si se administra mal, inaugurar una era de aceite de serpiente y charlatanería.

Así que necesitamos ensayos de medicamentos comerciales, pero que no tengan nada que ver con el marketing. Para lograr esto, debemos entender la interacción entre el marketing y los ensayos.

Definiendo "ensayos de marketing"

Basándome en el estudio de Barbour et al, publicado en Trials [2], comienzo por analizar los conceptos de "ensayos de marketing". Trabajos previos han adoptado un enfoque dicotómico, son o no son, o bien un ensayos tiene fines de marketing o no los tiene. Pero en verdad, el marketing y la ciencia coexisten en la misma investigación. El prototipo por excelencia de "ensayo de marketing" simplemente marca el final de un proceso marcado por la influencia comercial. Nos debe preocupar todo el proceso.

Esta combinación de ciencia y marketing es lo que permite que cuando públicamente se critica a un ensayo por considerarse ensayo de marketing, sus patrocinadores logren defender su credibilidad científica.

También hago una distinción entre las funciones de marketing de los ensayos y las características que los relacionan con el marketing. Por "funciones", me refiero a cómo un ensayo se utiliza para el marketing. Por ejemplo, los ensayos proporcionan datos, publicidad, permiten que los prescriptores conozcan los medicamentos y ayudan a los fabricantes a reclutar líderes de opinión académicos.

Por el contrario, cuando hablo de "características" me refiero a las consideraciones de marketing para hacer el ensayo. Por ejemplo, pueden intervenir en la formulación de la pregunta de investigación, el diseño del estudio, el número de sitios donde se hará el estudio o a la forma en que se informarán los resultados.

Las empresas como autores, no patrocinadores

Volví a analizar la cohorte de estudios de Barbour et al. [2]. El paso clave fue centrarse en los ensayos de la cohorte que fueron financiados exclusivamente por los fabricantes de medicamentos.

Encontré que la gran mayoría de estos ensayos tenían participación directa de la industria en su diseño, análisis estadístico y presentación de informes. Tenemos el hábito de referirnos a las empresas como meros "patrocinadores" de los ensayos, pero este término debe ser descartado. Las empresas son autores corporativos directos de sus ensayos - y también sus propietarios, poseen los datos y pueden cerrarlos rápidamente en cualquier momento.

También examiné la siembra de productos. Es un truco de mercadotecnia bien conocido, por el que los ensayos sirven para acostumbrar a los clínicos a prescribir un medicamento. La siembra implica el uso de un gran número de sitios de investigación, con un pequeño número de pacientes en cada uno. Encontré que características consistentes con la siembra eran frecuentes, incluso en los principales ensayos de la industria que se publican en revistas de prestigio.

En tercer lugar, he estudiado la forma como se atribuye la responsabilidad del ensayo (spin de atribución). Esto sucede cuando, para incrementar la credibilidad del marketing, una empresa minimiza su participación en un ensayo y ensalza la participación de los académicos que aparecen en el proyecto. El spin de atribución incluye varios trucos, pero yo he evaluado sólo una característica: el estatus del autor principal.

Revisé los 70 artículos financiados por la industria en los que tanto académicos como empleados de la industria aparecen como coautores. El número de artículos en que un empleado de la industria apareció como autor principal fue cero.

Juguetes de marketing

En conjunto, estas observaciones ilustran cómo los ensayos se convierten en juguetes de marketing. Las empresas saben hacerlo: son propietarias y planifican los ensayos, desempeñan el papel de autor directo durante todo el proceso y son dueñas de los datos. Pero cuando se trata de publicar los resultados, los reclutas académicos, que fácilmente podrían ser reemplazados por diferentes académicos sin que tuviera un impacto real en la producción, suelen posicionarse como líderes, y su estatus apoya el trabajo.

Para empeorar las cosas, muchos de estos académicos tienen relaciones financieras con el fabricante. Eso no significa que sean intencionalmente sesgados, o simplemente "autores invitados" que contribuyen poco. La mayoría hace contribuciones sustanciales y honestas, sin embargo, con los arreglos que describo inevitablemente se acumulan sesgos en el planteamiento, la metodología, el análisis, la interpretación, la presentación de resultados y en la atribución.

El mayor problema con el marketing es que estos sesgos son a menudo sutiles o incluso no pueden identificarse a partir de la información limitada que aparece en el artículo publicado.

Soluciones sugeridas

La única solución real es la que defiende Barbour et al [2] - ensayos clínicos independiente. Un modelo interesante es el del Instituto Mario Negri de Italia, que recientemente han explicado Donald Light, Antonio Maturo y Tom Jefferson [3].

No es realista esperar un cambio revolucionario, pero los legisladores deben explorar formas de potenciar la evaluación independiente, en particular para evaluar la verdadera eficacia clínica de los medicamentos importantes que ya están en el mercado.

Y si no es posible hacer ensayos totalmente independientes, entonces cuanto más independientes sean los líderes académicos, mejor. Los comités de ética de investigación deben establecer estándares claros para asegurar que los ensayos utilizan una metodología estricta, aportan valor para los pacientes y los investigadores académicos son independientes y tienen autoridad. No se debe permitir que los académicos reciban pagos de la compañía por consultoría u otras actividades más allá del ensayo propiamente dicho.

El equipo académico debe estar aislado de la empresa, deben tener una copia de la base de datos en su propia institución, y deben tener libertad para hacer los análisis que elijan. La empresa no debe participar en el análisis y la interpretación de los datos, utilizar a sus empleados como co-autores, o contratar escritores comerciales para escribir el manuscrito. El protocolo del estudio, los informes del estudio clínico y los datos de los pacientes deberían estar disponibles para ser analizados por académicos independientes.

Muchas de estas medidas ya se están utilizando en los mejores ensayos de la industria. Y cuando las empresas desempeñan papeles directos - y esto es a menudo inevitable para los análisis secundarios - esta participación debe mencionarse de forma destacada al principio del manuscrito publicado, no debe revelarse como si se tratara de un murmullo en letra pequeña.

Mi comentario [1] discute varias soluciones, como una guía más sólida para informar de resultados, herramientas de evaluación de sesgo y una definición más amplia de la integridad de la investigación, pero enfatizo en particular la necesidad de que las revistas médicas funcionen mejor. Las revistas deben etiquetar los ensayos de la industria como pertenecientes a las empresas comerciales, y esforzarse más en eliminar los sesgos. El mejor enfoque es, creo, obligar a los autores a auto-reportar sesgos a través de una lista de verificación obligatoria. Editores de revistas y los dueños de la publicación también tienen que establecer un nuevo estándar de publicación más autoritario, que complemente las directrices editoriales de mercadotecnia que prevalecen hoy en día.

Es una cuestión de autoestima científica pero, sobre todo, de respeto por los pacientes, que no deciden participar en ensayos clínicos para ayudar a las grandes empresas a convertir la ciencia en oro.

Referencias

- Matheson A. Marketing trials, marketing tricks how to spot them and how to stop them. Trials 2017; 18:105 DOI: 10.1186/s13063-017-1827-5 https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-
- 1827-5

 2. Babour V. Buch D, Goldee F et al. Characterisation of trials where marketing purposes have been influential in study design: a
- descriptive study. Trials 2016; 17:31 DOI: 10.1186/s13063-015-1107-1 https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-1107-1
- 3. Light et al. Good Pharma: The Public-Health Model of the Mario Negri Institute. ISBN-13: 978-1349678402

Proyecto para reproducir estudios clave contra el cáncer obtiene resultados mixtos. (Project to replicate landmark cancer studies meets mixed results)

Ivan Oransky, Adam Marcus

Statnews, 18 de enero de 2017

https://www.statnews.com/2017/01/18/replication-cancer-studies/

Traducido por Salud y Fármacos

Replicar la investigación científica es difícil.

Hace cinco años, un par de investigadores en oncología publicaron un artículo en Nature [1] lamentando lo que llamaron la tasa "notablemente baja" de éxito en convertir los productos que se testan en las fases tempranas de los ensayos en oncología en fármacos comercializables. La cuestión, según los autores, es la siguiente: Los estudios sobre el cáncer son sorprendentemente difíciles de reproducir. ¿Qué tan difícil? Los resultados de sólo seis de los 53 ensayos "de referencia se pudieron confirmarse en análisis adicionales".

Ese artículo sirvió para inspirar una iniciativa ambiciosa para verificar los resultados de docenas de estudios sobre el cáncer de alto impacto. Los esperados resultados ya han sido publicados [2], y no son particularmente alentadores.

Aunque los detalles no están del todo claros, las conclusiones finales son las siguientes: Dos estudios generaron hallazgos similares al original; dos fueron inconclusos; y uno no pudo replicarse.

Ese último estudio [3], de 2010, encontró que cuando se dosifican tumores con fragmentos proteicos los fármacos contra el cáncer funcionan mejor - un enfoque que no se ha podido reproducir. Erkki Ruoslahti, coautor del estudio que no se ha logrado reproducir dijo a Nature que teme que las últimas noticias perjudiquen la capacidad de su compañía, DrugCendR, para recaudar fondos para la terapia. "Estoy seguro que lo hará. No sé qué tanto ", dijo el científico a Nature.

"Lo que estamos viendo aquí es que hay muchas oportunidades de mejorar la reproducibilidad", dijo Tim Errington, "director de metaciencia" en el Centro de Ciencia Abierta (Center for Open Science), que lidera la iniciativa contra el cáncer.

"La reproducibilidad es difícil, y cuando algo no puede reproducirse, no siempre es obvio por qué", agregó Brian Nosek, psicólogo de la Universidad de Virginia, en Charlottesville, que dirige el Centro de Ciencia Abierta. Los nuevos artículos "proveen evidencia adicional de que no lo entendemos tan bien como pensábamos haberlo hecho".

Nosek dirige un esfuerzo para impulsar la reproducibilidad en psicología, incluyendo un estudio que se publicó en 2015 en Science [4] que encontró que sólo alrededor del 40% de los resultados de 100 artículos que él y sus colegas analizaron fueron reproducibles.

Los nuevos análisis, que se publicarán el jueves en eLife, son los primeros de muchos artículos que escribirá el grupo, que también incluye a la científica Elizabeth Iorns y Science Exchange. Ya han terminado tres artículos más, que ahora están enviando a revistas para su publicación, y tienen cerca de 21 estudios adicionales para hacer. Además de los intentos de replicación, el equipo tiene la intención de publicar un metanálisis de sus estudios para tener una perspectiva más general.

El esfuerzo no es barato: la reproducción de cada estudio tardó un promedio de casi siete meses en completarse, a un costo promedio de aproximadamente US\$27,000, según los datos de los investigadores. (Preocupaciones presupuestarias obligaron al grupo a reducir de 376 a 50 el número de ensayos que podían volver a analizar). Por otro lado, esto es una fracción diminuta del presupuesto de más de US\$30.000 millones de los Institutos Nacionales de Salud.

