

Boletín Fármacos: *Ética, Derecho y Ensayos Clínicos*

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

**Publicado por
*Salud y Fármacos***



Volumen 21, número 2, mayo 2018



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 2018; 21 (2)

Ética

Integridad de la ciencia y de las publicaciones

Reduciendo los estándares para los tratamientos de Alzheimer: el artículo de opinión de STAT favorece a la industria, sin que el autor declare sus relaciones con la misma	1
Diecisiete investigadores de Johns Hopkins renuncian del consejo editorial de la revista Nature en protesta	3
La mayoría de los miembros de la junta directiva renuncian en protesta por los despidos que ha hecho el nuevo editor	4

Conducta de la Industria

Las empresas farmacéuticas deben dejar de aprovecharse de la investigación financiada con fondos públicos	5
Las compañías farmacéuticas no cumplen con el Código de Práctica de ABPI	6
Los tomates podridos y la fruta que madura, FierceBiotech 2017	7
Canadá. La increíble victoria que se achica: Eli Lilly V. Canadá, éxito, reversión judicial y amenazas continuas de ISDS por la farmacéutica Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes	10
EE UU. La industria farmacéutica gastó millones para acallar las quejas sobre los altos precios de los medicamentos Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Precios	10
EE UU. A instancias de la industria de medicamentos opiáceos, el Congreso socavó a la DEA Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en EE UU X Conducta industria	10
EE UU. Las grandes farmacéuticas saludan a cientos de ex-empleados federales en la 'Puerta Giratoria' Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en EE UU	10
Reino Unido. Longson deja NICE y acepta un puesto de cabildero para la industria farmacéutica en Gran Bretaña. Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en Europa	10
EE UU. Los dos grandes grupos comerciales de la industria farmacéutica establecieron un nuevo récord de gastos en cabildeo en 2017	10
Roche. Compañía farmacéutica otorga medicamentos gratuitos después de enfrentarse con el gobierno griego Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Industria y Mercado	11

Conflictos de intereses

Según un estudio, los autores del libro de texto médico más utilizado del mundo recibieron US\$11 millones de la industria farmacéutica	11
Los obsequios de Pharma también influyen en los practicantes de enfermería y los asistentes médicos	12
Alemania. Los médicos reciben con entusiasmo el dinero de las grandes farmacéuticas	13
Australia. Alarma sobre el gasto extravagante de las compañías farmacéuticas y su influencia en los médicos	15
EE UU. El gobernador de Nueva Jersey, Christie, introduce regulación para limitar las relaciones entre médico y la industria farmacéutica Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en EE UU	16
Reino Unido. Los médicos ingleses que supervisa el gobierno no divulgan los pagos de la industria farmacéutica	16

Publicidad y Promoción

El marketing de los influyentes ¿Puede utilizarlo la industria farmacéutica en las redes sociales? Una agencia piensa que sí	17
La FDA renuente a mejorar la presentación de riesgos de los medicamentos en los anuncios de TV. Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en EEE UU	
<i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , febrero de 2018	18
EE UU. AbbVie y Pfizer hacen que el gasto en propaganda por televisión de las farmacéuticas supere el de 2017	18
Los ejecutivos de Stand Up to Cancer hablan de celebridades, asociaciones e investigaciones para vendedores de productos farmacéuticos	18

Derecho

Litigación y Multas

Argentina. El 90% de cautelares son por remedios y tratamientos de cobertura obligatoria	19
Argentina. Laboratorios y prepagas, afectadas por mayor judicialización de la salud	20
Argentina. Procesaron a directivos de un laboratorio por sobornar a médicos del PAMI	21
Canadá. Ex presidentes de la entidad que vigila a los farmacéuticos recibieron pagos cuestionables de compañía farmacéutica	22
EE UU. Se ampliará la indagación sobre la fijación de precios de medicamentos genéricos	25

EE UU. El juez que prohibió el acuerdo del Ministerio de Justicia de Juxtapid incita a Aegerion a admitir sus errores en relación con usos no aprobados	25
EE UU. Los federales pueden demandar a los fabricantes de medicamentos genéricos para recuperar los daños: oficial	26
EE UU. Novartis estaba 'comprando recetas', dicen los federales, mientras médicos y representantes se preparan para testificar en el caso de los sobornos	27
La corte de EE UU invalida la patente de J & J contra el cáncer y afecta al BTG del Reino Unido Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes	27
Europa. El Tribunal General aprueba la forma en que EMA maneja la transparencia Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en Europa	28
Francia. Hoy informamos sobre la contribución de Francia al litigio paneuropeo en curso sobre los genéricos de Truvada®. Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes	28
Francia. Francia multa a J & J con 25 millones de euros por parche analgésico	28
Grecia. El primer ministro griego interviene en la creciente investigación policial sobre los sobornos de Novartis	28
Israel. Las autoridades israelíes son indulgentes con Teva mientras el caso de sobornos en el extranjero se resuelve en medio de otros grandes problemas	29

Ensayos Clínicos

Investigaciones

Ensayos clínicos no comerciales versus ensayos clínicos comerciales: estudio retrospectivo de las solicitudes presentadas a un comité de ética de investigación Fuentes Camps I, Rodríguez A, Agustí A <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> , 2018; DOI: 10.1111/bcp.13555	30
Muchos de los ensayos clínicos aleatorizados podrían no estar justificados: Estudio trasversal que analiza la justificación científica y la ética de los ensayos clínicos aleatorizados De Meulemeester J, Fedyk M, Jurkovic L, Reaume M, Dowlathshahi D, Stotts G, Shamy M. <i>J Clin Epidemiol</i> (Article in press). Published online: Dec 2017. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.027	31
Características y comparación de los informes provisionales de los ensayos clínicos aleatorizados con las publicaciones definitivas Woloshin S, Schwartz LM, Bagley PJ, Blunt HB, White B <i>JAMA</i> . 2018;319(4):404-406. doi:10.1001/jama.2017.20653	34
Lo que los ensayos con Gardasil podrían no haber detectado Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones Frederik Joelving Slate, 17 de diciembre de 2017	35
Tachaduras en los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos: lo que la industria patrocinadora oculta Marquardsen M, Ogden M, Gøtzsche PC <i>Journal of the Royal Society of Medicine</i> , 25 de enero de 2018	35

Globalización de los Ensayos Clínicos

Editorial: Investigación clínica en seres humanos en Colombia ¿Estamos en crisis?	40
---	----

Ensayos Clínicos y Ética

Píldora anticonceptiva: América Latina fue clave en su historia	41
Un nuevo estudio cuestiona el uso de terapias oncológicas en etapa temprana en pediatría	42
India. No hay claridad en la investigación sobre las violaciones durante los ensayos clínicos	43

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

EE UU. Es hora de imponer sanciones por no informar los resultados de ensayos clínicos	44
EE UU. Rastreado el incumplimiento de FDAAA: AllTrials reta a la FDA a cobrar multas	46
Más transparencia para los datos clínicos: la nueva meta del último programa de la FDA Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en EE UU	47
Los reguladores europeos obtienen una victoria en los casos que testaron sus reglas de transparencia	47
Recomendaciones sobre un nuevo modelo para la provisión de asesoramiento científico	48
Los NIH anuncian política de inclusión a lo largo de toda la vida	49
EE UU. Los cambios a las reglas federales que rigen los temas de investigación aún no entran en vigor	50
Nueva guía de la FDA sobre el pago a los participantes en ensayos clínicos	50

Prevalencia de discrepancias en el estadio de los ensayos clínicos: un estudio transversal de 10.492 ensayos registrados tanto en ClinicalTrials.gov como en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea	51
Precaución: los beneficios de los primeros ensayos podrían ser muy inferiores a lo que aparentan ser más adelante	51
Reclutamiento, consentimiento informado y perspectivas de los pacientes	
Desaparecido en acción: perspectiva del paciente sobre el objetivo del ensayo oncológico	52
Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Intereses	
CRO de la India solicita US\$50 millones a la FDA por 'aniquilación' de su negocio	54
Science 37, Novartis firman un acuerdo para impulsar los ensayos clínicos descentralizados	54
Más allá de Flatiron: El poder creciente de las compañías de datos clínicos oncológicos	55
La llegada de la medicina de precisión cambia el rumbo de los ensayos fase I	57
Se observa gran inconsistencia entre los tiempos de inicio de los ensayos clínicos: informe de Tufts	58
Los NIH financian menos ensayos clínicos, muestra el estudio de Johns Hopkins	58
Este medicamento se ha utilizado para tratar los síntomas de TEPT. ¿Qué sucede cuando falla un ensayo?	59

Ética

Integridad de la ciencia y de las publicaciones

Reduciendo los estándares para los tratamientos de Alzheimer: el artículo de opinión de STAT favorece a la industria, sin que el autor declare sus relaciones con la misma (*Lowering the bar on Alzheimer's drugs: STAT op-ed takes industry-friendly line, without disclosing author's pharmaceuticals*)

Joy Victory

Health News Review, 12 de marzo de 2018

https://www.healthnewsreview.org/2018/03/stat-op-ed-on-weaker-fda-rules-for-alzheimers-drugs-impassioned-plea-or-pharma-pitch/?utm_source=All+Active+%2ADigest%2A+Contacts+Mail+List&utm_campaign=2961d7c28c-EMAIL_CAMPAIGN_3_5_2018&utm_medium=email&utm_term=0_a1c53b6080-2961d7c28c-141336753

Traducido por Salud y Fármacos

Un artículo de opinión que se publicó el lunes en STAT insiste en que las guías propuestas por la FDA para desarrollar fármacos contra el Alzheimer son una "buena noticia" y "eliminan barreras innecesarias" para la comercialización de medicamentos nuevos.

La guía de la FDA para los medicamentos contra el Alzheimer: ¿Qué omite el artículo de opinión de STAT?

Si se finaliza la guía, cuando los medicamentos se testen en pacientes en etapa temprana, las compañías farmacéuticas ya no tendrán que demostrar que sus medicamentos tienen un impacto positivo en la "cognición y función". Solo tendrán que demostrar que sus productos afectan positivamente a los "biomarcadores" (que incluyen medidas tales como los niveles de proteínas que hay en el cerebro que están relacionados con la enfermedad).

Este cambio es vital, argumenta el autor Howard M. Fillit, MD, presidente ejecutivo y fundador de Alzheimer's Drug Discovery Foundation. En el artículo de opinión, afirma que exigir que los fabricantes de medicamentos demuestren que sus productos mejoran la cognición y la función es "probablemente uno de los factores que contribuyen a la alta tasa de fracaso en los ensayos de Alzheimer".

A primera vista, el artículo de opinión parece una súplica apasionada para modernizar la anticuada orientación de la FDA para defender los intereses de los pacientes: ¿qué podría ser más importante que ayudar a los pacientes con Alzheimer a obtener mejores medicamentos más rápidamente?

Pero al profundizar, nos encontramos con que el panorama es más confuso.

El autor tiene conexiones con la industria

En primer lugar, Fillit tiene conexiones con la industria que son más complejas de lo que sugiere la biografía que aparece en su artículo de opinión. Estas conexiones deberían haberse divulgado cuando se publicó el artículo, porque es parte del acuerdo de STAT con los autores. Solo después de que HealthNewsReview.org se pusiera en contacto con el autor, se

actualizó el artículo con una "nota del editor" diciendo que ha aceptado pagos de al menos nueve compañías farmacéuticas.

Específicamente, a lo largo de los años ha recibido miles de dólares directamente de los fabricantes de medicamentos, y el informe anual de su fundación incluye a varios donantes vinculados a industrias farmacéuticas que están desarrollando medicamentos para la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en su biografía escribió simplemente "director ejecutivo fundador y director científico de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation".

La no divulgación de los conflictos de intereses es un problema constante con los artículos de opinión de STAT, como lo resaltamos el verano pasado.

En segundo lugar, y relacionado con este tema, los cambios propuestos por la FDA probablemente aportarán un beneficio financiero importante a los fabricantes de medicamentos. En efecto, ya no tendrán que demostrar que sus medicamentos realmente funcionan, señaló Vinay Prasad, MD, oncólogo de la Universidad de Ciencias y Salud de Oregón, que también investiga políticas generales de salud, medicina basada en la evidencia y reverses médicos.

Este cambio podría convertirse en "una decisión catastróficamente absurda", dijo. "Significa que teóricamente podrías estar tratando a personas saludables durante años sin ninguna evidencia de que algo mejor".

La psiquiatra geriátrica Susan Molchan, MD, fue menos crítica de la guía de la FDA, afirmó que parecía haber sido cuidadosamente redactada, y que incluía advertencias, como exigir que los fabricantes den seguimiento a los pacientes tras la comercialización del medicamento para demostrar que funciona y hace algo más que simplemente afectar a los biomarcadores.

Sin embargo, lo que le preocupaba es la creciente renuencia de la agencia para asegurarse de que se realiza ese seguimiento.

"Se sabe que las empresas no suelen completar los estudios de seguimiento que se requieren para mostrar la eficacia post-comercialización de sus productos", dijo Molchan, ex investigador clínico de los Institutos Nacionales de Salud. "Y la cada vez más inútil FDA [es] también cada vez más laxa en asegurarse de que los completen, dejando en el mercado medicamentos sin valor y peligrosos".