A modo del ejercicio de autorreflexión, que esperaría en este tipo de iniciativa, una editorial que acompaña al artículo se apresura a señalar las deficiencias potenciales de su enfoque. Por ejemplo, los investigadores en los que se apoyó el proyecto para reproducir los estudios, aunque son imparciales, podrían no tener el mismo nivel de experiencia que los investigadores originales.

Del mismo modo, las reglas del proyecto estipulaban que los laboratorios no cambiarían los experimentos a mitad del ensayo en respuesta a resultados vagos. Sin embargo, los autores del editorial, que no está firmada, escriben que "un laboratorio académico que enfrentase esa situación mientras hace un esfuerzo serio para determinar si un resultado es reproducible realizaría los experimentos de diferentes maneras, en diferentes condiciones, para generar resultados claros y para comprobar si hay alguna condición para la cual se mantienen las observaciones originales".

Errington reconoce la ironía de que él y sus colegas están publicando sólo cinco estudios de reproducibilidad, un tamaño de la muestra muy pequeño que no permite generalizar. Sin embargo, dijo, "el hecho de que en estos cinco hayamos obtenido resultados diversos nos da una idea de lo que vamos a ver" en los estudios futuros.

Aunque muchos investigadores que el grupo contactó fueron amables y estuvieron dispuestos a ayudar - proporcionando información adicional sobre sus métodos - otros estaban peor predispuestos. Un grupo tardó111 días en responder; otro ignoró la solicitud.

En la cultura actual que rige cómo se hace la ciencia, la intransigencia no sorprende. "Uno de los objetivos más amplios que tengo", dijo Nosek a STAT, "es cambiar entendimiento de que la reproducibilidad es una amenaza a que es un cumplido".

Tener éxito en eso sería al menos tan importante para impulsar la ciencia como para replicar algunos estudios.

Referencias

- 1. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. Nature 483, 531–533 (29 March 2012) doi:10.1038/483531a
 - $\underline{http://www.nature.com/nature/journal/v483/n7391/\underline{full/483531}\underline{a}.html}$
- 2. Center for Open Science. Reproducibility Project: Cancer Biology (RP:CB) Overview. https://cos.io/our-services/research/rpcb-overview/
- Sugahara KN, Teesalu T, PP et al. Coadministration of a Tumor-Penetrating Peptide Enhances the Efficacy of Cancer Drugs. Science 2010:328 (5981):1031-1035. DOI: 10.1126/science.1183057
- Open Science Collaboration. Estimating the reproducibility of psychological science. Science 28 Aug 2015:349 (6251): aac4716 DOI: 10.1126/science.aac4716

Panel de ética bloquea una investigación de un candidato a vacuna del Zika (Ethics panel blocks proposed Zika vaccine research)

Helen Brandswell

Statnews, 28 de febrero de 2017

https://www.statnews.com/2017/02/28/zika-vaccine-ethics-panel/ Traducido por Salud y Fármacos

Un panel de ética nombrado por el gobierno federal rechazó la solicitud de un equipo de científicos para infectar deliberadamente a personas con el virus del Zika, una decisión que amenaza con retrasar aún más la búsqueda de una vacuna eficaz.

El informe del panel, publicado sin mucho revuelo la semana pasada en el sitio web de los Institutos Nacionales de Salud [1], dice que actualmente no sería ético llevar a cabo el estudio por el riesgo que representa para los posibles voluntarios y sus parejas sexuales, y porque existen otras formas de hacer el estudio.

No es raro que los investigadores infecten deliberadamente con virus a los participantes en estudios de vacunas. Los llamados "estudios de desafío humano" permiten a los científicos evaluar la eficacia de una vacuna más rápidamente que por medios tradicionales.

Pero el panel de ética que revisó la propuesta para un estudio de desafío de Zika determinó que ahora no sería ético hacer el estudio.

El Dr. Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias Enfermedades Infecciosas, dijo a STAT. "Al final lo que se concluye de la revisión ética depende de la forma en que se escriben los protocolos y la manera en que la gente habla de ellos, no es éticamente correcto", dijo

"Pero estos obstáculos pueden ser superados", dijo Fauci, sugiriendo que los científicos pueden reestructurar su propuesta de investigación.

Se solicitó a un panel de nueve miembros, presidido por Seema Shah, una éticista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, que analizara desde el punto de vista ético una propuesta para desarrollar un modelo controlado de infección en humanos, en el que la gente sería deliberadamente infectada con Zika. La solicitud para estudiar el plan provino del NIAID y el Walter Reed Army Institute of Research.

El grupo llegó a la conclusión de que un estudio de desafío podría ser una forma aceptable para estudiar el virus y los candidatos a vacunas en el futuro, pero por el momento es más ético realizar estos estudios donde el Zika se está extendiendo. El panel expresó su preocupación por la capacidad del estudio de dañar a terceros que no se habrían ofrecido como voluntarios para la investigación -por ejemplo, los compañeros sexuales de voluntarios masculinos que posiblemente podrían contraer Zika después del estudio- , y planteó inquietudes sobre los riesgos para los propios participantes.

La infección por Zika en la mayoría de los casos es tan leve que se estima que cuatro de cada cinco personas infectadas no experimentan síntomas. Sin embargo, una pequeña parte de las personas que contraen Zika desarrollan el síndrome de Guillain-Barré, una forma de parálisis progresiva de la que los pacientes normalmente se recuperan pero que en raras ocasiones puede ser fatal.

"Dado lo que durante los últimos seis meses se ha descubierto sobre el virus Zika en términos de complicaciones y modos de transmisión, parece haber formas alternativas de desarrollar vacunas con una probabilidad razonable de ser protectoras", indicó el informe del grupo.

La Dra. Anna Durbin, una investigadora de vacunas de la Universidad Johns Hopkins que estaba entre los que proponían el estudio, dijo que el panel no parecía entender la razón de ser de la investigación o los obstáculos que enfrentará cualquier grupo que quiera llevar a cabo los grandes ensayos en humanos que son necesarios para determinar el nivel de protección que otorgan las vacunas de Zika.

Durbin y sus colegas del NIH y la Escuela de Medicina de la Universidad de Vermont - que tiene un centro para probar vacunas - estaban tratando de responder preguntas clave sobre la infección Zika, y tratando de averiguar cuál de varias vacunas experimentales es más probable que prevenga la transmisión del virus de la mujer embarazada a su feto.

"En lugar de diluir nuestros recursos entre muchos, muchos candidatos diferentes, si usamos el modelo controlado de infección humana desde el principio, podemos concentrar esos recursos para asegurar que los mejores candidatos avanzan", dijo Durbin.

Según su propuesta, los voluntarios serían informados de los riesgos de la infección y serían monitoreados de cerca en un ambiente controlado. Durbin y sus colegas han realizado estudios experimentales de infección con otros virus - incluyendo investigaciones recientes sobre una vacuna contra el virus del dengue.

Actualmente hay cuatro vacunas experimentales contra el Zika en las primeras etapas de investigación en humanos; más están en camino. Pero los ensayos pivotales de Fase 3 que demuestran si una vacuna funciona no empezarán hasta por al menos dentro de un año, en el mejor de los casos.

Desde hace mucho tiempo existe la preocupación de que para cuando las vacunas experimentales estén listas para ser testadas en ensayos de fase 3, el brote estará retrocediendo, por lo que será difícil probar si las vacunas son protectoras.

Ensayos como éstos implicarían vacunar a un gran número de voluntarios e inyectar placebo al grupo correspondiente de voluntarios, y luego observar para ver si hay más infecciones entre los participantes que no han sido vacunados.

Pero si hay poco virus de Zika circulante, el ensayo no produciría resultados.

Durbin dijo que la epidemia en América Latina ya parece estar disminuyendo en algunas áreas. Fauci dijo que le había dicho a Shah, autor principal del informe de ética, que este argumento en

contra de los estudios de desafío no era sólido y no debería obstaculizar la aprobación del panel de ética.

Durbin dijo que una de las razones cruciales para llevar a cabo estudios desafío con Zika es para focalizarse en candidatos de vacuna que puedan bloquear la futura infección - un fenómeno conocido como " inmunidad esterilizante".

Muchas vacunas no generan inmunidad esterilizante. Entrenan al sistema inmunológico para detectar y controlar la infección durante las primeras etapas, antes de que enferme la persona infectada. Para algunas enfermedades, eso es todo lo que tiene que hacer una vacuna.

Sin embargo, dado el riesgo que Zika representa para los fetos en desarrollo, la vacuna del Zika tendrá que hacer algo más, dijo Durbin, señalando que incluso la infección de bajo nivel en una mujer embarazada podría permitir que los virus lleguen al útero y ataquen al feto en desarrollo.

"El único objetivo es eliminar a los candidatos [a vacunas] con pocas posibilidades de éxito", dijo Durbin. "Si usted sabe que no es eficaz, está utilizando recursos, está inscribiendo voluntarios para un producto que no es el mejor. Para mí, es un desperdicio de recursos".

También cuestionó la sugerencia del informe de que se debería aprender más acerca de la infección por Zika - incluyendo cuánto tiempo las personas son capaces de transmitir el virus sexualmente - antes de realizar estudios de desafío.

El Zika se ha estado extendiendo en partes de las Américas durante dos años, señaló Durbin. El hecho de que todavía no tengamos respuestas a preguntas básicas, como cuánto tiempo los hombres emiten virus infecciosos en su semen, señala la dificultad de obtener información en lugares no controlados. "Si todavía no se ha realizado un estudio longitudinal para responder a estas preguntas", dijo, "no sé por qué piensan que se hará en el futuro".

Fauci sugirió que Durbin y sus colegas podrían ajustar su protocolo de estudio para limitar los riesgos para los participantes y el riesgo de que puedan infectar a otros, incluyendo quizás la inscripción de mujeres que ya no están en edad reproductiva.

La comunidad científica sigue aprendiendo más sobre el Zika. Un documento publicado la semana pasada mostró que la infección en ratones puede dañar los testículos - que, si se demuestra que también sucede en los hombres, podría tener implicaciones para la fertilidad. Fue el tercer trabajo que mostró este resultado en ratones.

Fauci sugirió que un breve estudio para analizar las consecuencias posteriores a la infección en un par de cientos de personas previamente infectadas fortalecería el argumento ético para que se realicen los estudios de desafío de Zika. "Si alguien hiciera eso, probablemente yo lo aprobaría para que lo financiáramos nosotros", dijo.