También le preocupaba la insistencia de Fillit en atribuir la culpa del fracaso de tantos medicamentos para la enfermedad de Alzheimer a los estándares de la FDA.

"Que Fillit culpe los criterios de aprobación de la FDA como 'factor que contribuye a la alta tasa de fracaso en los ensayos de Alzheimer podría entenderse como un truco de la compañía farmacéutica, para decirlo de una manera que sea agradable", dijo en un correo electrónico.

¿Qué hay de la enfermedad más avanzada?

El interés de la FDA en los biomarcadores se aplica principalmente al desarrollo de medicamentos para personas en "etapa 1 de Alzheimer", que es cuando la enfermedad es casi indetectable para el paciente y los proveedores de atención médica, pero, al menos en teoría, detectable con biomarcadores. (Como incluso la FDA admite, en el párrafo final de la guía, "actualmente, no hay consenso en cuanto a los biomarcadores específicos que son apropiados para interpretar los hallazgos clínicos en los ensayos de la enfermedad temprana de alzheimer").

Para los pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapa 2, que es detectable en las pruebas cognitivas, pero a menudo imperceptible para los seres queridos, la guía de la FDA también incluye cambios. Se pondría menos énfasis en asegurar que los medicamentos mejoran el deterioro funcional, como completar las tareas diarias. En cambio, los fabricantes de fármacos solo tendrían que mostrar mejoras en la cognición, que generalmente se mide a través de una prueba estandarizada.

Eso no es necesariamente una victoria para los pacientes, dijo Prasad.

"Mejorar tu habilidad para resolver un rompecabezas complejo que puede no tener nada que ver con la vida real no beneficia a las personas", dijo.

Al igual que con la investigación de las primeras etapas, la FDA parece indicar que los fabricantes de medicamentos necesitarían seguir el progreso de los pacientes en etapa 2 para ver si, finalmente, el enfoque en la cognición hace algo por detener la enfermedad a largo plazo.

"Eso es medible, y estoy de acuerdo, razonable", dijo Molchan. "También tomaría, de manera optimista, 5 años, pero los ensayos duran 5 años. Cuanto mayor sea el tamaño del efecto del medicamento, más obvio será y se detectará antes".

Roy Poses, MD, profesor clínico de medicina en la Universidad de Brown, estuvo de acuerdo.

"Un ensayo de prevención bien hecho tiene que durar el tiempo suficiente para detectar si la enfermedad avanza más lentamente, en términos cognitivos o funcionales, entre los pacientes tratados que entre los no tratados", dijo por correo electrónico. "Por supuesto, hacer este ensayo sería más difícil y más costoso que simplemente hacer un ensayo que usara resultados intermedios (surrogate)".

Molchan también señaló una realidad que el artículo de opinión de STAT no mencionó: centrarse únicamente en encontrar un fármaco de gran éxito puede ser contraproducente, y por lo tanto, abordar las "intervenciones no farmacológicas también es importante", como se analiza en este *New England Journal of Medicine* (bajo perspectiva: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1311405>)

"De hecho, los estudios poblacionales han demostrado convincentemente que la gran mayoría de los casos de demencia, especialmente aquellos que ocurren muy tarde en la vida, tienden

a involucrar una mezcla de enfermedad de Alzheimer, enfermedad vascular y otros factores degenerativos. La investigación sobre la prevención de las demencias al final de la vida debería explorar formas de reducir los factores de riesgo tanto a nivel social como personal".

'Debería haber sido revelado al lector'

Quizás no deba sorprender que las desventajas de diluir los estándares para estos medicamentos no aparecieran en el artículo de opinión de STAT. Después de todo, el autor trabaja para una fundación de investigación de medicamentos que recibe donaciones de varias compañías farmacéuticas, y él mismo ha recibido pagos directos de varias compañías que desarrollan medicamentos para la enfermedad de Alzheimer.

Fillit le dijo a HealthNewsReview.org que no reveló estas relaciones a STAT porque la publicación solicita "divulgaciones sobre organizaciones a las que se hace referencia en el artículo o que se benefician de la publicación de este artículo".

"La primera parte del artículo de opinión no incluía referencias a compañías farmacéuticas o programas de medicamentos específicos", dijo. "Fue una opinión sobre una nueva guía de la FDA, particularmente porque tiene un impacto en el desarrollo de nuevos medicamentos para las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer y en el papel de los biomarcadores".

Paul Thacker, quien ayudó a redactar el Physician Payments Sunshine Act cuando trabajaba en el Comité Senatorial de Finanzas para el Senador Chuck Grassley (R-Iowa), calificó esto como una "forma de hacerse el tonto".

"Obviamente, cambiar los estándares para la aprobación de medicamentos tendrá un impacto en la aprobación de cualquier medicamento. Parece simple y obvio", dijo Thacker, que ahora es un periodista que hace investigación.

Es por eso que es tan importante que STAT examine cuidadosamente a sus autores y revele conflictos de intereses. Agregar las conexiones de Fillit con la industria, que se pueden obtener en segundos en la base de datos Open Payments, ayuda a los lectores a valorar la información.

"Dados sus conflictos de intereses no revelados y los conflictos institucionales de intereses no revelados de la fundación que dirige, hay preocupación por si podría simpatizar excesivamente con los intereses financieros de la industria, y eso podría haber influido de alguna manera en su entusiasmo con las variables intermedias [como biomarcadores]", dijo Poses.

La empresa de noticias STAT ofrece un modelo de cómo los periodistas pueden identificar de manera proactiva los conflictos de intereses (<https://www.statnews.com/2017/01/17/patient-advocacy-groups-donors/>) y proporcionar este contexto crítico a los lectores. A principios de esta semana, de hecho, los contribuyentes de STAT informaron sobre un estudio que detalla millones de dólares en pagos no divulgados a los autores de un popular texto para estudiantes de medicina [traducido también por Salud y Fármacos para este número].

Y, sin embargo, la sección de comentarios Primera Opinión (First Opinion) no aplica reiteradamente tal escrutinio a los

artículos que se escriben bajo la pancarta de STAT. Thacker, que ha escrito para First Opinion, dijo que el acuerdo con el autor que tiene STAT es uno de los mejores que haya visto y elogia la publicación por tratar de mejorar. "Pero mientras lo intentan, siguen cometiendo errores", dijo.

"No creo que este caso sea tan horrible como algunos de los otros, pero sigue siendo problemático", dijo Charles Seife, profesor de periodismo de la Universidad de Nueva York, en un correo electrónico. "Todo se reduce esencialmente a influencias financieras ocultas en lo que escribe una persona... En este caso, STAT llegó a cubrir parte del camino. Revelar que Fillet tenía un peso importante detrás de una organización que apoya la investigación del Alzheimer da una idea de los posibles problemas.

"Pero el hecho de que Fillet recibía dinero de una serie de compañías farmacéuticas cuya investigación en Alzheimer supuestamente había sido perjudicada por estas regulaciones de la FDA, bueno, esa es una vía de influencia mucho más directa. Debería haber sido revelada al lector".

Hasta que STAT actualizara el artículo cuatro días después de su publicación, no hubo tal divulgación. Esto significa que los lectores podrían haber salido pensando que estos cambios propuestos por la FDA deben ocurrir, que representan un avance, al menos desde la mentalidad de un médico preocupado que sabe mucho sobre estas cosas.

Pero, ¿es un avance para los pacientes o para los accionistas? Como hemos visto una y otra vez, a menudo es para los últimos.

Diecisiete investigadores de Johns Hopkins renuncian del consejo editorial de la revista Nature en protesta (17 Johns Hopkins researchers resign in protest from ed board at Nature journal)

Retraction Watch, 7 de noviembre de 2017

<http://retractionwatch.com/2017/11/07/17-johns-hopkins-researchers-resign-protest-ed-board-nature-journal/>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de una docena de miembros del comité editorial de Scientific Reports han renunciado después de que la revista decidiera no retirar un artículo de 2016 que según un investigador plagió su trabajo.

Esta mañana, 19 personas, en su mayoría investigadores de Johns Hopkins, habían abandonado el comité, según el investigador de Hopkins, Steven Salzberg. Salzberg organizó la respuesta después de enterarse del problema a través de su colega Michael Beer, quien acusó al autor del artículo de 2016 de plagio.

El lunes por la mañana, Richard White, el editor de la revista (publicada por Springer Nature), envió un correo electrónico a Salzberg y a los investigadores que habían amenazado con renunciar si el documento no se retiraba, diciendo:

Teniendo en cuenta sus preocupaciones, hemos revisado con nuestro Jefe de Política Editorial y el Grupo de Integridad de la Investigación en Nature Research esta evaluación y hemos

analizado los problemas planteados, pero no creemos que su retirada esté justificada.

Creemos que el artículo hace una contribución original, ya que toma la metodología existente y la aplica a una nueva pregunta o problema, en este caso aplicando el algoritmo desarrollado por Michael Beer para la recombinación. El documento original fue revisado por expertos en el campo que entendieron y estuvieron de acuerdo en que el documento era una nueva aplicación de la metodología previamente reportada por Beer y, por lo tanto, un avance científico incremental que justifica su publicación. El trabajo de Beer (incluyendo el artículo en PLOS Computational Biology) fue citado y discutido varias veces en el documento original en el contexto apropiado.

No sorprende que vayan surgiendo renuncias. El profesor Ted Dawson de Hopkins nos dijo: Renuncié tan pronto como supe que Scientific Reports eligió no retirar el artículo.

Parece que Scientific Reports tiene una política de publicación única: "Si te atrapan plagiando el trabajo de otra persona en Scientific Reports, todo lo que tienes que hacer es disculparte y publicar una corrección". No creo que la comunidad debería apoyar o tolerar este comportamiento."

"Muy decepcionado"

Según Beer, grandes porciones del artículo de 2016 simplemente parafraseaban su trabajo y replanteaban las mismas ecuaciones que subyacen a su algoritmo, que había sido previamente publicado, y se había diseñado para identificar mejor las secuencias reguladoras del ADN. El documento de 2016, realizado por investigadores del campus de Shenzhen del Instituto de Tecnología de Harbin en China, utilizó la técnica para identificar puntos de recombinación en el ADN; el de Beer se llamaba gkm-SVM y el grupo de China lo llamó SVM-gkm. Aunque el artículo hace referencia al trabajo de Beer, él nos dijo que la redacción del resumen afirmaba más fuertemente la novedad.

En su correo electrónico, White explica que la revista corrigió el documento a fines del año pasado, y agregó un reconocimiento al trabajo de Beer:

Cuando se discutió esta preocupación por primera vez después de la publicación, hicimos una reevaluación del artículo y consultamos a los revisores y concluimos que las afirmaciones que hacía el artículo sobre la contribución al desarrollo de algoritmos, especialmente en el resumen original, no estaban justificadas y debían corregirse. El documento original indicaba que el software había sido publicado previamente (citando el artículo en PLOS Computational Biology y proporcionando un enlace al software en la sección 'Estructura del árbol' de los Métodos). Pero después de nuestra evaluación y discusión, llegamos a la conclusión de que el artículo debería haber sido más claro en explicar que la metodología existente se aplica a una nueva pregunta biológica, citando en el resumen apropiadamente a Beer como la fuente original del algoritmo. Las ecuaciones 2-6 se usaron sin las referencias apropiadas, y esto también se trató en el corrigendum,

con citas añadidas a las ecuaciones 2-6 al artículo de PLOS Computational Biology.

Por lo tanto, consideramos que el corrigendum corrige de manera adecuada la historia del artículo, asegura que describe con precisión la contribución del artículo, y cita y otorga el merecido crédito el trabajo previo.

Pero esta decisión no resolvió el problema. A fines del año pasado, uno de los colegas de Beer en Johns Hopkins, Aravinda Chakravarti, renunció al comité editorial de la revista y dijo que la respuesta de la revista había influido en su decisión. Cuando cubrimos el caso a principios de este año, Chakravarti nos dijo: "Estaba profundamente decepcionado con la forma en que SR manejó este artículo y me desconcierta que insistan en publicarlo".

Después de que nosotros publicáramos la decisión de la revista de corregir, no de retirar el artículo (<https://retractionwatch.com/2017/10/10/board-member-resigns-journal-handling-paper-accused-plagiarism/>), Beer reenvió nuestro artículo a algunos colegas de Hopkins, incluyendo a Salzberg. Salzberg no está en el comité de *Scientific Reports*, pero decidió revisar la lista de miembros y contactar a cada uno de los que estaba en Hopkins. Terminó enviando una carta con 21 nombres a la revista, todos estaban dispuestos a renunciar si no se retiraba el artículo. (Su carta a la revista también incluyó una comparación paralela entre el documento de 2016 y el trabajo que supuestamente plagió). Desde entonces, los investigadores de otras instituciones también han firmado.

Ayer, después de leer el correo electrónico de White por el que la revista no planeaba retirar el artículo, Salzberg respondió, citando a Beer y otros firmantes de la carta:

Estamos muy decepcionados con esta decisión. Usted ha decidido recompensar el plagio permitiendo a los autores hacer algunas revisiones menores, y mantener su trabajo en la literatura. Cuando un estudiante comete un plagio, no le damos la oportunidad de revisarlo y volver a presentarlo: le damos una calificación reprobatoria y, a veces, tomamos medidas disciplinarias incluso más fuertes, que pueden incluir la expulsión. Su revista está dando muy mal ejemplo.

También mencionaré que el artículo en cuestión no creó ningún software nuevo, sino que simplemente utilizó el software del Dr. Beer y fingió que lo habían inventado. Su respuesta no indica que sus asesores o revisores hayan entendido este acto adicional de plagio.

Mis colegas le informarán en breve sobre sus decisiones. Yo no soy miembro del comité, así que no puedo renunciar, pero ya no revisaré artículos para su revista, y alentará a otros a que tampoco lo hagan.

La mayoría de los miembros de la junta directiva renuncian en protesta por los despidos que ha hecho el nuevo editor

(*Most board members of journal resign to protest new editor, layoffs*)

Retraction Watch, 6 de febrero de 2018

<https://www.google.com/search?q=Most+board+members+of+journal+resign+to+protest+new+editor%2C+layoffs&aq=chrome..69i57j69i60.703808969j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>

Traducido por Salud y Fármacos

Casi todos los miembros del comité editorial de una revista que lleva 150 años en circulación y que versa sobre los fundamentos moleculares de la medicina y la enfermedad han renunciado a sus puestos, en protesta por los cambios que la casa editorial Springer Nature ha hecho y que "ponen en peligro el futuro y el legado académico de la revista".

En una carta del 1 de diciembre, liderada por los tres ex-editores jefes del *Journal of Molecular Medicine* (Detlev Ganten, Gregg Semenza y Thomas Sommer), más de 70 miembros del entonces comité editorial plantearon dos objeciones: el cierre de una pequeña oficina editorial y el despido de personal, y el nombramiento unilateral de un nuevo editor.

Con respecto a la decisión de cerrar la oficina en el Centro Max Delbrück de Medicina Molecular (MDC) Berlin Buch, donde ha estado desde 1995, los editores y miembros de la junta escribieron:

"El éxito de la revista se debe en gran parte a los incansables esfuerzos de los miembros del equipo editorial que han trabajado mucho más allá de lo que exige el cumplimiento del deber para garantizar una revisión por pares rigurosa y el montaje oportuno de los números de la revista. Su decisión de cerrar la oficina de MDC sin consultar a los editores es un shock para el equipo editorial, que ahora tendrá que buscar un nuevo empleo en muy poco tiempo, y también considera esta falta de consideración de Springer Nature como una señal de que no han valorado la lealtad y dedicación del equipo editorial".

Los escritores de la carta también formularon objeciones a la elección del nuevo editor de Springer para reemplazar a Ganten - Ari Waisman, del Centro Médico de la Universidad de Mainz - en lugar de la persona elegida por los editores:

"Los editores identificaron al Prof. Dr. Martin Lohse del Centro Max Delbrück de Medicina Molecular como nuevo editor jefe para sustituir al Prof. Dr. Detlev Ganten tras su jubilación. Esta elección fue una decisión consensuada de los editores actuales porque se consideró que el nuevo editor jefe continuaría con el sólido legado de trabajo interdisciplinario de la revista y con la experiencia del equipo editorial. Sin embargo, la decisión unilateral de SpringerNature de ignorar las recomendaciones de la junta editorial sin entablar ningún diálogo o discusión con el consejo editorial ha puesto en peligro el futuro y el legado académico de la revista. Todos llegamos a la decisión de que ya no podemos, en buena conciencia, continuar siendo editores o miembros del comité editorial del *Journal of Molecular Medicine* y renunciamos".

Springer dijo a *Retraction Watch* que "al revisar las necesidades generales y las perspectivas futuras de esta revista, Springer

consideró su sugerencia [la de Ganten], pero también tuvo en cuenta a otros posibles candidatos".

Waisman, quien asumió como editor el 1 de enero, es un "investigador independiente y de gran prestigio" que "ha realizado contribuciones importantes sobre los mecanismos de las enfermedades autoinmunes", dijo Springer. Waisman, según Springer, "se apoyará en el trabajo de casi 25 años del Dr. Ganten para seguir desarrollando la revista. Como paso lógico de la nueva dirección de la revista, Springer decidió reorganizar la oficina editorial en estrecha colaboración con el recién nombrado editor jefe para brindarle el mejor apoyo posible".

No está claro exactamente cuántos miembros del comité editorial han renunciado, aunque Ganten dijo que eran la mayoría de ellos. Springer dijo que aún está trabajando para "confirmar si los miembros que figuran en la carta abierta desean continuar siendo miembros del comité editorial". En base a esto, se está actualizando de forma regular la página web de la revista".

Lohse, la persona que había elegido el antiguo editor jefe para dirigir la revista, dijo a Retraction Watch: "[Dado] que Springer nunca se ha comunicado de ninguna manera con nosotros, el MDC donde se había ubicado la revista durante muchos años y los editores, yo no veo que tiene sentido que permanezca en el comité editorial. La decisión de Springer de seleccionar un nuevo editor y trasladarse a una nueva ubicación, de comunicarlo en unas pocas líneas de correo electrónico unas semanas antes de la transferencia real y de no discutirlo nunca con nadie, hizo que la gran mayoría del comité editorial renunciara. Al igual que en otras discusiones difíciles entre la comunidad científica y las casas editoriales, la pregunta subyacente es si las revistas pertenecen a las casas editoriales o a los científicos que las hacen funcionar y, con suerte, prosperar".

Uno de los miembros del comité editorial que renunció dijo a Retraction Watch que lo que está en juego es "qué es lo que

constituye una revista académica". Jalees Rehman, de la Universidad de Illinois-Chicago, escribió: "La decisión de SpringerNature de ignorarnos a todos al tomar su decisión sobre el futuro de la dirección editorial y evitar que los autores o revisores o editores voten indica claramente que no nos ven como alguien que tiene voz, aunque representemos su tradición intelectual y pongamos tanto empeño en mantener su calidad sin ninguna compensación material. Como editores / revisores, siempre pensamos en la satisfacción profesional de mantener los estándares académicos de una revista como nuestra mayor recompensa y esto también debería incluir la participación en decisiones clave sobre el futuro editorial de una revista".

Hemos visto cómo los comités editoriales renuncian en masa por varias razones: otra revista publicada por SpringerNature perdió más de una docena de miembros recientemente cuando la revista se negó a retirar un artículo acusado de plagio, y una revista de salud pública perdió todo su directorio cuando el editor (Taylor y Francis) contrató a un nuevo editor con vínculos con la industria.

Actualización, 2100 UTC, 16/02/17: Springer Nature dice a Retraction Watch (este comentario nos fue enviado el 7 de febrero, pero los problemas técnicos con nuestro sitio nos impidieron publicarlo hasta ahora): "Springer brindó apoyo financiero a Max Delbrück Center (MDC) anualmente para administrar el Journal of Molecular Medicine. El profesor Ganten usó estos fondos para contratar a dos empleados de redacción a tiempo parcial. El profesor Ganten anunció su retiro a Springer en junio de 2017 y estaba completamente consciente de que Springer estaba explorando todas las opciones con respecto a su sucesor. Por lo tanto, nos sorprendió mucho leer en su carta abierta que el personal editorial de MDC solo recibió un aviso con poca antelación. El MDC sabía muy bien antes de finales de 2017 que era probable que el soporte para la oficina editorial cesara a fines de ese año".

Conducta de la Industria

Las empresas farmacéuticas deben dejar de aprovecharse de la investigación financiada con fondos públicos

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

Jason Cone

The Hill, 3 de marzo de 2018

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

Traducido por Salud y Fármacos

El Consejo de Asesores Económicos de la Casa Blanca anunció recientemente una estrategia para frenar los altos precios de los medicamentos: obligar a los países extranjeros "que se aprovechan" a pagar más y observar como bajan los precios en EE UU.

Así no es cómo funciona; los medicamentos que salvan vidas no son más caros aquí porque cuestan menos en otros lugares. Su precio está fuera del alcance en todas partes porque las empresas

farmacéuticas están cobrando precios exorbitantes simplemente porque pueden, y el gobierno de EE UU se los permite.

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

El informe de la Casa Blanca sugiere que el costo actualizado de desarrollar un nuevo medicamento se estima en US\$2.600 millones, a pesar de que están basando esta cifra en un estudio único, no transparente, respaldado por la industria farmacéutica con una metodología problemática.

http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_c_ost_study

En realidad, las empresas reciben un apoyo financiero considerable del gobierno que proviene de fondos públicos. Un estudio reciente descubrió que los 210 medicamentos aprobados

en EE UU entre 2010 y 2016 se beneficiaron, directa o indirectamente, de investigación financiada con fondos públicos <http://www.pnas.org/content/early/2018/02/06/1715368115>

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

En Médicos Sin Fronteras (MSF), somos testigos del sufrimiento humano que los altos precios de los medicamentos y las vacunas causan en los lugares donde trabajamos y en muchos países fuera de los EE UU, ya que obligan a racionar o negar el acceso a medicamentos y vacunas necesarias.

Vemos bebés en Jordania e India que no han podido recibir la vacuna contra la neumonía, una enfermedad que mata aproximadamente a un millón de niños cada año, porque los gobiernos no pueden pagar los precios que las compañías exigen.

Sabemos de médicos en países como EE UU e Italia que tienen que elegir a los pacientes y racionar los medicamentos contra la hepatitis C, administrándolo solo a los más enfermos porque no pueden darse el lujo de tratar a todos.

Hacer que nuestros pacientes paguen más por sus medicinas, o imponer restricciones que les hagan esperar años para recibir medicamentos e innovaciones disponibles en el resto del mundo, no reducirá los precios de los medicamentos en EE UU. Hacer la vida más difícil a algunas de las personas más vulnerables del mundo no reducirá los precios de los medicamentos en EE UU.

Esta administración tiene el poder de mejorar las vidas de las personas que luchan por pagar sus facturas médicas con reformas significativas en EE UU. Hace falta un sistema de I + D que beneficie a todos. Si el gobierno se toma en serio la tarea de reducir los precios de los medicamentos, lo primero que debe hacer es que cuando se usan fondos públicos para desarrollar nuevos medicamentos se pongan condiciones para que estos productos sean económicamente accesibles a la toda la población.

Si el público financia la investigación que contribuye al desarrollo de un determinado medicamento, el gobierno debe poner límites a lo que las compañías cobren a los consumidores. El que los contribuyentes financien un nuevo medicamento que cuando se comercialice la gente no pueda adquirirlo es inaceptable.

La investigación inicial de Gleevec (imatinib) contra el cáncer, uno de los medicamentos más vendidos de la compañía farmacéutica suiza Novartis, que verdaderamente cambia la vida de las personas con leucemia, fue financiado primordialmente por los contribuyentes de EE UU a través de subvenciones de los National Institutes of Health y la Sociedad de Leucemia (<https://www.keionline.org/22170>).

Este medicamento, que debe consumirse a diario, marca la diferencia entre la vida y la muerte para muchas personas, pero en EE UU solo si pueden pagar US\$97 por píldora para la versión de marca o US\$49 para el genérico

<https://www.drugs.com/price-guide/imatinib#oral-tablet-100-mg>. Además, la industria farmacéutica se atribuye todo el mérito del desarrollo de la innovadora terapia de células T con receptor del antígeno quimérico (CAR T) que altera genes, una terapia que puede costar a los pacientes US\$475,000, a pesar de que los primeros dos tratamientos CAR T para el mieloma múltiple surgieron de la investigación financiada por los NIH <https://www.keionline.org/wp-content/uploads/2018/02/Celgene-Juno-KEI-FTC16Feb2018.pdf>.

El gobierno de EE UU también debería establecer mejores incentivos para garantizar el desarrollo de productos críticos para la salud pública. Por ejemplo, las infecciones resistentes a los medicamentos matan a 23.000 <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> personas anualmente en EE UU y 700.000 personas a nivel mundial https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf, pero han pasado más de 30 años desde que se introdujo una nueva clase de antibióticos.

Dado que los antibióticos se administran con moderación y por períodos cortos de tiempo, las compañías tienen poco interés en desarrollarlos a pesar de que existe una necesidad inmensa.

Es hora de que EE UU deje de enfrentar a los pacientes unos con otros y tome en serio el desarrollo de la innovación real y la reducción de los precios de los medicamentos para todos los ciudadanos. Este gobierno debería comenzar poniendo fin a las empresas farmacéuticas que se aprovechan de la investigación financiada con fondos públicos.

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

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

Selina Mckee

PharmaTimes, 13 de diciembre de 2017

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

Traducido por Salud y Fármacos

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

Según la división de vigilancia de la Asociación, la Autoridad del Código de Prácticas con Medicamentos Recetados (Prescription Medicines Code of Practice Authority PMCPA), todas esas empresas han desacreditado y reducido la confianza en la industria farmacéutica.