Referencias

 Ethical considerations for zika virus human challenge trials report & recommendations. February 2017

 $\frac{https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/EthicsZikaHumanChalle}{ngeStudiesReport2017.pdf}$

Hacen falta estándares más altos para los medicamentos que avancen de los ensayos preclínicos a clínicos (Higher

standards needed for drugs advancing from preclinical to clinical trials)

Laurie Toich,

Specialty Pharmacy Times, 17 de febrero de 2017 http://www.specialtypharmacytimes.com/news/higher-standards-needed-for-drugs-advancing-from-preclinical-to-clinical-trials#sthash.u05wk9mD.dpuf

Traducido por Salud y Fármacos

De acuerdo con un estudio publicado en la revista Nature, se deben fortalecer los estándares utilizados para justificar el paso de un medicamento de un ensayo preclínico a un ensayo clínico.

Los autores creen que los estándares actuales permiten ensayos clínicos en humanos sin que se tenga una evidencia adecuada de beneficio clínico. Las agencias regulatorias en EE UU y Europa requieren que se presenten los datos sobre seguridad antes de autorizar los ensayos clínicos en humanos, pero no requieren datos de eficacia. Es aquí donde los investigadores consideran que los estándares se quedan cortos.

Los autores escribieron: "Creemos que muchos estudios (primeros en humanos, fase 1) se presentan sobre la base de escaso y limitado escrutinio de evidencia".

De acuerdo con el estudio, incluso si el medicamento no daña a los sujetos, para la sociedad constituye una carga financiera significativa, debido a los costos de la investigación y el desarrollo. El desarrollo de un medicamento requiere investigación sustancial y recursos financieros, los cuales se pasan a los consumidores al incrementar los costos de los medicamentos aprobados, especialmente aquellos medicamentos que fallan en ensayos clínicos.

Además, los pacientes inscritos en ensayos clínicos de medicamentos inefectivos pierden una oportunidad de inscribirse en otro ensayo clínico que pudiera temer mayores posibilidades de beneficio. También podría incrementar los costos para el paciente debido al detrimento de salud que ha podido sufrir y otros eventos que se pudieran dar en el futuro y que estén relacionados con el experimento.

Ya que el Presidente Donald Trump expresó su deseo de reducir los requerimientos de evidencia clínica de eficacia antes de la aprobación, entonces puede ser apropiado incrementar el escrutinio de estudios en animales.

En Francia, un paciente murió en un ensayo clínico y cinco fueron hospitalizados. Aunque la toxicidad no conocida del medicamento fue en gran medida examinada, los comités de ética de investigación raramente evalúan si un medicamento en investigación se debe explorar en humanos.

De acuerdo al estudio, estos comités se crean en las instituciones

de investigación y educación, para proteger los pacientes en los ensayos clínicos. Una mayor utilización de estos comités constituye una manera simple de implementar un cambio que beneficie a los ensayos clínicos.

El investigador Jonathan Kemmelman, PhD, dijo: "No se puede solo confiar en el interés comercial y la esperanza, el lanzamiento de ensayos en humanos solo se deber hacer cuando existe un potencial de beneficio clínico fuerte. La ética requiere una evaluación cuidadosa del potencial del medicamento.

Los autores sugieren múltiples formas para reforzar estándares más estrictos de eficacia y garantizar que los medicamentos en investigación sean beneficiosos.

Se deben presentar los resultados negativos de estudios en animales a los investigadores y a los comités de ética quienes deben analizar la información y determinar si es necesario realizar más pruebas. De acuerdo al estudio, los ensayos clínicos solo deben ser autorizados si se confirman los hallazgos preclínicos, después de ser revisados por expertos independientes.

Los revisores deben tener en cuenta numerosas dimensiones de evidencia, para determinar mejor si un medicamento en investigación puede ser clínicamente beneficioso. De acuerdo con el estudio, el entender cómo se han desempeñado medicamentos de la misma clase en otros ensayos clínicos, puede dar una información adicional a los revisores.

Los críticos pueden decir que esta propuesta llevaría a incrementos de costos y tiempo para el desarrollo de medicamentos, lo cual puede limitar las opciones terapéuticas para los pacientes. El estudio concluyó sin embargo que, un análisis profundo antes de comenzar los ensayos clínicos pueden reducir los fracasos, lo que neutralizaría el costo del desarrollo.

Los ensayos post-comercialización de medicamentos financiados por las farmacéuticas pueden no identificar problemas de seguridad (Company-funded studies of approved drugs may not catch safety issues)

Reuter, 21 de febrero de 2017

http://www.channelnewsasia.com/news/health/company-funded-studies-of-approved-drugs-may-not-catch-safety-is/3536288.html

Traducido por Salud y Fármacos

Un reciente estudio alemán sugiere que los ensayos clínicos postcomercialización que financian las compañías farmacéuticas podrían ser demasiado pequeños para detectar efectos secundarios poco comunes.

Según el estudio publicado en el British Medical Journal, a menudo se exige que los médicos que realizan los ensayos post-comercialización mantengan confidenciales los resultados, incluso cuando se descubren eventos adversos previamente no detectados, limitando la posibilidad de que los reguladores o los pacientes aprendan algunos aspectos sobre la seguridad de los medicamentos comercializados.

La Dra. Angela Spelsberg, directora médico del Comprehensive Cancer Center en Aachen, Alemania, explicó que cuando se aprueban fármacos en base a los resultados de ensayos con sólo unos pocos miles de pacientes, se llega a conocer muy poco sobre su seguridad a largo plazo o sobre la posibilidad de que cuando decenas de miles de personas tomen los medicamentos ocurran efectos secundarios poco frecuentes.

Spelsberg agregó por correo electrónico: "El hecho de que muchos médicos estén contractualmente obligados a manejar las reacciones adversas a medicamentos como información comercial confidencial en lugar de reportarlos es muy inquietante. Si tenemos en cuenta el papel indispensable de los médicos generales en la detección, diagnóstico y notificación pública de reacciones adversas a los medicamentos, esto constituye una gran amenaza para la seguridad pública".

Para el estudio, Spelsberg y sus colegas, utilizando las leyes de libertad de acceso a la información, solicitaron datos a tres autoridades reguladoras responsables del registro de estudios post-comercialización en Alemania y obtuvieron datos de 558 estudios.

En promedio, estos estudios incluían aproximadamente a 2.300 pacientes y 270 médicos. Los ensayos que incluyen a tantos médicos y tan pocos pacientes pueden tener una calidad de datos baja, porque es engorroso entrenar y vigilar de manera efectiva a tantos médicos, dijo Spelsberg.

En promedio, los médicos recibieron €441 por paciente que participaba en los ensayos, y €19.424 por ensayo. En algunos ensayos, los médicos ganaron más de €2 millones.

Los ensayos clínicos analizados incluyeron una amplia variedad de fármacos y productos no farmacéuticos, y sólo un tercio examinó medicamentos que habían sido recientemente aprobados. Alrededor del 12% de los ensayos evaluaron medicamentos de venta sin receta, mientras que alrededor del 15% eran de medicamentos biotecnológicos y el 11% de tratamientos contra el cáncer.

No se pudo identificar ningún informe de eventos adversos en ninguno de los 558 ensayos post-comercialización.

Menos del uno por ciento de los resultados fueron publicados en revistas científicas.

Los autores del artículo del BMJ indicaron que una de las limitaciones del artículo fue que solo examinaron los datos de las notificaciones a los reguladores, pero no los datos del ensayo.

Los autores también señalan que pudieron haber sobrestimado el número de médicos participantes porque los médicos a menudo trabajan en múltiples estudios post-comercialización. Además, carecían de datos sobre los resultados de ensayos post comercialización publicados después de 2015.

La Dra. Barbara Mintzes de la Universidad de Sydney en Australia dijo sin embargo, que a pesar de las limitaciones, el estudio ofrece una nueva visión de varias deficiencias potenciales de los ensayos post-comercialización.

Mintzes, que no participó en el estudio, explicó que: "Cuando un medicamento llega al mercado se ha probado en promedio entre 2.000 y 3.000 personas, que son muy pocas para descubrir la

mayoría de los efectos nocivos graves. A menudo, los ensayos clínicos excluyen a pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos como pueden ser los ancianos débiles o las personas con varios problemas graves de salud, por lo que los estudios de seguridad post-comercialización son muy importantes".

Stacie Dusetzina, investigadora de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, que tampoco participó en el estudio, dijo que cuando no se hacen estudios de post-comercialización, cuando no se dan a conocer o son demasiado pequeños para descubrir efectos secundarios poco comunes, los pacientes pueden estar expuestos a medicamentos inseguros o ineficaces.

Dusetzina añadió por correo electrónico: "Antes de que se apruebe el fármaco, los patrocinadores ejercen una supervisión y una administración muy estrictas, pero una vez que se aprueba el seguimiento a los informes es muy variado. Encontrar el equilibrio adecuado es importante para asegurar que los pacientes tengan acceso oportuno a los medicamentos y conocer los riesgos y beneficios para la mayoría de los pacientes".

Fuente original:

Spelsberg A et al. Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. BMJ 2017; 356:j337 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j337

Nota: Sobre este mismo estudio véase otro análisis complementario más abajo en la sección **Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Interés** (Según un estudio los ensayos postmarketing financiados por la industria no mejoran la vigilancia de la seguridad de los medicamentos)

El financiamiento de la industria sesga los ensayos clínicos a favor de los productos de los patrocinadores (Industry funding biases drug trial studies in favor of sponsors' products)

Medicalxpress, 21 de febrero de 2017

https://medicalxpress.com/news/2017-02-industry-funding-

biases-drug-trial.html

Traducido por Salud y Fármacos

La revisión, que actualiza una revisión Cochrane previa, agrega 27 estudios y confirma análisis anteriores "al proporcionar evidencia definitiva de que la financiación de la industria farmacéutica de estudios de medicamentos sesga los resultados y las conclusiones a favor del medicamento del patrocinador", dijo la autora, Lisa Bero, del Centro Charles Perkins de la Universidad de Sídney.

Los autores señalan que hay varias formas en que los patrocinadores de la industria pueden influir en los resultados de un estudio, incluyendo en la formulación de preguntas, el diseño del estudio, la realización del estudio, la forma en que se analizan los datos, el informe selectivo de resultados favorables y la forma (el 'spin') en que se presentan las conclusiones.

Además, aunque ahora algunas revistas requieren que se describa el papel del patrocinador en el diseño, la implementación y la publicación del estudio, esta práctica todavía no se ha generalizado.

La profesora Bero dijo que la preocupación clave en relación a la investigación patrocinada por la industria que evalúa medicamentos y dispositivos médicos es que no existen herramientas estándar o criterios validados que incluyan el patrocinio de la industria como riesgo de sesgo para tales estudios.

"Necesitamos herramientas de evaluación de sesgo para estudios de medicamentos que tengan en cuenta la fuente de financiación", dijo la profesora Bero. "Actualmente, no tenemos una forma validada de detectar o evaluar estos sesgos sutiles pero sistemáticos".

Resultados clave

Si se comparan los estudios de fármacos y dispositivos médicos que están patrocinados por la industria con los que no lo están encontramos que:

- Con mayor frecuencia se obtuvieron resultados de eficacia más favorables para el producto del patrocinador (riesgo relativo 1,27, intervalo de confianza 1,19-1,37)
- Con mayor frecuencia se obtuvieron conclusiones generales favorables (riesgo relativo 1,34, intervalo de confianza 1,19-1,51)
- Hubo menos acuerdo entre los resultados declarados y las conclusiones generales (riesgo relativo 0.83, intervalo de confianza 0.70-0.98).

El Dr. Joel Lexchin, profesor emérito de la Universidad de York, co-autor de la revisión, dijo que los resultados eran especialmente preocupantes para pacientes y médicos. Según Lexchin: "Nuestra percepción sobre la efectividad y la seguridad de muchos medicamentos podría estar distorsionada. En la medida en que la evidencia sobre los medicamento proviene de las empresas que los fabrican, los medicamentos podrían ser menos seguros y menos eficaces de lo que creemos".

Leucemia linfocítica crónica (LLC). **NICE no es favorable a Venclexta, el medicamento contra la leucemia de AbbVie** (NICE shoots down AbbVie's wannabe leukemia blockbuster Venclexta) Ver en Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos, bajo Prescripción

Carly Helfand

FiercePharma, 15 de febrero de 2017

http://www.fiercepharma.com/pharma/england-s-cost-watchdogs-shoot-down-abbvie-s-wannabe-leukemia-blockbuster-venclexta

Traducido por Salud y Fármacos

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

EE UU. Un tratamiento con células madre dejó a tres mujeres ciegas ¿Cuál fue el problema? (Stem cell treatment trial blinded three women. What went wrong?)

Carmen Heredia Rodríguez *MedCityNews*, 16 de marzo de 2017

http://medcitynews.com/2017/03/clinical-trial-stem-cell-treatment-blinded-three-women-went-wrong/

Traducido por Salud y Fármacos

Un tratamiento experimental, que consistía en inyectar células madre de la grasa abdominal en los ojos y cegó a tres mujeres se anunciaba en el sitio web de ensayos clínicos administrado por el gobierno. Según los investigadores, el estudio se realizó sin las salvaguardias adecuadas.

El informe en el New England Journal of Medicine señala que esto se debe a que, a nivel nacional, ha habido un incremento del número de clínicas que utilizan las células madre de la grasa para tratar todo tipo de enfermedades - a pesar de que no se ha demostrado que muchas de ellas funcionen. Dos de las mujeres pensaron que estaban recibiendo tratamiento como parte de un ensayo clínico porque se enteraron del procedimiento en clinicaltrials.gov, una base de datos administrada por la Biblioteca Nacional de Medicina que incluye miles de estudios, muchos de los cuales han sido aprobados por organizaciones que se dedican a la investigación y están supervisados por la agencia reguladora.

Jeffrey Goldberg, profesor y director de oftalmología del Instituto Byers Eye de la Universidad de Stanford y coautor del estudio, dijo que el informe pretende destacar las implicaciones éticas de cómo se explica al público en qué consiste la investigación clínica y los peligros que los ensayos mal regulados acarrean.

"Quisiera enfatizar que es un reto y no podemos esperar que los pacientes analicen adecuadamente estas opciones", dijo. "Y es ahí donde la ética de los médicos y la supervisión de las agencias reguladoras tienen que desempeñar un papel para proteger la salud pública de nuestra comunidad".

En el 2015, las mujeres que figuran en el informe solicitaron tratamiento para la degeneración macular relacionada con la edad, un problema frecuente y progresivo de los ojos que se caracteriza por visión borrosa en el campo central de la visión. Sus edades oscilaron entre 72 y 88 años, según el informe, y pagaron US\$5.000 por el procedimiento. Todas recibieron tratamiento simultáneo en ambos ojos, un protocolo que según los investigadores es "atípico e inseguro".

El informe no mencionó las clínicas involucradas en el estudio ni al patrocinador. Los investigadores dijeron, en un comunicado de prensa que acompaña al estudio, que la clínica ya no está realizando el procedimiento, pero sigue tratando pacientes.

Clinicaltrials.gov muestra que el ensayo mencionado en el artículo fue patrocinado por una compañía de células madre con sede en Sunrise, Florida, llamada Bioheart Inc., ahora conocida como US Stem Cell. Según un comunicado de prensa de la compañía, la Dra. Shareen Greenbaum fue la investigadora principal del ensayo. Ella es oftalmóloga y trabaja en el Hollywood Eye Institute en Cooper City, Florida.

Según el informe, para obtener las células madre, los médicos usaron células extraídas de la grasa y las trataron con enzimas. También le sacaron sangre del paciente y luego extrajeron

plasma denso en plaquetas. Luego mezclaron las células con el plasma e inyectaron la mezcla en ambos ojos.

En cuestión de días, los tres pacientes requirieron atención médica por las complicaciones del procedimiento. Dos pacientes tuvieron sangrado y desprendimiento de retina. Los investigadores dijeron que no se espera que recuperen la vista.

El análisis indicó que las formas de consentimiento informado que habían firmado las mujeres no mencionaban que se tratase de un ensayo clínico. Los pacientes pagaron por procedimientos "que nunca habían sido estudiados en un ensayo clínico, carecían de suficientes datos de seguridad y se realizaron en ambos ojos el mismo día", escribieron los investigadores.

Los informes de los seguros estatales muestran que los aseguradores de Greenbaum, US Stem Cell y una enfermera registrada pagaron en 2016 más de US\$3 millones a pacientes afectados por procedimientos con células madre, aunque no está claro si esos pacientes son los mismos que incluye el informe. US Stem Cell dijo el miércoles en un comunicado que no podía comentar sobre estos casos, pero estaban comprometidos con la "investigación y el desarrollo de tecnologías eficaces con células madre". La declaración señaló que desde 2001 la compañía ha "realizado con éxito más de 7.000 procedimientos con células madre con menos de 0,01% reacciones adversas". Greenbaum no devolvió la llamada solicitando comentarios.

Las células madre tienen propiedades únicas que los investigadores creen que podrían convertirse en nuevos tratamientos para una gran cantidad de enfermedades, como la diabetes y la artritis. Estas células tienen la capacidad de transformarse en diferentes tipos de células especializadas y reparar los tejidos en todo el cuerpo.

Han surgido cientos de clínicas de células madre ofreciendo terapias en todo el país. Pero muchas de estas intervenciones médicas no se han estudiado en protocolos federales para determinar su seguridad y efectividad. Debido a que las células madre se toman del paciente que recibirá el tratamiento, muchos de estos médicos dicen que no necesitan la aprobación de la FDA, dijo Karen Maschke, investigadora del Hastings Center, un instituto de investigación en bioética.

En el informe, los autores lanzan la hipótesis de que los efectos adversos del tratamiento podrían haber sido causados por las células madre que se transforman en miofibroblastos, o células que pueden producir cicatrices. Las enzimas utilizadas en la extracción de las células madre también podrían haber contaminado la solución.

Pero el informe dice que, aunque el tratamiento no hubiera causado efectos adversos, hay poca evidencia de que habría funcionado.

En los ensayos clínicos formales se incorporan varias medidas para proteger a los participantes contra los efectos adversos, dijo Maschke. Los ensayos biomédicos son supervisados por un comité de ética institucional que revisa el protocolo del estudio para asegurarse de que los participantes están siendo protegidos. Los pacientes también están obligados a firmar formas de

consentimiento que describen los riesgos asociados con el experimento.

En el caso de ensayos clínicos de gran tamaño, se establece un grupo de supervisión, llamado un consejo de vigilancia de seguridad de datos, que durante la duración del ensayo va evaluando los riesgos y beneficios del experimento, dijo Maschke. En el caso de los ensayos más pequeños y menos peligrosos son los equipos de investigación y los investigadores principales los que tienen que notificar al IRB de cualquier problema de seguridad. Los participantes también pueden reportar sus preocupaciones a la Oficina de Protección de Investigaciones en Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU.

El Dr. Thomas Albini, uno de los coautores y profesor asociado de oftalmología clínica en la Universidad de Miami, advirtió a los consumidores que hay que tener mucho cuidado con los que cobran por participar en un ensayo clínico. "No conozco ninguna investigación legítima, al menos en oftalmología, que esté financiada por pacientes", dijo en el comunicado de prensa que acompaña al estudio.

El sitio web del gobierno amplió recientemente sus requisitos para aquellos que deseen registrar ensayos clínicos en el sitio. Sin embargo, Maschke dijo que no está segura de que las nuevas reglas consigan que la inclusión de información nueva se someta a un escrutinio más riguroso.

"No está claro si alguien está supervisando la información que se incluye en las nuevas entradas ni el tipo de información que deben incluir", dijo.

Francia. ANSM dice que el estudio piloto sobre el cumplimiento de la nueva regulación de ensayos clínicos ha sido un éxito. (ANSM Says Pilot for New Clinical Trials Regulation Enforcement a Success)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 26 de enero de 2017

http://raps.org/Regulatory-

Focus/News/2017/01/26/26699/ANSM-Says-Pilot-for-New-

Clinical-Trials-Regulation-Enforcement-

Success/#sthash.Wd71XByC.dpuf

Traducido por Salud y Fármacos

La agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos de la salud de Francia (Agence Nacionale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé -ANSM) dio a conocer resultados positivos de su programa piloto de evaluación de ensayos utilizando el nuevo proceso europeo de regulación de ensayos clínicos, que ha tenido un año de duración.

La Regulación (EU) No 536/2014 fue aprobada en 2014 y se conoce como la nueva regulación de los ensayos clínicos. Su objetivo es acelerar y coordinar las evaluaciones de las propuestas de ensayos clínicos utilizando un portal centralizado. La regulación también promete mejorar la transparencia publicando los ensayos clínicos en una base pública de datos.

Esta regulación debía haber entrado en vigor en mayo de 2016, pero no lo hará hasta que se concluya el portal y la base de datos de ensayos clínicos de la Unión Europea.

El piloto de ANSM

En preparación para la entrada en vigencia del Reglamento de Ensayos Clínicos, la ANSM lanzó en septiembre de 2015 un programa piloto de carácter voluntario para estimular la presentación de solicitudes de ensayos clínicos siguiendo el procedimiento que exige la nueva regulación.

En el proyecto piloto, en el que participaron patrocinadores de ensayos clínicos académicos e industriales, la ANSM procuró comunicar a los patrocinadores la decisión de la agencia y del comité de ética correspondiente su decisión sobre la realización del ensayo clínico en un plazo de 60 días.