Sunovion recibió una reprimenda después de que durante una reunión regional uno de sus gerentes alentara al personal de ventas a sugerir a los clientes que podría haber consecuencias legales si no consideraban a Latuda (lurasidona) como una parte de la revisión del tratamiento de pacientes.

Como tal, la empresa fue declarada en violación de la Cláusula 15.2 - no mantener un alto estándar de conducta ética entre los que trabajan en la comunidad, y la Cláusula 15.9 – recomendar verbalmente conductas que probablemente llevarían a una violación del código.

Por producir materiales de capacitación e información para los representantes que sugerían el uso sin licencia del anticoagulante Xarelto (rivaroxaban), se concluyó que **Bayer** había infringido las siguientes cláusulas del Código: Cláusula 2, desacreditando y reduciendo la confianza en la industria farmacéutica; Cláusula 9.1, no mantener altos estándares; y la Cláusula 15.9, producir material informativo para los representantes aboguen comportamientos que probablemente conduzcan a una violación del Código.

Astellas UK no incluyó la información para prescribir Vesicare (solifenacin) y Prograf (tacrolimus) en una gran cantidad de materiales promocionales durante un largo período de tiempo. También admitió no haber actuado de inmediato al descubrirse el problema.

En consecuencia, el PMCPA dictaminó que la compañía había desacreditado y reducido la confianza en la industria farmacéutica (Cláusula 2), al proporcionar información incompleta para la prescripción (Cláusula 4.1), y al no mantener estándares elevados (Cláusula 9.1).

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

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

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

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

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

Los tomates podridos y la fruta que madura, FierceBiotech 2017 (*FierceBiotech's rotten tomatoes and ripening fruit 2017*)

Ben Adams

FierceBiotech, 6 de marzo de 2018

<https://www.fiercebiotech.com/special-report/fiercebiotech-s-rotten-tomatoes-and-ripening-fruit-2017>

Editado, resumido y traducido por Salud y Fármacos

Hace un año, FierceBiotech comenzó un nuevo segmento llamado tomates podridos, una sección especial diseñada para analizar los últimos 12 meses y denunciar la fruta podrida en la industria biofarmacéutica. La idea era destacar a las empresas que no han cumplido con las duras exigencias éticas y científicas de esta industria.

Este año estamos de nuevo haciendo lo mismo, con un giro: también estamos informando sobre la fruta que se ha recuperado y va madurando de nuevo, es decir, las compañías que encabezaron la lista de tomates podridos en 2016, pero que en 2017 regresaron con olor a rosas. Estamos dispuestos a alabar, así como a denigrar, y eso es exactamente lo que hemos hecho con dos de los ganadores del año pasado.

De hecho, el año pasado hubo pocos tomates podridos, al menos con respecto a 2016. Tendremos que esperar un poco más para ver si 2016 fue simplemente un año particularmente malo, pero ya hemos identificado los primeros contendientes para 2018. (Nos vemos el próximo año, Axovant).

Podría aparentar que simplemente nos burlamos de las empresas que sufren, pero "innovar o morir" tiene un significado literal en esta industria: este año, en el lado podrido, tenemos una gran compañía farmacéutica que vendió una vacuna para niños que podría, según los informes, haber empeorado su enfermedad; un medicamento fallido contra el Alzheimer pero que no se da por vencido, a pesar de tener un mecanismo de acción muy extraño; una biotecnológica que tuvo muchos problemas durante los ensayos clínicos, recortó personal, luego perdió al presidente de su comité de dirección y al presidente y CEO de la compañía; ejecutivos de empresas de biotecnología que mintieron sobre cuánto dinero ganaba su compañía; y al fundador de una importante firma de inversionistas de riesgo en ciencias de la vida que supuestamente acosaba sexualmente a las empleadas, particularmente a las asistentes ejecutivas.

Pero hemos visto una transformación importante en dos de los tomates podridos del año pasado: una que regresó desde el borde del precipicio sigue luchando, y otra que movilizó a su equipo de fusiones y adquisiciones y abrió sus arcas para llegar a un acuerdo que se había estado esperando desde hace mucho tiempo.

Todas estas cosas importan a los pacientes, al sistema de salud, a los inversionistas y al personal de estas empresas. Siendo alguien que perdió a dos familiares el año pasado, uno por cáncer y otro por Alzheimer, es un doloroso recordatorio de que necesitamos buenas compañías de biotecnología, honestas y trabajadoras que innoven, para que los pacientes no tengan que morir antes de tiempo.

Espero que disfrutes de la lista de este año; si tiene algún comentario, contendientes que olvidé (podridos o maduros) o entradas anticipadas para 2018, envíeme un mensaje. - Ben Adams badams@questex.com

Lista de FierceBiotech de tomates podridos y frutos que maduran de 2017: Accera Pharmaceuticals, Gilead (fruta que madura), Juno Therapeutics (fruta que madura), Oncomed, Osiris Therapeutics, Sanofi [Nota de los editores de Salud y Fármacos:

el caso de Sanofi se presentara en el próximo número del Boletín Fármacos porque hay información adicional importante que se ha publicado después de esta noticia].

Accera

Accera Pharmaceuticals se define a sí misma como "una nueva esperanza para el Alzheimer", refiriéndose a la urgente necesidad de utilizar estrategias que van más allá de los objetivos tradicionales para la enfermedad. Por lo tanto, en lugar de atacar las placas de amiloides o los ovillos tau en el cerebro, Accera apunta a la ralentización en el metabolismo de la glucosa en el cerebro que se relaciona con el Alzheimer.

¿Su arma? Aceite de coco.

Bueno, más precisamente, su candidato principal, AC-1204, es una forma de triglicérido caprílico, una grasa hecha de aceite de coco y glicéridos.

El aceite de coco es el último "súper alimento" que se dice que aporta beneficios para la salud, como la reducción del colesterol, pero hay una escasez de investigaciones revisadas por pares para respaldar estas afirmaciones, incluyendo, como dice Accera, su utilidad en el tratamiento del Alzheimer.

La tesis de la compañía es que debido a que el cerebro del Alzheimer va perdiendo la capacidad para derivar energía de la glucosa, proporcionar una fuente alternativa de energía debería estimularlo. El candidato, AC-1204, está diseñado para que el hígado lo convierta en cetonas y luego viaje al cerebro para proporcionar energía. Allí, "puede ayudar a restaurar" el metabolismo neuronal y así mejorar la cognición, dice la compañía.

En un ensayo de fase 2b de doble ciego controlado con placebo de 90 días, el tratamiento con AC-1204 mejoró los puntajes de las pruebas cognitivas en personas que no tenían el gen APOE4, que está relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar Alzheimer.

Animada por estos datos, Accera llevó al candidato a la fase 3, donde fracasó. Más de 400 pacientes fueron tratados diariamente con AC-1204 o placebo, pero a las 26 semanas el brazo de tratamiento no mostró diferencias.

La compañía se negó a abandonar su programa, atribuyendo el fracaso a un cambio en la formulación del fármaco entre la fase 2 y la fase 3, y anunció la noticia como algo positivo: "Estamos complacidos de que el análisis de los datos haya respaldado la hipótesis de tratamiento y aportado información valiosa para el futuro desarrollo del programa", dijo Michael Gold, MD, asesor médico senior de Accera.

En ese momento, Accera dijo que confiaba en que la respuesta fuera una nueva formulación, y que está finalizando su estrategia de desarrollo clínico y el próximo paso sería ponerse en contacto con la FDA.

Sin embargo, esta no será la primera negociación de Accera con la FDA. La compañía surgió como una empresa de alimentos médicos, comercializando Axona, un licuado en polvo para personas con Alzheimer.

En 2013, la FDA golpeó a Accera con una carta de advertencia que decía que había etiquetado erróneamente a Axona como alimento médico en su sitio web y en otros lugares, ya que "las personas con enfermedad de Alzheimer leve a moderada no tienen requisitos nutricionales especiales o necesidades nutricionales únicas". Axona debería ser regulado y comercializado como un medicamento, y ordenó una respuesta explicando en detalle cómo la compañía planeaba abordar sus violaciones.

Parece que Axona todavía está en el mercado, con algunos ajustes de lenguaje en su sitio web. Pero un año y medio después de la advertencia de la FDA, en 2015, Accera emitió un comunicado de prensa diciendo que "pasaría" de producir alimentos médicos a fabricar productos farmacéuticos con la esperanza de crear un medicamento de primera clase para tratar el Alzheimer.

Lo que pone a Accera en la lista de tomates podridos es anunciar el fracaso de su estudio de fase 3 como positivo, e insistir a pesar de tener evidencia de que su medicamento no funciona. La compañía ha recaudado más de US\$150 millones de compañías como Nestlé, que podrían utilizarse mejor en otro tipo de investigación prometedor y de alto riesgo para el Alzheimer, pero que no hayan sido rotundamente desacreditados.

La compañía también está atrayendo a Theranos, que estuvo en esta lista el año pasado y trató de apuntalar su imagen cambiando por completo al consejo asesor científico. Dos meses después de que el estudio de fase 3 fracasara, Accera intentó rescatar su erosionada reputación al nombrar a una veterana de la neurociencia, Judith Walker, M.D., como su médico jefe oficial.

Walker, quien ha trabajado en QuintilesIMS, Teva y Merck Serono, tiene mucho trabajo: se le ha encomendado la tarea de guiar a AC-1204 a la etapa final de desarrollo. Aún no se sabe si tendrá éxito donde hasta ahora Accera no lo ha tenido, pero apostará su carrera en ello: "Accera tiene uno de los pocos medicamentos en desarrollo avanzado para la enfermedad de Alzheimer que aborda un objetivo diferenciado y bien validado. Estoy encantada de unirme a Accera en este momento tan emocionante del programa." - Amirah Al Idrus

Fruta que madura: Gilead

¡Gilead llegó a un acuerdo! Gilead hizo un trato. Y después de muchos, muchos meses y años de inversores y analistas quejándose de que Gilead necesitaba movilizar a su equipo de fusiones y adquisiciones (M & A) y repetir la hazaña de su impresionante acuerdo con Pharmasset, finalmente abrió su chequera.

Y hubo bastantes ceros: casi US\$12.000 millones para Kite Pharma, una importante biotecnológica de CAR-T, que en ese momento estaba enfrentándose con el gigante Novartis para lanzar una nueva forma de abordar los cánceres hematológicos.

Este fue de alguna manera un acuerdo bastante "seguro"; US\$12.000 millones es de tamaño mediano, y pocos meses después de que Gilead firmara los papeles, Kite (ahora Gilead) obtuvo la aprobación de la FDA para el medicamento CAR-T, el segundo en el mercado, en forma de Yescarta (axicabtagene

ciloleucel). La terapia celular obtuvo la aprobación para tratar a los adultos con linfoma recidivante o refractario de células B grandes, incluyendo el linfoma no Hodgkin agresivo, que han fallado en dos o más tratamientos tradicionales.

Cuando Gilead fue clasificado como "ganador" entre los tomates podridos el año pasado, dijimos que debería llegar a un acuerdo no solo para apaciguar a los inversores / analistas, sino también para ayudar a apuntalar su línea de cáncer que era bastante débil; no había mejor manera de hacerlo que con la última tecnología contra el cáncer de última generación en forma de esta compleja terapia celular.

Y bueno, la idea resultó tan popular que Celgene, en enero, hizo lo mismo con la biotecnológica rival de Kite, Juno, que tiene su propia terapia CAR-T un poco más adelantada (pero también con un poco más de historia) - con un acuerdo por US\$9.000 millones.

Hay advertencias para Gilead: el precio es enorme; los datos de prueba han incluido a relativamente pocos pacientes; la fabricación no es fácil; los problemas de seguridad siguen siendo una preocupación; y, como con cualquier terapia nueva, habrá que ver cómo trabaja a largo plazo para establecer qué tan bien funciona el tratamiento en el mundo real. Pero Gilead hizo una apuesta muy buena, especialmente si en la próxima década CAR-T se convierte en la elección de los oncólogos para la mayoría de los cánceres de sangre.

Yescarta puede ser muy útil para muchas indicaciones relacionadas con problemas de la sangre, pero es probable que la ruptura de los tumores sólidos sea mucho más difícil.

En 2011, Gilead pagó una cantidad similar por una nueva forma de tratar la hepatitis C, y eso dio buenos resultados a corto y medio plazo; si acaso, lo hizo demasiado bien, ya que ganó decenas de miles de millones en los primeros años, luego perdió ventas porque las altas tasas de curación redujeron la cantidad de pacientes que necesitan tratamiento. Los analistas de Jefferies hicieron una profunda inmersión en la demanda CAR-T de Gilead en enero, y preguntaron: "¿Cuál es la demanda actual de los pacientes y cuánto hay que esperar para recibir tratamiento?"

"Nuestro análisis inicial sugiere que la 'demanda' de pacientes para Yescarta es alta, y los médicos tienen colas de pacientes que podrían recibir tratamiento. Ahora hay 22 centros certificados por Gilead para administrar Yescarta, y se estima que la población elegible anualmente en EE UU es de entre 7.000 y 10.000.