Según la ANSM, el piloto representaba "un avance para todos los involucrados".

Durante el año, la ANSM dice que recibió un total de 897 solicitudes de aprobación de ensayos clínicos. De éstos, 112 (12,5%) fueron evaluados como parte del proyecto piloto. ANSM también señala que la cantidad de ensayos clínicos presentados a través del programa piloto aumentó en el segundo semestre, con 51 presentaciones en los primeros seis meses y 61 en el segundo semestre.

	Tipo de pat	trocinador		Tipo	de ensayo		Que involucran centros d investigación		
	Académico	Industrial	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Nacionales	Internacionales	
Primer semestre	18	33	15	13	17	6	19	32	
Año completo	50	62	24	28	53	7	52	60	

Al final del primer año del piloto, ANSM dice que había completado las evaluaciones de 89 de las 112 solicitudes recibidas. De estas, la ANSM autorizó 73 ensayos y rechazó 16 solicitudes, con un tiempo promedio hasta enviar la notificación de 64,3 días.

Si bien esta cifra es ligeramente superior a los 60 días especificados en el Reglamento de Ensayos Clínicos, la ANSM dice que en general fue capaz de cumplir con los plazos para cada etapa del proceso de evaluación y que "en la mayoría de los

casos se comunicó la decisión dentro del plazo impuesto por la legislación vigente".

Nota del Editor: Según un Boletín de la Agencia Nacional de la Seguridad del Medicamento (ANSM) en Francia, Francia es el primer país europeo en el que se ha llevado a cabo un programa piloto para implementar la nueva regulación europea. Consideran que los resultados son positivos para todos los involucrados: (1) todos siguieron las indicaciones y hubo intercambios constructivos entre los patrocinadores, los comités de ética y la ANSM; (2) aumentó la contribución de los patrocinadores (académicos e industriales); y (3) hubo una movilización

importante de los comités de ética (21 de los 39 existentes) y de la ANSM.

Los tiempos se cumplieron para cada etapa del proceso (aceptación de la solicitud, periodo de preguntas, notificación final).

En base a esta experiencia se han hecho algunos cambios operacionales que se aplicaran a todos los ensayos clínicos durante la extensión de esta fase piloto y que se describen en una versión actualizada de aviso a los patrocinadores que está disponible en la página web de ANSM.

Irlanda del Norte. **Médico irlandés que falsificó datos de ensayos clínicos pierde su registro médico** (North Ireland doctor who falsified clinical trials struck off medical register) ITV, 28 de febrero 2017

http://www.itv.com/news/utv/2017-02-28/ni-doctor-who-falsified-clinical-trials-struck-off/

Traducido por Salud y Fármacos

Tras una audiencia de mala conducta, un médico del condado de Down condenado por falsificar ensayos clínicos para beneficiarse económicamente ha perdido su reconocimiento como médico de cabecera (GP).

Hugh Patrick Mary McGoldrick tuvo que acudir a una audiencia con el Tribunal de Médicos (MPT) en Manchester después de que el año pasado se declarara culpable de dos cargos de presentación de información falsa sobre pacientes que entre 2007 y 2008 participaron en un ensayo sobre el trastorno del sueño.

El médico de 59 años, de Crossgar Road East, Downpatrick en el condado de Down, fue inicialmente condenado a nueve meses de cárcel por lo que un juez describió como comportamiento "sin escrúpulos". Se trata del primer caso de prosecución criminal de este tipo en el Reino Unido.

El juez Piers Grant le dijo a McGoldrick que no había "mostrado remordimiento" por sus acciones y agregó: "Su único pesar es que fue descubierto".

"Considero que son ofensas graves y que debemos enviar el mensaje con voz alta y clara de que las personas que no se adhieran al protocolo sufrirán las consecuencias".

"La gente como usted debe ser disuadida. La forma como violó la confianza y su respuesta a esta violación exige una pena que le prive de su libertad".

Pero el Tribunal de Apelación decidió suspender la condena de nueve meses de prisión diciendo que el caso había estado pesando sobre McGoldrick durante algún tiempo.

Durante la audiencia, el MPT determinó que su declaración de culpabilidad y la condena "habían afectado la aptitud de McGoldrick para practicar la medicina".

Un abogado del Consejo Médico General dijo durante la audiencia del MPT que la sanción apropiada que debería imponerse es "borrarlo" del registro.

El abogado añadió: "La condena penal del Dr. McGoldrick ha socavado la confianza del público en la profesión y cualquier miembro razonable del público podría pensar que una suspensión no refleja la gravedad de este caso.

"El Dr. McGoldrick siguió tratando de socavar su propia declaración de culpabilidad, lo que demuestra una continua falta de visión y remordimiento".

"Su deshonestidad estaba relacionada con ensayos clínicos y estaba en el extremo más alto de la escala".

La audiencia del MPT dijo que para llegar a su veredicto tuvo en cuenta el buen carácter que McGoldrick había mostrado previamente, su disculpa ante la corte y el que no había cometido más ofensas.

Pero también tomó en consideración factores agravantes: la seriedad de su deshonestidad que era "repetitiva y premeditada"; las consecuencias potenciales para la confianza del público en la investigación clínica; su afirmación de que estaba actuando en el mejor interés de los pacientes, lo que el Tribunal consideró que reflejaba una "falta de comprensión de la gravedad de lo que había hecho".

El MPT dijo que había descartado posibles sanciones como "ninguna acción", imponer condiciones en su registro, o incluso la suspensión del registro, porque los delitos eran muy graves".

En su fallo, el MPT declaró: "La deshonestidad es difícil de remediar y dado el conocimiento limitado del Dr. McGoldrick sobre la seriedad de sus acciones, el Tribunal considera que hay pocas posibilidades de que cambie de comportamiento".

"El Tribunal considera además que el Dr. McGoldrick ha violado los principios fundamentales de la Buena Práctica Médica.

"Al ser cuestionado por primera vez sobre sus acciones mintió y puso a los pacientes en riesgo de sufrir posibles daños, aunque el Tribunal no tiene información de que alguno de los pacientes haya sufrido daño real".

"Por estas razones, el Tribunal considera que un período de suspensión sería insuficiente".

"En este caso, la deshonestidad del Dr. McGoldrick era persistente - repetidamente hizo llamadas telefónicas al ensayo presentándose como si él fuera el paciente y proporcionando información falsa en cada ocasión".

"Trató de encubrirlo cuando Sanofi-Aventis (la compañía farmacéutica involucrada en el ensayo clínico) lo desafió por primera vez, y sólo admitió lo que había hecho cuando persistieron en el desafio".

"El Tribunal reconoce que el Dr. McGoldrick ha tenido un expediente impecable y que continuó practicando sin que nadie tuviera quejas durante algunos años, mientras estos asuntos eran investigados".

"Sin embargo, teniendo en cuenta todos los factores, el Tribunal ha determinado que la condena del Dr. McGoldrick es fundamentalmente incompatible con su práctica de la medicina". "Si se le permitiera continuar, la confianza del público en la investigación clínica y en la profesión en general estaría fundamentalmente dañada".

"En consecuencia, el Tribunal ha decidido ordenar que el nombre del Dr. McGoldrick sea borrado del Registro Médico".

McGoldrick ha dicho que apelará el fallo.

Una declaración emitida por sus abogados el martes por la noche, decía: "El Dr. McGoldrick no acepta las conclusiones del Tribunal y tiene toda la intención de impugnarlas".

"Él rechaza completamente la acusación de que alguna vez fue deshonesto."

Nueva Zelanda. Una llamada a compensar a las personas que sufran lesiones durante los ensayos clínicos (Compensation call for people injured during clinical trials) Ver en Agencias Reguladoras y Políticas bajo Políticas en Asia Miranda Playfair

MedicalxPress, 31 de enero d 2017

 $\underline{https://medicalxpress.com/news/2017-01\text{-}compensation-people-}\\\underline{clinical\text{-}trials.html}$

Traducido por Salud y Fármacos

Reclutamiento, Perspectivas de los Pacientes y Consentimiento Informado

EE UU. Una iniciativa para aumentar la participación de las minorías en los ensayos clínicos (Initiative aims to get more minorities in clinical trials)

Ja'Nel Johnson

Capital Public Radio, 5 de abril de 2017

http://www.capradio.org/articles/2017/04/05/initiative-aims-to-get-more-minorities-in-clinical-trials/

Traducido por Salud y Fármacos

Según la FDA, el año pasado, el 76% de los participantes en los ensayos clínicos eran blancos. Los latinos, afroamericanos y asiáticos estuvieron sub-representados.

La Fundación de la Asociación Médica de California y su Red de Organizaciones de Médicos Étnicos (NEPO) quieren cambiar la situación educando a estas minorías sobre los beneficios de los ensayos con medicamentos.

a fundación ha distribuido 350 pósteres a organizaciones de médicos étnicos y sociedades médicas en California. La iniciativa también incluye un anuncio financiado por el sector público.

Como parte de la iniciativa, los médicos que pertenecen a NEPO están hablando más con sus pacientes sobre los beneficios de los ensayos con medicamentos.

La Dra. Margaret Juárez, presidenta de NEPO, dice que los ensayos clínicos no son solo para las enfermedades terminales. Un paciente que no responda bien a su tratamiento para la diabetes podría ser elegible.

"Ese podría ser el centro del programa de investigación. Tal vez hay ciertos medicamentos que funcionan en ciertas poblaciones. No lo sabremos hasta que formulemos la pregunta e inscribamos pacientes en el estudio", dice.

Capital Public Radio había informado anteriormente de que una de las razones por las que la gente de color no quiere utilizar tratamientos nuevos es la falta de confianza en el sistema de salud. Experimentos médicos como el estudio de la sífilis no tratada en hombres negros en Tuskegee y la esterilización forzada de 3.406 mujeres indio americanas por el gobierno de EE UU entre 1973 y 1976 son sólo un par de ejemplos.

Verónica Mijic, coordinadora del proyecto con la Fundación de la Asociación Médica de California, dice que los médicos son un eslabón importante para que más personas de color participen en los ensayos con medicamentos.

"Cuando se recomienda a los pacientes de estas comunidades de color que participen en un ensayo clínico, aproximadamente tres cuartas partes de ellos dicen estar interesados en participar, pero sólo una cuarta parte son conscientes de que participar en ensayos clínicos puede ser beneficioso para ellos antes de que hablar de estos temas con su médico", dice Mijic.

En 2016, según la FDA, el 7% de los participantes en ensayos clínicos con medicamentos eran afroamericanos y el 11% asiáticos. Mijic dijo que alrededor del 1% de los participantes ensayos clínicos que se realizan en todo el país fueron hispanos.

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Interés

El creciente papel de los incentivos por desempeño en los contratos entre los patrocinadores y las organizaciones de investigación por contrato –CROs. (The growing role of performance incentives between sponsors, CROs)
Sean Russel
Applied Clinical Trials, 7 de marzo de 2017
http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/growing-role-

performance-incentives-between-sponsors-cros

Resumido por Salud y Fármacos

Los ensayos clínicos con medicamentos requieren enormes compromisos de dinero y tiempo, y los patrocinadores tienen mucho interés en que se implementen de manera eficiente. La inscripción tardía de pacientes, los atrasos en iniciar el reclutamiento en un centro de investigación y los errores durante el ensayo son sólo algunos de los problemas que pueden complicar el desarrollo de nuevas terapias.

Por lo tanto, cuando recientemente realizamos un estudio de doble ciego de un tratamiento para la depresión mayor, el contrato incluía bonos -y las sanciones correspondientes- en relación a cinco factores: inscripción de pacientes en EE UU (40%), inscripciones en Australia y Canadá (7,5% cada uno), bloqueo de base de datos (30%) y screening del primer paciente (10%).

Cuando hace unos años empezaron a incluirse provisiones parecidas en los contratos solía hacerse como una idea de último momento. Sólo recientemente han comenzado a convertirse en un componente estándar del proceso de negociación, con mecanismos riesgo-recompensa típicamente ligados a hitos tales como:

- Tiempo que transcurre entre la adjudicación del contrato y el screening del primer paciente.
- Tiempo desde la adjudicación del contrato hasta la apertura del primer sitio de investigación.
- Porcentaje de centros de investigación que han iniciado el estudio dentro del período de tiempo previsto.
- Fecha del bloqueo de la base de datos en relación con la última visita del último paciente, con un incentivo mayor por cada semana en que la fecha de bloqueo precede a la fecha prevista para la última visita del último paciente.

Un modelo de negocio que va madurando

El creciente papel de los incentivos se considera apropiado para una industria que se define por sus altos costos y por la presión de los plazos en que hay que terminar los proyectos. Estos acuerdos entre los fabricantes de medicamentos y los involucrados en la investigación clínica han madurado significativamente en los últimos años, para beneficio de ambas partes (Nota del Editor de SyF: Habría que preguntarse si los participantes en los ensayos clínicos también se han beneficiado, o si la presión de los incentivos ha llevado a presionar a los pacientes para que se inscriban, a retener indebidamente a pacientes o a violar los criterios de inclusión y exclusión).

Parte de ese proceso de maduración ha sido reconocer que todos tienen mucho que ganar cuando el ensayo clínico es exitoso - y todo que perder cuando fracasa [Nota del Editor de SyF: hay que preguntar cómo definen las CROs un ensayo exitoso y un fracaso]. Un patrocinador que acuda a la negociación pensando en las sanciones que podrá imponer a la CRO de bajo rendimiento no tiene en cuenta el valor real de compartir riesgos, lo mismo que una CRO que acepte a regañadientes estos términos porque amenazan su rentabilidad. De hecho, prefiero evitar la palabra "riesgo", y considerarlos en cambio como acuerdos de reparto de oportunidades.

Ningún acuerdo riesgo-recompensa que se establezca como trampa - el patrocinador buscando extraer beneficios por compromisos incumplidos - tiene posibilidad real de ser exitoso. De hecho, las compañías farmacéuticas inteligentes quieren acuerdos y confían que la CRO alcance los hitos que le permiten obtener incentivos y están felices de pagar cuando el desempeño cumple o excede los términos del contrato. A su vez, compartimos estos pagos como bonos para el equipo de proyecto, lo que incentiva al personal de una industria con alta rotación de personal.

Hay muchas cosas que estimulan a los equipos de alto rendimiento que son tan importantes para la ejecución exitosa del ensayo, los bonos por sí solos no proporcionan el ímpetu necesario. Los profesionales en este campo se esfuerzan por asociarse con los patrocinadores de estudios que tienen el potencial de avanzar la ciencia y mejorar vidas, y su satisfacción proviene de colaborar con colegas talentosos. Pero los bonos han demostrado ser una herramienta importante para mejorar la moral y la retención de los empleados.

Elegir las medidas correctas

Una parte crucial de los incentivos por desempeño es acordar medidas significativas y ventajosas. Algunos de los objetivos que al principio utilizó la industria eran simplemente impracticables, como las sanciones sin las recompensas correspondientes (es difícil imaginar un acuerdo peor desde nuestra perspectiva) y que las CROs aceptaran regalías de futuras ventas de medicamentos como parte de su pago (hay que esperar mucho tiempo por un retorno muy incierto).

Solo asumiremos un riesgo proporcional al control que tenemos sobre la ejecución del estudio, cosas como:

- Diseño de protocolos y selección de los lugares de investigación que tienen una influencia significativa en el reclutamiento, la retención de los pacientes y que estos cumplan los compromisos que adquieren al inscribirse en el ensayo.
- Cuando se han realizado evaluaciones adecuadas de factibilidad.
- Cuando tengamos control de la estrategia operativa, como planes de contratación, monitoreo, estrategia, gestión de datos y planificación del análisis estadístico.

Con el tiempo, hemos avanzado en la negociación riesgorecompensa y hemos desarrollado un proceso que es sencillo, predecible y repetible. Los resultados son convincentes - por ejemplo, en un estudio realizado en Europa del Este para evaluar un fármaco para la esquizofrenia en adultos, nuestro equipo aceleró la conclusión de un ensayo con 400 personas - y todos los pacientes reclutados permanecieron durante toda la duración del estudio: 22 meses.

Hay otras medidas de desempeño - la mayoría fuera de su control - que nunca deben incluirse en la negociación. Por ejemplo, las CROs tienen una influencia limitada sobre el número de pacientes inscritos, por lo que es un indicador que se debe evitar. También hay que protegerse de los retrasos generados por el cliente, sea cual sea su origen, tales como aprobaciones de contratos, implementación de enmiendas al protocolo, y revisiones y aprobaciones tardías. Otras cosas a excluir: intervención regulatoria imprevista, problemas de seguridad del producto, complicaciones en la importación y cambios inesperados en el estándar de atención.

Una tendencia alentadora

Para aportar el mayor valor a los clientes, los investigadores contratados deben entregar alta calidad en un periodo de tiempo acelerado. Una CRO cuyo principal objetivo es ahorrar gastos puede perder de vista el objetivo final: la realización eficaz de ensayos clínicos que lleve a la comercialización de nuevos medicamentos para beneficio de sus clientes y de los pacientes cuyo futuro depende de la disponibilidad de nuevos tratamientos.

La creciente aceptación por parte de los patrocinadores del pago de incentivos es una tendencia alentadora, y esperamos que tengan un papel más amplio en perfeccionar este acercamiento al desarrollo de fármacos.

El estudio en el mundo real de GSK ofrece un nuevo modelo para los ensayos clínicos. Las empresas farmacéuticas quieren evidencia proveniente de las prácticas médicas normales que pruebe el valor del medicamento en relación a su costo (GSK 'real world' study offers new model for drug trials. Pharma groups look to evidence in normal medical settings to prove value for money)

Financial Times, 26 de febrero de 2017

https://www.ft.com/content/47244bfa-e6ed-11e6-967b-c88452263daf

Traducido por Salud y Fármacos

GlaxoSmithKline ha realizado el primer ensayo clínico del mundo de un medicamento bajo condiciones del "mundo real" – y lo ha observado de cerca la industria, cada vez más presionada por demostrar que sus medicamentos tienen valor para los sistemas de salud que tienen recursos financieros limitados.

En la primera experiencia global de las farmacéuticas, GSK obtuvo permiso para testar Relvar, un medicamento para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) antes de que hubiera recibido la aprobación final de la agencia reguladora. Lo hizo estableciendo un sistema electrónico de monitoreo de datos de pacientes que aseguraba que cualquier reacción adversa se comunicaba inmediatamente a los médicos. Martin Gibson, profesor de la Universidad de Manchester y médico senior especializado en diabetes, dirigió el equipo que diseñó la tecnología del ensayo, vinculando la atención primaria, los hospitales y las farmacias del municipio de Salford, parte de Greater Manchester.

Gibson dijo que se han puesto en contacto con él "docenas" de compañías farmacéuticas, incluyendo algunas de las más grandes, que están planeando llevar a cabo sus propios ensayos usando la misma base de datos de Salford. Algunas están a punto de comenzar, agregó Gibson, aunque se negó a nombrar a las compañías involucradas debido a las cláusulas de confidencialidad comercial.

GSK llevó a cabo el ensayo de cuatro años en las condiciones cotidianas de la práctica general en Greater Manchester. El viernes, la ciudad anunció que se están discutiendo nuevas colaboraciones, con el objetivo de asegurar la mejor relación calidad-precio para su gasto anual en medicamentos de £1.000 millones. El grupo hizo anuncios para reclutar pacientes, y casi cualquier paciente con EPOC, por muy mayores o enfermos que estuvieran, podían participar.

En un cambio sorprendente de la práctica convencional, los médicos podían sacar a los pacientes tratados con Relvar a mitad del ensayo, si creían que otro tratamiento funcionaría mejor - sin que los pacientes abandonaron su participación en el ensayo. A medida que el sistema de atención médica cambia, particularmente en EE UU, el modelo tradicional de ventas, en que los medicamentos se venden directamente a médicos individuales, es cada vez menos frecuente. Ahora las

farmacéuticas deben convencer a una amplia gama de partes interesadas, incluyendo las aseguradoras y los hospitales, de que sus medicamentos tienen una buena relación calidad-precio.

Patrick Vallance, presidente de investigación y desarrollo de GSK, reconoce que algunos, incluso dentro de la empresa, inicialmente tenían dudas sobre el estudio. "La gente dijo '¿a quién le importa realmente lo que sucede en un lugar en el norte de Inglaterra?', Y 'nadie en EE UU va a prestarle atención'". De hecho, dice Vallance, la FDA y otras organizaciones, como la National Academy of Science, "están prestando mucha atención... ya que están estudiando cómo establecer sistemas para generar lo que se llama evidencia del mundo real."

La Ley 21st Century Cures, una de las últimas aprobadas durante la administración de Obama, en algunas circunstancias permite que una farmacéutica obtenga la aprobación de un medicamento para un nuevo tratamiento si se presenta evidencia basada en datos obtenidos en el mundo real, es decir en la práctica clínica, sin la necesidad de hacer un ensayo clínico tradicional. Andrew Baum, director global de investigación en salud de Citigroup, dice: "Los datos del mundo real están cobrando definitivamente una mayor importancia".