"Sin embargo, dados los matices de la terapia CAR-T, hay un debate sobre si el alto nivel de demanda de los pacientes realmente se está traduciendo en pacientes en tratamiento y qué cadencia es razonable para los próximos seis a 12 meses, ya que estos centros requieren mayor claridad sobre el reembolso".

Pero mientras tanto, el acuerdo con Kite ha servido para darle a Gilead el impulso que necesitaba. Sus acciones estuvieron estancadas el verano pasado, rondando alrededor de los US\$60; tras el acuerdo, en febrero se negociaba alrededor de US\$81 por acción, lo que le dio a Gilead una capitalización de mercado de US\$106.000 millones.

En general, Jefferies cree que Gilead está haciendo un cambio radical: "Gilead ha tenido dificultades desde 2015, pero creemos que lo peor generalmente se está quedando atrás", dice el analista Michael Yee.

"El tratamiento del VHC representa menos del 20% de la compañía y las expectativas de los compradores y la confianza del mercado ya son bajas", señaló Yee. "Vemos un mejor futuro: después de tres años de declive, el consenso EPS vuelve a crecer para 2020 y queremos que Gilead salga del declive y regrese al período de recuperación." - Ben Adams

Fruta que madura: Juno Therapeutics

El año pasado fuimos bastante duros con Juno Therapeutics, ganador del premio inaugural Tomates Podridos, por la muerte de un grupo de jóvenes durante los ensayos clínicos con un nuevo medicamento CAR-T, una terapia que luego fue abandonada, aunque demasiado tarde para algunos.

En la ciencia experimental, puede haber muertes, por supuesto, ya sea por la enfermedad en sí o por los medicamentos para tratarla, pero cuando ocurrió la primera ronda de muertes bajo el control de Juno, la compañía parecía culpar a otros factores por las muertes y recibió una respuesta rápida de la FDA ordenando que interrumpieran los experimentos. Unos meses más tarde, varios pacientes más murieron, y con sensación de inevitabilidad, más tarde abandonaron el medicamento.

Juno había estado en la cumbre, con Novartis y Kite Pharma, en la lucha por obtener la aprobación de su primer medicamento CAR-T, pero la biotecnológica fue duramente golpeada por esas muertes, y por la decisión de abandonar su primer medicamento innovador. Tuvo que volver a revisar los productos que había investigado para identificar a un nuevo CAR-T que funcione de forma diferente al JCAR015 ahora abandonado. Sus acciones recibieron un gran golpe, y algunos pensaron que ese podría ser su final.

Pero en 2017, Juno se convirtió en el ave fénix que surge de las llamas, sacando un nuevo medicamento, JCAR017, que ha generado nuevos datos alentadores. Juno siguió adelante, no perdió su objetivo, y en enero de 2018, su socio de larga data, Celgene, lo compró por US\$9.000 millones, con planes de obtener su primera aprobación el próximo año.

Muchas biotecnológicas podrían haberse marchitado y desaparecido después de estas muertes, después de las aprobaciones de sus rivales, y las insinuaciones sobre Juno que aparecieron en los medios. Pero Juno debe ser elogiado por su capacidad para seguir adelante, obtener esa compra y, con suerte, crear un medicamento mejor y más seguro para los pacientes con cáncer hematológico. Ben Adams

Osiris Therapeutics

Osiris es un nombre ominoso para cualquier industria, pero en biotecnología, tener al dios de los muertos como tu apodo es tal vez un poco extraño.

Pero, como con muchas deidades antiguas, Osiris también significa su opuesto: el dios de la resurrección y la fertilidad. En el caso de Osiris Therapeutics, sin embargo, después de las

hazañas del año pasado, debería haber cambiado su nombre a Plutus.

¿Por qué? Bueno, el ex CFO Philip Jacoby, así como otros tres ejecutivos, el ex CEO Lode Debrabandere, el ex vicepresidente de finanzas Gregory Law y el ex CBO Bobby Montgomery de la compañía de medicina regenerativa con sede en Maryland, fueron declarados culpables de "priorizar el crecimiento de los ingresos sobre la contabilidad legal y en el proceso inducir a error a los inversionistas [y] rutinariamente exagerar el desempeño de la compañía y emitir estados financieros fraudulentos durante casi dos años".

La Comisión Nacional del Mercado de Valores (SEC) dijo que los ejecutivos habían mentido a los auditores sobre los ingresos de la compañía, inflando el número en poco más de US\$1 millón en 2015. Esa exageración ayudó a generar confianza en sus acciones, aunque artificialmente.

La cuestión de los ingresos se centra en las ventas de su producto de matriz ósea Ovation. El producto en realidad se le había entregado a un distribuidor en consignación en vez de venderlo. También se dijo que el fraude incluía la presentación de informes inflando los precios de venta e informando ingresos por ventas antes de que se firmaran los acuerdos.

Osiris acordó el año pasado resolver los cargos, aunque sin admitir ni negar las acusaciones, y recibió una multa de US\$1,5 millones. Jacoby se declaró culpable en noviembre y se enfrentaba a la cárcel, pero en febrero se le conmutó la pena y se le impuso una multa de US\$10.000.

Jacoby podría haber estado 10 meses tras las rejas y recibido una multa de hasta US\$5 millones, pero la mala salud y una carrera de larga data parecieron ayudar al juez a ser clemente.

Cuando los tiempos eran buenos para la pequeña biotecnológica en verano de 2015, y sus números crecieron, se cotizaba a alrededor de US\$22 por acción. En noviembre del año pasado, cayó por debajo de US\$5. Desde entonces, las acciones subieron a US\$9, lo que significa que a fines de febrero la compañía tenía una capitalización de mercado de alrededor de US\$300 millones.

Julie Lutz, directora de la Oficina Regional de la SEC en Denver, lo resumió claramente en noviembre pasado: "Las culturas corporativas no pueden estar tan obsesionadas con mayores ingresos hasta el punto de utilizar trucos ilegales de contabilidad para alcanzar los números financieros que desean". - Ben Adams

Canadá. **La increíble victoria que se achica: Eli Lilly V. Canadá, éxito, reversión judicial y amenazas continuas de ISDS por la farmacéutica** (*The incredible shrinking victory: Eli Lilly V. Canada, success, judicial reversal, and continuing threats from pharmaceutical ISDS*) Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes**

Brook K. Baker y Katrina Geddes
Northeastern University School of Law, Research Paper No. 296-2017

https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3012538##

Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. **La industria farmacéutica gastó millones para acallar las quejas sobre los altos precios de los medicamentos** (*Drug industry spent millions to squelch talk about high drug prices*) Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Precios**

Jay Hancock

The Washington Post, 19 de diciembre de 2017

https://www.washingtonpost.com/national/health-science/drug-industry-spent-millions-to-squelch-talk-about-high-drug-prices/2017/12/19/8b86f66a-e4a5-11e7-927a-e72eac1e73b6_story.html

Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. **A instancias de la industria de medicamentos opiáceos, el Congreso socavó a la DEA** (*At the Behest of the Opioid Drug Industry, Congress Undermined the DEA*) Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en EE UU X Conducta industria**

Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. **Las grandes farmacéuticas saludan a cientos de ex-empleados federales en la 'Puerta Giratoria'** (*Big pharma greets hundreds of ex-federal workers at the 'Revolving Door'*) Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en EE UU** Sydney Lupkin — Kaiser Health News

Statnews, 25 de enero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Reino Unido. **Longson deja NICE y acepta un puesto de cabildeador para la industria farmacéutica en Gran Bretaña.** (*Longson trades in NICE role for position at British pharma lobby*) Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en Europa**

Eric Sagonowsky |

Fiercepharma, 26 de enero de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/longson-trades-nice-role-for-position-at-british-pharma-lobby>

Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. **Los dos grandes grupos comerciales de la industria farmacéutica establecieron un nuevo récord de gastos en cabildeo en 2017** (*The drug industry's two big trade groups set a new record for lobbying in 2017*)

Rebecca Robbins

Statnews, 23 de enero de 2018

<https://www.statnews.com/2018/01/23/drug-industrys-groups-lobbying-2017/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los dos grandes grupos que cabildean en nombre de las compañías farmacéuticas establecieron un nuevo récord de gasto colectivo en el primer año de la administración Trump.

Desembolsando una suma combinada de casi US\$35 millones para cabildear ante el gobierno federal en 2017, Biotechnology Innovation Organization y Pharmaceutical Research and Manufacturers of America elevaron sus gastos cuando las prioridades eran: la reforma fiscal que se avecinaba y el temor a una ofensiva por los precios de los medicamentos.

Sorprendentemente, sin embargo, el gasto récord se produjo a pesar de que ninguno de los dos grupos tomó una posición sobre el tema más importante en la política de salud del año: la larga y constante búsqueda republicana para derogar y reemplazar la Ley para la Atención Médica Asequible (the Affordable Care Act ACA también conocido como Obamacare).

PhRMA estuvo a punto de romper su propio récord. El grupo gastó más de US\$25 millones, aproximadamente US\$700.000 menos que en 2009, en el punto álgido del debate sobre la ACA en el primer año de la administración Obama. BIO gastó más de US\$9 millones, la mayor cantidad desde al menos 1999, los gastos trimestrales en cabildeo están disponible en línea para las dos organizaciones

<https://soprweb.senate.gov/index.cfm?event=processSearchCriteria>

Los grupos gastaron sus dólares de cabildeo en algunos de los temas que generaron grandes titulares en 2017: la nueva ley que reescribió el código tributario. La legislación sobre precios de medicamentos. Derecho a probar medicamentos no aprobados por pacientes terminales. Importación de medicamentos. Vías aceleradas para la aprobación de medicamentos. Cuestiones de política sobre incentivos para fomentar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras. Y la confirmación de Alex Azar, el candidato del presidente Trump para dirigir el Departamento de Salud y Servicios Humanos. (Sin embargo, los formularios de divulgación en los que se enumeran estas cuestiones no indican si los cabildeadores abogaron a favor o en contra de una iniciativa, o si simplemente se les pagó para monitorear).

Varios fabricantes de medicamentos, en particular Novartis y Johnson & Johnson, también aumentaron sus gastos de cabildeo en Washington. La lista que aparece a continuación incluye a los 15 principales fabricantes de medicamentos por capitalización bursátil con acciones que cotizan en las bolsas estadounidenses, y luego los re-clasificamos por cuánto gastaron en cabildeo del gobierno federal en 2017. Los cambios porcentuales en el gasto reflejan una comparación con 2016.

1. Amgen, US\$10,6 millones (8% más)
2. Pfizer, US\$10,4 millones (6% más)
3. Novartis, US\$8,6 millones (30% más)
4. Eli Lilly, US\$7,0 millones (3% más)
5. Johnson & Johnson, US\$6,8 millones (23% más)
6. Merck, \$6,2 millones (4% menos)
7. AbbVie, \$5,7 millones (22% menos)
8. Sanofi, \$4,5 millones (20% más)
9. GlaxoSmithKline, \$4,2 millones (13% más)
10. Bristol-Myers Squibb, \$3,6 millones (27% más)
11. Gilead, \$3,6 millones (2% más)
12. Novo Nordisk, \$3,2 millones (27% más)
13. Celgene, \$2,8 millones (15% más)
14. Biogen, \$2,7 millones (igual)
15. AstraZeneca, \$2,4 millones (16% menos)

La mayoría de los otros grupos de interés en Washington, sin embargo, gastaron menos en cabildeo federal en 2017 que el año anterior, a pesar de la prolongada y constante presión de los republicanos para derrocar a la ACA. Los planes de seguro médico de EE UU y Blue Cross Blue Shield Association, las dos asociaciones comerciales más grandes de seguros médicos, gastaron US\$6,5 millones y US\$8 millones en 2017, frente a los US\$7 millones y US\$8,4 millones, respectivamente, en 2016. La American Hospital Association disminuyó a US\$17,54 millones, por debajo de los US\$18,8 millones en 2016.

Los médicos, sin embargo, aumentaron sus gastos. La Asociación Médica de EE UU invirtió US\$20,92 millones en su cabildeo a nivel federal, alrededor de US\$2 millones más de lo que había gastado el año anterior.

Roche. Compañía farmacéutica otorga medicamentos gratuitos después de enfrentarse con el gobierno griego
(*Pharmaceutical company gives free access to drug after clash with Greek government*) **Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Industria y Mercado**
Sarantis Michalopoulos
Euractiv, 2 de noviembre de 2017
<http://www.euractiv.com/section/health-consumers/news/pharmaceutical-company-gives-free-access-to-drug-after-clash-with-greek-government/>
Traducido por Salud y Fármacos

Conflictos de intereses

Según un estudio, los autores del libro de texto médico más utilizado del mundo recibieron US\$11 millones de la industria farmacéutica (*Authors of world's most authoritative medical textbook received \$11 million from pharma industry: Study*)

Newslick Report, 8 de marzo de 2018

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

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores estudiaron seis de los libros de texto de medicina más influyentes para descubrir conflictos de interés de

tipo financiero que no se habían revelado, ya sea en forma de patentes y compensaciones de las compañías farmacéuticas y de productos médicos.

El nuevo estudio encontró que los autores de algunos del libro de texto de medicina más famosos del mundo no revelaron los conflictos de intereses de tipo financiero con la industria farmacéutica y las compañías de productos médicos.