GSK depende en gran medida de los ingresos de su franquicia respiratoria. Las ventas totales de productos farmacéuticos en 2016 fueron £16.100 millones, de los cuales las ventas de productos respiratorios representaron £6.500 millones, o alrededor de 40%. Pero Advair, un tratamiento para el asma que ha sido durante mucho tiempo uno de sus productos de gran éxito, perdió la patente en EE UU en 2010 y la FDA está a punto de aprobar un genérico. Relvar, que se comercializa en EE UU como Breo, es uno de los medicamentos en los que la compañía confía para compensar la pérdida de ingresos.

En 2016, las ventas de Relvar alcanzaron unos £620 millones— en comparación con los £3.500 millones en ventas de Advair. Lo que GSK descubrió en el estudio fue que Relvar, un inhalador que solo se utiliza una vez al día, reducía la incidencia de síntomas agudos como los problemas respiratorios graves en más de un 8% cuando se comparaba con otros fármacos.

La reducción parecía responder a los fallos de adherencia de los pacientes que con frecuencia se olvidan de tomar la medicina o no siguen las instrucciones – por ello una medicina que se solo hay que tomar una vez al día en lugar de dos, mejoró los resultados.

El Dr. Vallance sugiere que el estudio de Salford consiguió esta información que no hubiera sido posible conseguirla en un ensayo clínico tradicional en el cual se hubiera monitoreados cuidadosamente a los pacientes para asegurar que los medicamentos se tomaran exactamente según lo prescrito. Reconoce que el ensayo tenía" un alto riesgo", dado que el fármaco se comparaba contra otros medicamentos que tenían "prácticamente el mismo mecanismo de acción".

Dr. Vallance dice: "Normalmente se espera que el experimento encuentre que 'no hay diferencia', pero descubrió que si era 'diferente' probablemente por la forma en que se tomaba." Sin embargo, lo importante para aquellos que controlan los gastos sea saber es si los medicamentos disminuyan la presión fiscal en

el sistema de salud, por ejemplo reduciendo las costosas hospitalizaciones. La evidencia inicial del ensayo, sin embargo, no mostró una reducción significativa de consultas de atención primaria u hospitalaria de pacientes con EPCO.

De hecho, el número de visitas de atención primaria por síntomas no respiratorios aumentó en las primeras semanas. El doctor David Leather, jefe de asuntos médicos globales de medicamentos respiratorios de GSK, atribuye este incremento, a condiciones que en otras circunstancias se hubieran considerado afecciones sin importancia, pero al estar tomando un nuevo medicamento, los pacientes piensan que los nuevos síntomas eran efectos del nuevo medicamento, ya que estaban pasando por un "período de familiarización" con una nueva medicina.

El Sr. Baum piensa que la naturaleza del ensayo era mucho más sorprendente que el resultado específico alcanzado. Aunque fue "útil e interesante" para GSK ser los primeros en dirigir un modelo comercial que probablemente va a ser utilizado más ampliamente por los productores de medicamentos, había contribuido poco a conocer mejor la eficacia de Relvar. Baum dijo: "Los datos no son terriblemente convincentes, dado lo barato que son las terapias alternativas".

Sin embargo, Hilary Thomas, jefe de atención médica de KPMG, una empresa de servicios profesionales, dice que una reducción del 8% es altamente significativa en un campo en el que hay mucha actividad. Según ella, muchas empresas no se hubieran arriesgado a hacer el ensayo cuando los resultados eran tan inciertos. "Traduce el resultado [la reducción] de una enfermedad que está aumentando en una población que se está envejeciendo y los ahorros son enormes. Un cambio de hasta un 8% podría liberar camas de hospital".

Estudio de caso

Beryl Howard atribuye sus problemas de salud a un día sombrío en Manchester, hace más de 50 años, cuando tuvo que caminar algunos kilómetros a casa en un sofocante smog.

El paciente de 81 años, participante en el ensayo de Relvar de GSK, atribuye la eventual aparición de la EPCO a aquella ocasión. "Cuando llegué a casa, estaba negro de la cabeza a los pies... Al día siguiente, no pude hablar. Fueron tres días antes de recuperar mi voz. Mi pecho nunca ha sido el mismo desde entonces," dice. A medida que la población mundial envejece, la EPOC se está convirtiendo en una de las principales causas de la mala salud, convirtiéndola en un gran premio para las farmacéuticas que pueden desarrollar un tratamiento que sea ampliamente adoptado.

La Sra. Howard - que también sufre de presión arterial alta y colesterol, condiciones que podrían haberla visto excluida de un estudio regular - fue reclutada por su médico de cabecera. El Dr. David Leather, que dirigió el estudio, explica que un ensayo tradicional es un poco como tener un animal en un zoológico: "Están bajo control, bajo observación, sabes lo que está pasando. Queríamos crear una situación donde era como un león en la selva, donde los pacientes y los médicos hacían lo que solían hacer y lo único que estábamos haciendo era cambiar la medicina".

Eventualmente más de la mitad de los pacientes con EPOC en Salford fueron reclutados, un nivel inusualmente alto de penetración para un ensayo de medicamentos. La inmensa mayoría de ellos permaneció en el ensayo hasta que terminó. La tasa de abandono fue sólo 7%, que es mucho menor que promedio en ensayos normales doble ciego y aleatorizados que se sitúa entre el 20 y el 30%.

Esto puede reflejar en parte la discreta naturaleza del ensayo. La información sobre cualquier problema de salud fue comunicada de inmediato al equipo de investigadores de medicamentos a través de alertas electrónicas para que los pacientes se sintieran obligados a someterse a revisiones trimestrales.

El doctor Naresh Kanumilli, médico de atención primaria que tenía cerca de 100 pacientes en el ensayo, dijo que ofreció a los pacientes dos razones para inscribirse: la oportunidad de exámenes adicionales de su condición como un beneficio secundario de la participación y la oportunidad de "hacer algo que podría beneficiar a la población, por lo que podría sentirse orgulloso de haber hecho algo útil." Y añade que "sorprendentemente el número de personas que quieren hacerlo por esta razón [era mayor] que para la otra."

Los pacientes pueden auto-informar sobre los efectos adversos que sufren durante los ensayos clínicos (Feasible for patients to self-report adverse events in clinical trials)
Leah Lawrence
Cancer Network, 3 de febrero de 2017

http://www.cancernetwork.com/cancer-complications/feasible-patients-self-report-adverse-events-clinical-trials
Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio publicado en JAMA Oncology afirma que los pacientes con cáncer que participaron en ensayos clínicos estaban dispuestos y eran capaces de reportar eventos adversos sintomáticos y reportaron más eventos que los investigadores,

El investigador Ethan Basch, MD, MSc, de la Universidad de Carolina del Norte Lineberger Comprehensive Cancer Center en Chapel Hill, y colegas escribieron: "Este estudio demuestra que es posible que los pacientes en ensayos clínicos de cáncer multicéntrico notifiquen los eventos adversos, aclara algunas áreas que tendrán que seguir perfeccionándose y allana el camino para informar de una manera más centrada en el paciente y precisa sobre los eventos adversos sintomáticos que ocurren en la investigación clínica del cáncer".

Tradicionalmente, los investigadores clínicos informan eventos adversos durante los ensayos clínicos sobre el cáncer. Sin embargo, existe un creciente interés en la recopilación de datos sobre los eventos adversos sintomáticos de los pacientes y no de los investigadores del ensayo. Antes de este estudio, no estaba claro si sería factible implementar un enfoque de resultados basado en la información que da el paciente sobre eventos adversos en ensayos multicéntricos.

En este estudio, Basch y sus colegas incluyeron 285 pacientes inscritos en uno de los nueve ensayos multicéntricos de cáncer. Se invitó a los pacientes a informar sobre 13 eventos adversos sintomáticos comunes—utilizando una adaptación de los

Criterios Terminológicos Comunes de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer—durante cinco visitas sucesivas a los sitios de los ensayos. En total, hubo 1.280 visitas durante las cuales los pacientes tuvieron la oportunidad de informar eventos adversos, y los informes de auto-evaluación se completaron en 1.202 visitas (93.9% de adherencia).

Las razones por las que no se habían obtenido resultados informados por el paciente fueron por ejemplo: errores de la institución (56,3%) debido a que el personal se olvidó entregar las computadoras a los pacientes para que hicieran su autoinforme durante las visitas, los pacientes se sentían demasiado enfermos (16,7%), y problemas de conectividad con el Internet (10,4%).

El estudio mostró que para la mayoría de los síntomas había una modera o baja coincidencia entre paciente e investigador sobre eventos adversos. Los investigadores del ensayo informaron menos eventos adversos que los pacientes en todos los síntomas.

Los investigadores escribieron: "Los eventos adversos reportados por los pacientes, pero que los clínicos no conocen, reflejan un área de la experiencia del paciente que puede requerir atención especial en el futuro, tanto para aliviar el malestar del paciente como para identificar señales de seguridad que no se conocen. Tal enfoque puede ser particularmente importante para las terapias dirigidas e inmunoterapias que causan efectos tóxicos de larga duración y de bajo grado".

Los pacientes informaron que el sistema era fácil de usar (93,2%) y útil (93,1%), y los investigadores pensaron que los eventos adversos notificados por el paciente eran útiles (94,3%) y precisos (83,2%).

En un editorial que acompañó a esta investigación, Zaina P. Qureshi, PhD, MPH, MS, de la Universidad de Carolina del Sur, y colegas, escribió: "Una consecuencia importante de los hallazgos de Basch et al puede ser que los pacientes pueden llenar ese vacío de información, y ser una fuente importante para dar a conocer eventos adversos en una amplia gama de ensayos clínicos, lo que facilita una notificación más completa de los efectos tóxicos durante los ensayos".

Según un estudio los ensayos post-comercialización financiados por la industria no mejoran la vigilancia de la seguridad de los medicamentos (Company-funded postmarketing trials not improving drug safety surveillance: study)

Angus Liu

FierceBiotech, 21 de febrero de 2017

http://www.fiercebiotech.com/regulatory/company-funded-postmarketing-trials-not-improving-drug-safety-surveillance-study

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio reciente, publicado en la British Medical Journal, encontró que los ensayos fase 4, también conocidos como ensayos post-comercialización, financiados por la industria no son eficaces para identificar los problemas de seguridad de los medicamentos.

Puede que no sea posible evitar los conflictos de interés en los ensayos clínicos, ya que muchos de ellos son patrocinados por las compañías que los fabrican. Se esperaría que las empresas duplicaran sus esfuerzos cuando lo que está en juego es la seguridad de los medicamentos, pero un estudio reciente de investigadores alemanes encontró que los ensayos post-comercialización financiados por la industria no son eficaces para identificar problemas de seguridad.

Esta conclusión se presenta en un estudio que ha publicado por la BMJ después de que los investigadores examinaron 558 ensayos fase 4, realizados principalmente en Alemania durante un período de tres años, entre 2008 y 2010, y encontraron que no se informó a las autoridades reguladoras de ningún evento adverso.

El promedio de pacientes inscritos en los ensayos fue 2331 (mediana de 600) y 270 médicos (mediana de 63). Los médicos recibieron un promedio de ϵ 441 (mediana ϵ 200) por paciente y un promedio de ϵ 19.424 euros por ensayo (mediana de ϵ 2.000).

Sólo un tercio de los ensayos de fase 4 examinaban los medicamentos que se habían aprobado en los dos últimos años antes que empezaran los mismos, y en esos estudios, la remuneración de los médicos era, en promedio, el doble que en otros ensayos.

Los investigadores escriben en las conclusiones del estudio: "Los tamaños de las muestras son generalmente demasiado pequeños para permitir la detección de reacciones adversas raras, y muchos de los médicos participantes están estrictamente obligados a mantener la confidencialidad a la que se han comprometido con el patrocinador, y sólo encontraron en revistas científicas cinco resultados de los 558 ensayos post-comercialización".

Según informó a Reuters Angela Spelsberg, médica y epidemióloga que trabaja en el Comprehensive Cancer Center Aachen y es la autora principal del estudio, la relación médicopaciente que existe en estos ensayos puede contribuir a disminuir la calidad de los datos debido a que la formación y el seguimiento de tantos médicos es bastante engorroso e ineficiente. Los investigadores también señalaron que el número el número necesario de médicos podría ser menor, ya que los médicos a menudo trabajan en varios estudios al mismo tiempo.

Los ensayos post-comercialización, se llevan a cabo después de la aprobación y comercialización de un nuevo fármaco para evaluar más a fondo en poblaciones más grandes sus efectos a largo plazo incluyendo la eficacia y los efectos secundarios poco frecuentes.

La FDA de EE UU sólo requiere algunos ensayos postcomercialización cuando, por ejemplo, existe un riesgo grave conocido de un producto farmacológico, o la compañía está tratando de expandir el uso del producto a los niños; mientras que otros son la prerrogativa de las empresas farmacéuticas.

Para todas las etapas de prueba antes de una aprobación, la suma de los participantes inscritos a veces son unos mil pacientes, y rara vez superan los 3.000, si se trata de un estudio contra placebo o contra otro medicamento, solo la mitad recibe el medicamento que se prueba.

Este tipo de tamaño, aunque suficiente para detectar eventos adversos comunes, no lo es para efectos adversos raros o muy raros, de acuerdo a la definición que ha hecho el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas y que también se han definido como aquellos que se dan en uno de 1,000 a uno de 10.000 usuarios. Es por eso que los reguladores y los profesionales de la salud esperan que los ensayos de fase 4, para los cuales tienen más tiempo y por lo tanto la capacidad de inscribir a un gran número de pacientes, puedan identificar esos eventos raros.

De acuerdo con la edición más reciente de un informe anual preparado por la FDA al 30 de septiembre de 2015, en total había 856 solicitudes aprobadas y que estaban realizando ensayos fase 4 y 575 solicitudes deberían ya proporcionar informes anuales para el año fiscal 2015 [en EE UU el año fiscal termina el 30 de septiembre] según lo requieren los Reglamentos.

Sin embargo, de las 26 comunicaciones de seguridad de medicamentos que publicó la FDA para ese año fiscal, no incluía ninguna de ensayos clínicos fase 4; la mayoría se hicieron a partir del Sistema de Informes de Sucesos Adversos (FAERS) de la FDA que informa sobre los eventos adversos comunicados por los profesionales sanitarios y los consumidores. El problema con ese sistema es la falta de corroboración científica que pueda confirmar el vínculo de los eventos adversos con los medicamentos que se estudian en fase 4.

Ha habido una amplia crítica de que las empresas farmacéuticas sólo financian proyectos de fase 4 que ya se sienten seguras que van a dar resultados favorables. Marcia Angell, ex directora del New England Journal of Medicine ha definido estos ensayos: "Un marketing disfrazado como investigación". El ex comisionado de la FDA, David Kessler, escribió en un artículo en 1994 en el que decía: "Algunos ensayos patrocinados por la compañía de medicamentos aprobados parecen poco o ningún propósito científico, porque de hecho intentos poco encubiertos para persuadir a los médicos a prescribir una nueva medicina que la empresa está comercializando.

Nota: sobre este mismo estudio véase un análisis complementario más arriba en la sección Ensayos Clínicos y Ética: Valor Científico de los Ensayos Clínicos (Los ensayos post-comercialización de medicamentos financiados por las farmacéuticas pueden no identificar problemas de seguridad)

Con una plataforma que agrega la evidencia se descubren datos puntuales ocultos (Uncover hidden data points with an evidence aggregation platform)

Jim Davis,

Advera Health, 13 de octubre de 2016

http://rxview.adverahealth.com/uncover-hidden-data-points-with-an-evidence-aggregation-

platform?utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_cont
ent=35795325& hsenc=p2ANqtz-

9OFgs_lj25QnLtrxBHQhS6p_bA5Ji49g30W_0owHDRnaBJOW gxx9Kyzh5_qEHG8eM24yPbnGnCYo0pASi0qmVH0dIURw& hsmi=35795325

Traducido por Salud y Fármacos

La transparencia de los datos clínicos se ha estado discutiendo durante años. Hay casos documentados de resultados de ensayos clínicos negativos que no se informan, lo que exige la creación de organizaciones como AllTrials.net. Los criterios de valoración del ensayo son a menudo un objetivo móvil, y a veces se cambian en la mitad del ensayo, impulsando organizaciones como Compare-Trials.org. Y tampoco esto ocurre sólo a la investigación patrocinada por empresas farmacéuticas. Como señaló STAT, la mayoría de las instituciones de investigación rutinariamente tampoco cumplen con los requisitos de presentación de informes.

Además, los datos negativos y las cuestiones importantes de seguridad están a menudo "ocultas" en las publicaciones, a parte de los requisitos sobre información que exigen las leyes y las prácticas estándar. La falta de total transparencia hace que la medicina basada en la evidencia no tenga toda la evidencia que existe, y dificulta que el investigador clínico de la farmacéutica pueda llegar a entender totalmente los datos de los competidores.

Una forma de datos ocultos puntuales son los eventos adversos que no se enumeran como "graves" en los ensayos clínicos, ya que no provocan la muerte, hospitalización o situaciones que ponen en riesgo la vida.

Cuando estos eventos no caen en la categoría "grave", se enumeran como "otros" eventos adversos y normalmente requieren un umbral de notificación de 5% o más para que se divulguen en publicaciones o en clinicaltrials.gov. Este matiz sobre lo que hay que informar puede ocasionar la falta de información sobre eventos adversos que son suficientemente graves para ser incluidos en la lista de EudraVigilance de Eventos Médicos Importantes (IME) pero no lo suficientemente importantes como para que se informen en el ensayo.

Una plataforma de agregación de evidencia que utilice los resultados de ensayos clínicos y los vincule a datos del mundo real puede identificar este tipo de eventos ocultos.

Tomemos por ejemplo el fármaco de la hepatitis C Harvoni y el evento adverso clasificado por el IME como hiperbilirrubinemia.

La hiperbilirrubinemia ocurre cuando hay una cantidad anormalmente grande de bilirrubina en la sangre circulante, dando lugar a ictericia o ictericia clínicamente aparente cuando la concentración es suficiente. A lo largo de los ensayos clínicos reportados para Harvoni, sólo hubo un caso considerado "grave" y 11 casos considerados como "otros". Ambos, el caso grave y los otros ocurrieron en SOLAR-1 (7 otros) y SOLAR-2 (4 otros y 1 serio) donde se usó Harvoni en combinación con ribavirina. A pesar de que los 11 casos no fueron considerados "serios", si son evidencias clínicamente significativas que pueden usarse para entender mejor la probabilidad de que un paciente experimente efectos similares.

Curiosamente, cuando se examinan otros ensayos que emparejaron a Harvoni con ribavirina, no se informó ningún caso de hiperbilirrubinemia, posiblemente porque esos casos no alcanzaron el umbral de notificación del 5% en esos ensayos

A menudo, los eventos adversos se detectan al realizar revisiones de la literatura en profundidad y hacer análisis secundarios de los datos del ensayo. Cuando se encuentran estos eventos adversos, los fabricantes deben reportar el evento adverso a la FDA, haciendo referencia a la literatura en la que se encontró el efecto adverso. Cuando los resultados de los ensayos clínicos y los datos del mundo real, incluyendo el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS), están vinculados entre sí en una plataforma de agregación de pruebas, es fácil identificar informes de casos FAERS que hacen referencia a los resultados de un ensayo.

Tal es el caso del ensayo SIRIUS, en el que se encontró un caso adicional de hiperbilirrubinemia. Un caso presentado por Roche, el fabricante de ribavirina de marca Copegus, implicó a Harvoni como el principal sospechoso y la ribavirina como sospechoso secundario de causar hiperbilirrubinemia, hemoglobina anormal, lipasa anormal y conteos anormales de linfocitos en un paciente. Roche proporcionó a la publicación de Lancet los resultados de SIRIUS como una referencia bibliográfica de donde se encontraron los datos de ese paciente. Curiosamente, la hiperbilirrubinemia fue el único efecto adverso que no estaba listado específicamente en la literatura. Estaba en las historias de pacientes no reportadas vinculadas a este caso y al ensayo. Hay otros ejemplos en los que los casos de hiperbilirrubinemia documentados en FAERS se vincularon a ensayos clínicos de Sovaldi, Harvoni y otros compuestos que no aparecieron en la literatura originalmente publicada.

Sin una plataforma de agregación de pruebas, hay pocas posibilidades de que datos como estos puedan ser fácilmente descubiertos.

Con una plataforma de agregación de pruebas, los resultados de los ensayos clínicos se integran con datos del mundo real para completar la imagen de seguridad general de cualquier fármaco. Al vincular casos individuales de efectos médicos importantes (IME) ocurridas durante ensayos que antes no se habían reportado, pueden salir a la luz los datos "ocultos" que ponen de relieve problemas específicos de seguridad previamente desconocidos de compuestos competitivos, creando ventajas potencialmente valiosas que pueden cambiar la práctica de prescripción y las decisiones de cobertura del formulario.

El Evidex TM de Advera Health es una plataforma de agregación de pruebas que facilita la recopilación y la generación de evidencias a través de una sencilla aplicación disponible en la web. Para obtener más información sobre casos específicos de uso de la plataforma de agregación de pruebas como Evidex para las compañías farmacéuticas, para organizaciones administradoras de cuidados médicos, para hospitales y aseguradoras de responsabilidad de productos, descargue nuestro nuevo Libro Blanco Cases for a Pharmaceutical Evidence Aggregation Platform- Combining Clinical Trial Results with Real World Data.