Los investigadores, dirigidos por Brian Piper, neurocientífico de la Escuela de Medicina de la Commonwealth Geisinger en Scranton, Pensilvania, EE UU, analizaron seis de los libros de

texto más influyentes para determinar si los autores y editores tenían algún conflicto de interés financiero potencialmente significativo en forma de patentes o como compensación de las compañías farmacéuticas.

Se encontró que entre 2009 y 2013, los autores recibieron compensaciones de hasta US\$13,2 millones.

De hecho, los autores de los Principios de Medicina Interna de Harrison - considerados la Biblia para la educación biomédica en todo el mundo - habían recibido la mayor parte (83,9%) de ese monto compensatorio en ese período, por un monto de US\$11,07 millones.

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

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

El estudio publicado también incluye una tabla con ejemplos de los títulos de patentes que tienen los autores y la correspondencia con los títulos de los capítulos que ellos mismos han escrito. El estudio también encontró que las autoras estaban significativamente subrepresentadas entre los titulares de las patentes.

Los otros cinco libros de texto médico que se estudiaron fueron Katzung y Trevor's Basic and Clinical Pharmacology, American Osteopathic Association's Foundations of Osteopathic Medicine, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics, y Yagiela's Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.

Aunque las revistas científicas exigen que se revelen los conflictos de interés, hasta el momento no existe tal requisito para los libros de texto de medicina.

Pero es importante que se haga una revelación completa en el caso de los libros de texto biomédicos porque, como dice el estudio, "pueden influir en los proveedores de atención médica, ya que no solo se leen durante sus años de desarrollo profesional, sino que también a menudo se utilizan como material de referencia".

Además, "estos libros educativos incluyen recomendaciones de tratamientos. Además, la forma en que se define una enfermedad podría tener un impacto sustancial en la frecuencia con que es apropiado tratar", dice el estudio.

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

En declaraciones al sitio web STAT, el investigador principal, Brian Piper, dijo que los investigadores no se sorprendieron por los hallazgos, y que también había hecho esos estudios antes. En

2015, él y otros estudiaron conflictos de intereses similares en los libros de texto de farmacología.

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

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

Los obsequios de Pharma también influyen en los practicantes de enfermería y los asistentes médicos. (*Pharma gift-giving sways nurse practitioners and physician assistants, too*)

Ed Silverman

Statnews, 25 de octubre de 2017

https://www.statnews.com/pharmalot/2017/10/25/pharma-gifts-nurse-practitioners-physician-assistants/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=b7a1672f9f-

[Pharmalot&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-b7a1672f9f-149615549](https://www.statnews.com/pharmalot/2017/10/25/pharma-gifts-nurse-practitioners-physician-assistants/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=b7a1672f9f-149615549)

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio, los médicos, enfermeras practicantes y asistentes médicos que recibieron comidas, honorarios, subvenciones y otros artículos de los fabricantes de medicamentos tenían muchas más probabilidades de recetar una mayor cantidad de medicamentos por paciente que los proveedores de atención médica que no los recibieron. Y, a menudo, las recetas se escribieron para los medicamentos de marca más costosos.

El estudio analizó US\$3,9 millones en regalos y pagos hechos en 2013 a más de 1.100 prescriptores de Medicare Parte D en Washington, D.C., y descubrió que esos proveedores de atención médica prescribieron 2,3 solicitudes de reembolso más por paciente que los proveedores que no recibieron nada de las compañías farmacéuticas. Además, las recetas costaban US\$50 más por solicitud de reembolso y esta tendencia se observó especialmente en seis especialidades.

"Tenemos suficientes datos para demostrar que los regalos afectan las prácticas de prescripción y deberían prohibirse", dijo la Dra. Adriane Fugh-Berman, profesora de farmacología en la Universidad de Georgetown y una de los dos autores del estudio, quien además dirige el proyecto PharmedOut que genera cursos gratuitos de educación médica continuada sin patrocinio de la industria. También ha recibido pagos por testificar en demandas contra algunos fabricantes de medicamentos.

"Estos proveedores son el objetivo de las compañías farmacéuticas porque de ellos depende su participación en el mercado. Y eso tiene una implicación seria para la salud pública,

porque aumentar los medicamentos por paciente es peligroso", continuó. "Creo que recibir regalos crea un sentido de obligación que se traduce en una mayor prescripción de los medicamentos que produce el donante y no he visto ninguna evidencia que lo contradiga".

De hecho, varios estudios han explorado hasta qué punto los vínculos financieros entre los fabricantes de medicamentos y los médicos influyen en la prescripción. Pero este último estudio, publicado en PLOS One, es el primero en examinar las tendencias de prescripción entre asistentes médicos y enfermeras practicantes en respuesta a la generosidad de la industria, así como en todas las recetas escritas para beneficiarios de Medicare.

Fugh-Berman señaló que las enfermeras practicantes y los asistentes médicos desempeñan un papel cada vez más importante en el cuidado a la salud porque están escribiendo más prescripciones que nunca. El estudio señaló que este número se ha más que duplicado en los últimos cinco años. Y en 2015, estos proveedores de atención médica escribieron 676 millones, o 15,4%, de los 4.400 millones de recetas en EE UU. Vale la pena señalar que los fabricantes de medicamentos deben informar sobre los pagos realizados a médicos, pero no a enfermeras o asistentes médicos, a la base federal de datos OpenPayments.

Entre las enfermeras practicantes, los obsequios y los pagos se asociaron con un aumento significativo en el costo promedio de las solicitudes de reembolso de la Parte D de Medicare: US\$180 frente a US\$86. Entre los asistentes médicos, también hubo un aumento significativo en el costo promedio de dichos reclamos: US\$213 frente a US\$63. Y los obsequios a los asistentes médicos también se asociaron con una porción significativamente más alta de medicamentos de marca: el 30% frente al 17%.

Profundizando, los médicos que recibieron pequeños obsequios - menos de US\$500 anuales- se asociaron a solicitudes de reembolso más caras, US\$114 frente a US\$85, y recetaron más marcas, el 30% en comparación con casi el 26% los médicos que no recibieron regalos. Aquellos que reciben regalos de más de US\$500 al año tuvieron los costos promedio más altos por solicitud de US\$189 y recetaron más marcas, casi el 40%.

El estudio extrajo datos de 2013 de tres fuentes: el programa AccessRx de Washington, D.C., que exige que los fabricantes de medicamentos informen los costos de marketing; la base de datos OpenPayments que gestiona el Centro de Servicios de Medicare y Medicaid; y datos de uso y pago de proveedores de CMS Medicare. Fugh-Berman explicó que se eligió 2013 porque ese era el año más reciente para el que todos los datos estaban disponibles.

Los investigadores sostienen que Washington fue un laboratorio útil para examinar los datos de prescripción y marketing por su marco legal. El estudio fue financiado, de hecho, por el Departamento de Salud del Distrito de Columbia. (La otra autora es Susan Wood, profesora de política de salud en Georgetown, y ex comisionada de salud de la mujer en la FDA).

Que se haga caso a la prohibición de regalos que piden las autoras es incierto, en el mejor de los casos, a pesar de los estudios que demuestran que la generosidad de la industria influye la prescripción. Actualmente, ningún estado prohíbe tales

pagos y en 2009, el grupo comercial de la industria, PhRMA, instituyó una política voluntaria que limita los obsequios. Sin embargo, los obsequios destinados a educación o atención al paciente están permitidos si no cuestan más de US\$100.

Como señalamos anteriormente, los prescriptores que recibieron obsequios escribieron un promedio de dos prescripciones más por paciente, en comparación con aquellos que no recibieron obsequios. Los investigadores reconocieron que la discrepancia podría deberse a que "los destinatarios de obsequios tratan a una población más enferma que requiere más medicamentos ... y también es posible que los prescriptores que evitan los obsequios de la industria sean prescriptores innatamente más conservadores". Pero dudaron de ambas posibilidades.

Los pediatras, por cierto, fueron el único grupo de médicos de atención primaria en que los regalos parecían no asociarse con un mayor costo de las solicitudes de reembolso ni con una mayor prescripción de marcas.

Alemania. Los médicos reciben con entusiasmo el dinero de las grandes farmacéuticas (*Doctors eagerly welcome big pharma's money*)

Markus Grill, Stefan Wehrmeyer, Christina Elmer
Correctiv, 15 de diciembre de 2016

<https://correctiv.org/en/investigations/euro-doctors/articles/2016/12/15/embracing-millionsbe-embraced/>
Traducido por Salud y Fármacos

Históricamente, las compañías farmacéuticas han sido generosas con los médicos: pagan sus contratos, les invitan a congresos, pagan por sus habitaciones de hotel y los recompensan por el control de medicamentos. El año pasado, solo en Alemania, un total de €575 millones de las compañías farmacéuticas pasaron a manos de más de 71.000 médicos y expertos médicos. Pero solo 20.000 de estos médicos están dispuestos a revelar su nombre y la cantidad de dinero que han aceptado.

Este es el enlace directo a la base de datos:

<https://correctiv.org/en/investigations/euro-doctors/database/>

Sin precedentes: a fines de junio, 54 compañías farmacéuticas dieron a conocer la cantidad de dinero que distribuyeron a médicos en Alemania. Las compañías farmacéuticas distribuyeron €575 millones a más de 71.000 médicos, expertos e instituciones médicas. Apenas un tercio de estos médicos estaban dispuestos a poner sus nombres junto con estos números. Pero una colaboración conjunta con CORRECTIV y Spiegel Online ha publicado la primera base de datos, que incluye los nombres de 20.489 médicos y la cantidad de dinero que recibieron de la industria farmacéutica en el último año. Cualquier usuario de Internet puede buscar en esta base de datos a los médicos por nombre, ciudad y código postal.

¿Quiénes son los doctores ubicados en la parte superior de la lista? Primero está el Dr. Hans Christoph Diener de Essen, que el año pasado recibió más de €200.000 por conferencias, consultas, capacitaciones y otros gastos diversos. Luego el Dr. Juergen Rockstroh de Bonn con €148.000, seguido por el Dr. Albrecht Nauck, un endocrinólogo especializado en diabetes con €128.000

y otro endocrinólogo, el Dr. Thomas Forst de Mainz con €100.000.

Aunque estos cuatro médicos se encuentran en la parte superior, no necesariamente significa que se embolsaron la mayor cantidad de dinero que pagó la industria en Alemania. Son simplemente los que han "ganado más" entre los médicos que han permitido que se publiquen sus nombres.

Jens Schreiber, un internista de Magdeburgo, el año pasado aceptó dinero de 11 compañías farmacéuticas diferentes lo cual constituye un récord. ¿El más alto de sus 11 "subsidiarios?" La asombrosa cifra de €24.000 de la compañía farmacéutica Novartis.

El proyecto "Transparencia"

"La publicación de estos datos aumentará el entendimiento y la aceptación de la cooperación entre las compañías farmacéuticas y los médicos", dice Birgit Fischer, en reconocimiento a la iniciativa antes de que los datos se hicieran públicos.

Fischer es Jefe de Ventas de la Asociación de Investigación de la Industria Farmacéutica (VFA), un gran lobby farmacéutico con sede en Berlín. "El acceso a estos números puede ayudar al público a comprender cómo los médicos y las compañías farmacéuticas trabajan juntos en el sistema de salud".

El proyecto de transparencia, sin embargo, tiene un gran defecto: los datos son casi indescifrables para los pacientes. El proyecto requiere que las 54 empresas participantes simplemente presenten documentos, con los nombres de miles de médicos, en algún lugar de su sitio web. En muchos casos, los documentos eran PDFs ilegibles o que solo incluían el nombre del médico. En otros casos, se mencionaba la ciudad, pero no el código postal. No encontramos datos con una presentación utilizable y una herramienta de búsqueda en ninguna parte. Y según Holger Diener, el CEO de FSA, el organismo autorregulador de la industria farmacéutica alemana "esta base de datos no se planifica".

Algunas empresas incluso prohíben expresamente el uso de sus datos. Gruenthal, una compañía farmacéutica alemana, escribió en su sitio web que "la publicación de estos datos de ninguna manera da permiso para que se utilicen o se editen". UCB Pharma también publicó una advertencia: "El lanzamiento de nuestros datos no otorga, bajo ninguna circunstancia, permiso para que los visitantes del sitio web analicen los datos".

Un banco de datos con 20.000 nombres

A pesar de estas advertencias, CORRECTIV y Spiegel Online avanzaron y utilizaron los datos de las compañías farmacéuticas para crear una base de datos con una herramienta de búsqueda y de uso gratuito. Esta es la primera base de datos en Alemania que enumera a más de 20.000 médicos por su nombre y revela la suma exacta de todas las finanzas otorgadas.

En el último año, se pagó a los médicos un total de €119 millones por conferencias, capacitaciones y gastos de viaje. Esto equivale a un promedio por médico de €1.646.

A esto se suman otros €366 millones como pago por monitorear los efectos de los medicamentos y otros estudios médicos, sobre

los cuales las empresas se niegan a proporcionar información. "No diferenciamos más en el sector de la investigación", dice Birgit Fischer mientras intenta justificar la actual falta de transparencia en lo que respecta al monitoreo de medicamentos y las observaciones de su uso. "Cuando se hizo, esta fue una decisión que todos acordamos".

La industria farmacéutica siempre argumenta que estas observaciones son importantes para la investigación, pero Juergen Windeler, director del Instituto de Calidad y Economía en Salud (IQWiG) piensa que este comentario tiene su gracia. "Estos estudios son científicamente inútiles", dice. "No brindan información valiosa sobre el uso o la efectividad de un medicamento. Por eso ni siquiera los miramos".

Los pagos influyen en los médicos

Durante años, los expertos han debatido la influencia que pudieran tener los pagos farmacéuticos en los médicos. La mayoría de los médicos creen que no les influyen, incluso si son patrocinados por la industria. Pero luego salió un estudio de un hospital de California. Se preguntó a los médicos que trabajaban en el hospital si las farmacéuticas influían en la selección de medicamentos. El 61% dijo "que para nada". Los investigadores del estudio cambiaron las preguntas y preguntaron a los médicos si pensaban que los pagos que reciben sus colegas de la industria farmacéutica les influía y el 84% de los encuestados dijeron que sí.

En Alemania, Klaus Lieb es uno de los muchos que investiga el impacto de los pagos. Es director de la Clínica de Psiquiatría y Psicoterapia de la Universidad de Mainz. "Nosotros, los médicos, tenemos un punto ciego cuando se trata de conflictos de interés. Dejamos que las compañías farmacéuticas nos paguen y seguimos creyendo que somos independientes".

Lieb publicó un estudio en la revista PLoS One demostrando que los médicos, que con frecuencia reciben a representantes farmacéuticos, recetan más medicamentos que aquellos que no lo hacen. "Además, los médicos que asisten a una sesión de capacitación patrocinada por las farmacéuticas en promedio recetan medicamentos más caros". Y también que los médicos muy cercanos a la industria farmacéutica enfatizan los beneficios de los medicamentos y minimizan sus riesgos. "Ahora tenemos una base de datos excelentes con todos estos datos", dice Lieb.

Un ejemplo de EE UU

Los cálculos de CORRECTIV y Spiegel Online muestran que solo el 29% de los médicos aceptaron que se divulgaran sus nombres. Este bajo número preocupa a Lieb. "Esto no es transparencia", dice. "No se puede hacer mucho con estos datos a nivel individual, especialmente en comparación con la ley Physician Payments Sunshine [de EE UU]".

Esta ley fue aprobada durante la presidencia de Barack Obama en 2010. Exige que todas las compañías farmacéuticas publiquen la cantidad de dinero y el nombre del médico al que entregaron alguna compensación, independientemente de si el médico está de acuerdo o no.

"No hay leyes planeadas"

Cuando se le preguntó si habrá algún cambio en el proyecto de transparencia, dado que un porcentaje tan bajo de médicos

permitió que se publicaran estos datos, el Ministro de Salud Federal de Alemania, Hermann Groehe del partido CDU, dice: "No hay planes de sacar regulaciones adicionales a las normas vigentes sobre transparencia y lucha contra la corrupción. "La Ley Sunshine de Obama no es una opción para Alemania" y añadió: "Las reglas en EE UU enfrentan críticas. Muchos argumentan que la presentación de pagos a médicos y compañías, sin contexto, aumenta la probabilidad de que sean vistos como corruptos", respondió el ministro al ser cuestionado.

Klaus Lieb, de la Clínica Universitaria de Mainz, considera que la divulgación del dinero invertido en los médicos es un avance. "Cuando se divulgan estos pagos, los médicos se toman muy en serio sus propios conflictos de intereses. [El doctor] tiene que reconocerlos y adquiere una cierta perspectiva. Esto lo ayuda a ver descubrir aspectos de su conducta que no se daba cuenta".

Peter Sawicki, que como jefe de IQWiG fue un importante inspector de medicamentos durante muchos años, interpreta las pautas de transparencia de la industria farmacéutica puramente como una campaña: "Esta es otra medida para presentarse ante el público como profesionales honrados". Y enfatizó que los pagos de las industrias farmacéuticas influyen enormemente a los médicos, una conclusión que ha sido respaldada por múltiples estudios. "Es realmente hora de que a la luz de estos hallazgos enfrentemos las consecuencias, y generemos oportunidades de capacitación para que médicos sean independientes de las grandes farmacéuticas. Pero falta la voluntad política".

Colaboradores: Hristio Boytchev, Ariel Hauptmeier, Christoph Henrichs, Simon Jockers, Ivo Mayr, Philipp Seibt, Patrick Stotz, Achim Tack.

Australia. **Alarma sobre el gasto extravagante de las compañías farmacéuticas y su influencia en los médicos**

(Alarm over drug companies' extravagant spending and influence on doctors)

Esther Han

The Sydney Morning Herald, 10 de enero de 2018

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

Traducido por Salud y Fármacos

La financiación de "actividades educativas" para médicos produce un beneficio económico tan atractivo que las compañías farmacéuticas gastan más de Au\$200.000 (1US\$ = Au\$1,29) por evento, lo cual está generando reacciones para que se prohíba que la industria los financie.

Las últimas cifras sobre lo invertido en eventos educativos que ha divulgado la organización de la industria Medicines Australia muestran que, entre noviembre de 2016 y abril de 2017, AstraZeneca fue la empresa que gastó la mayor cantidad en un solo evento - Au \$241,000 - seguido por Celgene y Novartis.

En términos de gasto total en todos los eventos en medio año, AstraZeneca quedó en segundo lugar después de Roche, que consideró oportuno gastar Au \$877.000 en 64 reuniones, desde desayunos en simposios hasta reuniones de clubes de revistas.

"El patrocinio es una parte clave de la estrategia de marketing de una empresa, y sabemos que el dinero de la industria puede aumentar la prescripción de los medicamentos más recientes, para los que hay menos datos de seguridad y son más costosos", dijo Alice Fabbri, experta en influencia de empresas de la Universidad de Sydney.

"Son multinacionales con fines de lucro, no de beneficencia, y si gastan grandes sumas de dinero, significa que están obteniendo buenos resultados".

Astra-nomical

El gigante farmacéutico AstraZeneca, único patrocinador del Simposio de Cáncer de Pulmón del Grupo de Ensayos Clínicos de Cáncer de Pulmón de Australia celebrado en el Hotel Hilton de Sídney en noviembre de 2016 gastó Au \$240.909.

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

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

Ninguno de los dos profesores respondió a la solicitud de comentarios.

El Dr. Fabbri dijo que incluso cuando un comité independiente toma las decisiones finales, en tales situaciones es probable que el patrocinador aún pueda "sutilmente" ejercer influencia.

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

"Un análisis reciente ha demostrado que incluso una sola comida patrocinada por un valor de US\$20 se asocia a más prescripciones del medicamento que se promueve".

Los nuevos datos muestran que en un período de seis meses 33 compañías farmacéuticas desembolsaron US\$8,6 millones en 1.302 eventos atendidos por 231.000 profesionales de la salud, incluyendo estudiantes y enfermeras.

El Simposio sobre Cáncer de Pulmón fue el evento más costoso, pero solo ofreció 12 horas de contenido educativo durante más de 1,5 días a 126 oncólogos.

Por el contrario, los siguientes tres eventos más costosos, cada uno con un presupuesto de US\$100.000, ofrecieron un promedio de 30 horas de contenido educativo durante cuatro días a aproximadamente 960 asistentes.

The Lung Foundation dijo que estaba al tanto de las preocupaciones sobre el riesgo de influencia indebida, pero insistió en que la financiación de la industria era necesaria porque el cáncer de pulmón era la principal causa de muerte por cáncer, y la cantidad disponible para financiar la investigación era desproporcionadamente baja.

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

El profesor asociado Nick Pavlakis, presidente de ALTG, agregó: "Para asegurar la sustentabilidad de la investigación del cáncer de pulmón es importante conseguir fondos para investigación y contribuciones de entidades comerciales y no comerciales".

El Dr. Fabbri dijo que una opción era que la industria colocara fondos en un fideicomiso oculto que podría ser controlado por un grupo independiente. En su opinión: "El objetivo final es prohibir el financiamiento de la industria, pero mientras tanto se pueden tomar algunas medidas".

Otra base de datos muestra que entre octubre de 2011 y septiembre de 2015 20 compañías patrocinaron 145 eventos y que cada evento costó más de US\$200.000.

En China y Rusia, AstraZeneca en 2016, tuvo que pagar US\$5,5 millones en un acuerdo extrajudicial por sobornos y obsequios de viajes y dinero en efectivo a funcionarios de salud.

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

Y en 2003, pagó US\$355 millones por estafar a Medicare con un marketing fraudulento de medicamentos contra el cáncer que incluía sobornos a médicos.

EE UU. El gobernador de Nueva Jersey, Christie, introduce regulación para limitar las relaciones entre médico y la industria farmacéutica (*New Jersey Governor Christie introduces regulation to cap physician-pharma relationships*)

Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en EE UU

Policy and Medicine, 6 de septiembre de 2017

<http://www.policymed.com/2017/09/christie-introduces-regulation-to-cap-physician-pharma-relationships.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Reino Unido. Los médicos ingleses que supervisa el gobierno no divulgan los pagos de la industria farmacéutica (*U.K. doctor groups overseen by the government fail to disclose pharma payments*)

Ed Silverman

Statnews, 11 de enero de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/01/11/uk-doctor-groups-payments/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un análisis del British Medical Journal (BMJ), que pone en una situación embarazosa al Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), en los últimos dos años, grupos clínicos comisionados por el gobierno de Inglaterra aceptaron cientos de pagos de fabricantes de medicamentos y de otras compañías que no fueron revelados públicamente.

Los grupos clínicos comisionados (CCGs) son organizaciones de médicos del Reino Unido que deciden que pacientes reciben atención hospitalaria, los medicamentos que se recetarán y los servicios de salud mental, entre otras cosas. Y el NHS es responsable de supervisar estos grupos.

El BMJ descubrió que solo dos tercios de los 4.600 pagos que los CCG aceptaron de empresas privadas y organizaciones benéficas en los años fiscales 2015-2016 y 2016-2017 se incluyeron en los registros o declaraciones publicadas de los CCG. Los pagos ascendieron a más de US\$1,7 millones, que fue aproximadamente una cuarta parte de los US\$6,8 millones en pagos enumerados en las respuestas a las solicitudes que realizó la revista basándose en la ley de libertad de información.

Los resultados ponen de manifiesto la preocupación constante sobre cómo el apoyo de la industria puede influir indebidamente en la práctica médica. En EE UU, el gobierno federal lanzó una base de datos en la que los fabricantes de medicamentos deben informar los pagos a médicos. Y los fabricantes de medicamentos han estado bajo presión para reducir su papel en la formación médica continuada (CME), que son cursos que los médicos a menudo deben tomar para mantener sus licencias.

El examen de BMJ se extendió hasta marzo de 2017, cuando la guía de NHS requirió que los CCG declararan todos los conflictos de intereses y mantuvieran y publicaran registros de sus conflictos de intereses y decisiones de compras. En junio pasado, el NHS actualizó su guía con una nueva sección que establece que la participación de un patrocinador en un evento siempre debe estar claramente identificada.

Además, algunos CCG mantienen listas de próximos eventos, junto con los precios para posibles patrocinadores. Sin embargo, no todos los pagos fueron realizados por fabricantes de medicamentos. Las empresas de consultoría, los servicios de catering, los inversores inmobiliarios y las firmas de abogados también canalizaron dinero y otros bienes a los CCG. Su generosidad incluía entradas para partidos de cricket, partidos de fútbol y un concierto de Beyoncé.

Mientras tanto, el 73% de los fondos de las compañías farmacéuticas se utilizaron para patrocinar eventos de educación y capacitación. Haciéndose eco de los argumentos que se escucharon en EE UU, varios CCG dijeron a BMJ que tales patrocinios les permiten organizar más eventos educativos de los que podrían hacer. Por ejemplo, NHS North West Surrey CCG dice que puede aumentar el número de eventos patrocinados.

"El patrocinio que recibimos es para permitirnos contratar un lugar y facilitar las sesiones mensuales", dijo una portavoz a la

revista médica. "Los representantes de una gran variedad de organizaciones pueden poner un puesto para distribuir información promocional fuera de la sala principal donde se imparte el curso. Las compañías farmacéuticas no tienen voz en el contenido de las reuniones".

Sin embargo, según los informes, otros dos CCG dejarán de usar fondos de patrocinadores el próximo año. Sin embargo, BMJ también descubrió que algunos CCGs distribuían listas de eventos futuros, junto con listas de precios para posibles patrocinadores, mientras que otros buscaban fondos de compañías farmacéuticas para apoyar las reuniones internas. En algunos casos, los fabricantes de medicamentos hicieron ofertas de financiación no solicitadas.

"El dominio de la compañía farmacéutica en la financiación de la educación médica continuada puede resultar en prescripciones

que perjudican", dijo a BMJ Paul Glasziou, profesor en el Centro de Investigación de Atención Médica Práctica Basada en la Evidencia de la Universidad de Bond en Gold Coast, Australia. "Los médicos a menudo son ingenuos sobre las tácticas de persuasión utilizadas por algunas compañías. Por lo tanto, necesitamos urgentemente estar mejor preparados para protegernos de estas tácticas, así como mejorar la regulación y financiación de una educación continuada equilibrada".

La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, el grupo comercial de la industria, le dijo a BMJ que los fabricantes de medicamentos tienen un papel importante en apoyar a las organizaciones de atención médica, y también mantuvo que "comparte la ambición con el NHS de ver una mayor transparencia y divulgación de información sobre el apoyo de la industria". El grupo comercial tiene un código que no es obligatorio sobre la promoción de medicamentos.

Publicidad y Promoción

El marketing de los influyentes ¿Puede utilizarlo la industria farmacéutica en las redes sociales? Una agencia piensa que sí
(*Can influencer marketing work for pharma on social media?*)

One agency thinks so

Beth Snyder Bulik

FiercePharma, 24 de enero de 2018

<https://www.fiercepharma.com/marketing/can-new-wave-social-media-celebs-work-for-pharma-influencer-marketing-yes-says-agency>

Traducido por Salud y Fármacos

Las compañías farmacéuticas a menudo contrata personas famosas para que actúen en sus anuncios publicitarios. Pero ahora hay una nueva clase de personas célebres, las que influyen en las redes sociales, que la industria farmacéutica solo ha comenzado a utilizar.

En el marketing de los influyentes, las marcas recurren a personas, generalmente conocidas o con grandes redes, para que representen sus productos. Mientras que el marketing de los influyentes incluye el modelo tradicional de pagarles para que presenten sus productos, la nueva clase en las redes sociales consiste en que las compañías paguen a aquellos que no son famosos o conocidos en el sentido tradicional de Hollywood o de televisión para hablar de sus productos, y que generalmente son productos que ellos realmente usan.

Con legiones de seguidores, las principales estrellas de las redes sociales están en gran demanda, las compañías de productos de marca quieren utilizarles por su amplio alcance en los medios sociales y por la confianza que les tienen sus seguidores. Una nueva investigación de la agencia de marketing de personas que tienen seguidores en las redes sociales #paid y Nielsen Consumer Insights descubrió que las personas confían más en lo que dicen sus líderes digitales que en cualquier otro tipo de contenido publicitario. Los líderes de las redes sociales produjeron cambios superiores al 60% según los investigadores en las mediciones de percepción de los productos de marca, lo que en opinión de los investigadores, les hace que tengan mayor éxito en el impacto de la publicidad que las tradicionales estrellas que participan en la publicidad tradicional.

Adam Rivietz, cofundador de #paid, dijo que los medios publicitarios tradicionales como TV y los impresos, como revistas y prensa generan un conocimiento general sobre las marcas farmacéuticas, pero los líderes de las redes sociales tienen mayor capacidad de promover ventas al generar interés por la marca y deseo de compra. La compañía de Rivietz ha trabajado con marcas de salud y bienestar, pero no con empresas farmacéuticas. Aun así, considera que el marketing de los líderes de las redes sociales es una herramienta de marketing sólida para la industria farmacéutica.

La idea es que estos líderes de las redes sociales son más populares entre los usuarios más jóvenes y más conectados digitalmente, podrían actuar como embajadores de una compañía, tratamiento o medicina que hayan usado, contando sus historias y mencionando el producto, todo etiquetado correctamente como anuncio o publicación patrocinada, por supuesto.

"Ese es el tipo de la plantilla genérica de todo el marketing en el que participan estrellas o líderes de opinión, pero creo que funciona especialmente bien en el caso de los medicamentos, porque para alguien que toma una decisión sobre su salud, tener esa voz de confianza es muy importante", dijo Rivietz.

Parte del truco es encontrar auténticos expertos en redes sociales con experiencia en productos y afinidad por las marcas, y viceversa. Las compañías farmacéuticas que quieran trabajar con estas personalidades emergentes deben demostrar que tienen éxito, no solo un dinero, dijo Rivietz.

"Los líderes en las redes sociales son muy especiales en términos de lo que están dispuestos a respaldar y lo que están dispuestos a publicar en sus mensajes (feeds)", dijo. "Hemos configurado un doble sistema para que una persona que lo ha aceptado reciba directamente mensajes sobre temas específicos de otros usuarios (opt-in). Entonces, no solo la marca tiene que aprobar al líder antes de que los contratemos, sino que el líder tiene que aceptar que va a respaldar esa marca. Y que no van a promover cualquier marca".

La FDA renuente a mejorar la presentación de riesgos de los medicamentos en los anuncios de TV. (*FDA dragging its feet on improving presentation of risk information in TV drug ads*)
Ver en Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras y Políticas, bajo Agencias Regulatoras en EEE UU

Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2018
Traducido por Salud y Fármacos

EE UU. AbbVie y Pfizer hacen que el gasto en propaganda por televisión de las farmacéuticas supere el de 2017 (*AbbVie, Pfizer drive 2017 pharma TV ad spending above 2016's tally*)
Beth Snyder Bulik

Fierce Pharma, 12 de enero de 2018

<https://www.fiercepharma.com/marketing/pharma-tv-ad-spending-tops-2016-tally-abbvie-and-pfizer-brands-lead>

Traducido por Salud y Fármacos

¿Crees que viste muchos anuncios de televisión sobre medicamentos en 2017? Eso es porque así fue. El gasto de Pharma en anuncios televisivos nacionales en 2017 fue superior al de 2016: en más de US\$330 millones. El costo total fue de US\$3.450 millones, en comparación con US\$3.110 millones en 2016, según los datos del seguidor de TV en tiempo real iSpot.tv.

El antiinflamatorio de AbbVie Humira fue el que gastó más, US\$341 millones en 16 anuncios para tres de sus diferentes indicaciones: artritis, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Sin embargo, el medicamento no alcanzó su máximo de US\$344 millones de 2016. Desglosado por indicación, AbbVie gastó US\$179 millones en Humira para la artritis, US\$114 millones para la enfermedad de Crohn y colitis, y otros US\$48 millones en anuncios para tratar la psoriasis.

Otra compañía que vuelve a estar entre las de mayor gasto en 2017, ocupando el segundo puesto, fue Lyrica de Pfizer, que ocasionó un gasto superior a US\$216 millones en 2017, aunque estuvo por debajo de los US\$221 millones en 2016. Pfizer ocupó el tercer lugar con Xeljanz, gastando US\$166 millones aunque el año pasado había ocupado el cuarto lugar, con un gastó de US\$139 millones.

Todos los medicamentos de la lista de los 10 que más gastaron invirtieron más de US\$100 millones en los anuncios de televisión en 2017, según iSpot, mientras que solo nueve lo hicieron el año pasado.

Keytruda de Merck, un tratamiento contra el cáncer que apareció por primera vez al principio de la lista; se unió a su rival Opdivo de Bristol-Myers Squibb, que fue el No. 13 en la lista del año pasado. Ambos, están entre los 20 que más gastaron, aunque los US\$127 millones de Keytruda lo coloca en el sexto puesto, frente a los US\$82 millones de Opdivo, que es el número 14.

Atrás quedaron antiguos medicamentos que habían estado en la lista de los 20 más anunciados, Cialis de Eli Lilly y Viagra de Pfizer. Ambos suspendieron la publicidad televisiva a principios de este año: Viagra en mayo y Cialis a fines de agosto, al enfrentar la pérdida de la exclusividad de las patentes y la nueva competencia.

El año pasado también hubo más marcas de medicamentos en la televisión. En total, 73 medicamentos de marca gastaron algo de dinero en publicidad televisiva nacional, un aumento con respecto a las 65 marcas que lo hicieron en 2016, según los datos de iSpot.

Vea la lista completa de los 20 que ocasionaron más gastos en anuncios de TV a continuación, cortesía de iSpot.

1. Humira de AbbVie: \$341 millones
2. Lyrica de Pfizer: \$216 millones
3. Xeljanz de Pfizer: \$167 millones
4. Trulicity de Eli Lilly: \$145 millones
5. Eliquis de Pfizer y Bristol-Myers Squibb: \$142 millones
6. Keytruda de Merck: \$127 millones
7. Xarelto de Bayer y Johnson & Johnson: \$120 millones
8. Taltz de Eli Lilly: \$116 millones
9. Breo de GlaxoSmithKline: \$103 millones
10. Cosentyx de Novartis: \$100 millones
11. Victoza de Novo Nordisk: \$98 millones
12. Farxiga de AstraZeneca: \$87.4 millones
13. Jardiance de Boehringer Ingelheim y Eli Lilly: \$86.9 millones
14. Opdivo de Bristol-Myers Squibb: \$82 millones
15. Otezla de Celgene: \$78 millones
16. Harvoni de Gilead: \$75 millones
17. Linzess de Allergan: \$73 millones
18. Entresto de Novartis: \$71 millones
19. Rexulti de Otsuka y Lundbeck: \$69 millones
20. Invokana de Johnson & Johnson: \$63 millones

Los ejecutivos de Stand Up to Cancer hablan de celebridades, asociaciones e investigaciones para vendedores de productos farmacéuticos (*Stand Up to Cancer executives talk celebrities, partnerships and research for pharma marketers*)

Beth Snyder Bulik |

FiercePharma, 19 de marzo de 2018

<https://www.fiercepharma.com/marketing/stand-up-to-cancer-execs-advise-celebrity-partnerships-and-research-for-pharma-marketers>

Traducido por Salud y Fármacos

Stand Up To Cancer (Enfrentémonos contra el Cáncer) se creó hace 10 años con la misión de brindar rápidamente nuevos tratamientos a los pacientes. Pero sabían que no podían hacerlo solos. Junto a las estrechas de cine y TV y los líderes de los medios de comunicación social, las compañías farmacéuticas han llegado a ser socias clave para la compañía en términos de financiamiento, investigación y transmisión de mensajes.

Pero ¿qué hace que esas colaboraciones funcionen? El CEO Sung Poblete y una de las cofundadoras de Stand Up, Lisa Paulsen, aportaron información durante el reciente FiercePharmaMarketing Forum.

La investigación es el área clave donde se reúnen ambos: el programa Stand Up To Cancer Catalyst comenzó hace dos años con los socios fundadores de Merck & Co., Bristol-Myers Squibb y Genentech, y ha atraído a otras compañías farmacéuticas para

proyectos de ensayos clínicos, incluyendo a AbbVie, Iovance y Tesaro.

Catalyst es supervisado por la Asociación Estadounidense de Investigación del Cáncer y utiliza fondos y acceso a medicamentos de compañías farmacéuticas para ejecutar ensayos clínicos que, entre otras cosas, investigan nuevos usos de medicamentos existentes o los prueban en combinaciones.

La transmisión del mensaje también es importante. Stand Up To Cancer tiene una gran cantidad de recursos gratis de estrellas y de los medios de comunicación social a los que acude para ayudar a las compañías farmacéuticas a diseminar mensajes. Paulsen y Poblete destacaron el esfuerzo por ejemplo "Be the Breakthrough" (Sé un innovador). La campaña con Genentech presenta al actor Morgan Freeman en avisos de servicio público que alientan a las personas a inscribirse en ensayos clínicos, pruebas de despistaje y prevención.

El reclutamiento para ensayos clínicos es un tema importante para las farmacéuticas que tienen acuerdos con Stand Up. Otro esfuerzo, iniciado este año, está protagonizado por la actriz Sonequa Martin-Green junto con pacientes reales quienes se "Movilizan para los Demás" ("Stand Up For Us All"). El trabajo

resalta la importancia de los ensayos clínicos y pide a los pacientes que participen, señalando que hoy menos del 5% de los pacientes con cáncer de todo el país se inscriben en ensayos. Los laboratorios de oncología necesitan desesperadamente que esa cantidad aumente; están buscando pacientes con características genéticas específicas para cientos de sus propios ensayos clínicos.

"Estamos utilizando las ventajas de los medios de comunicación social y los recursos con socios farmacéuticos y también involucramos a estrellas que pueden transmitir sus mensajes de forma interesante y efectiva para atraer a la gente", dijo Paulsen. "Estamos tratando de derribar barreras y desmitificar lo que significa participar en un ensayo clínico y los socios farmacéuticos nos ayudan a ello".

Otro enfoque del mensaje son las nuevas inmunoterapias. Poblete mostró un ejemplo de Stand Up y las farmacéuticas trabajando juntos para resaltar las inmunoterapias, junto con Bristol-Myers Squibb y el actor Jimmy Smits en la campaña "Tu cuerpo, tu esperanza" que comenzó el año pasado. El anuncio explica qué es la inmunoterapia y alienta a los pacientes a hablar con sus médicos al respecto.

Derecho

Litigación y Multas

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

María Ester Romero

Perfil, 2 de febrero de 2018

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

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

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

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

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

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

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

Multas devaluadas. La defensora oficial Mercedes Crespi advierte otro aspecto: "Las astreintes (multas) que fija el Código

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

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

Por pañales, cuidador, silla de ruedas y rehabilitación

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

Una multa de Par300 diarios (1US\$=Par20,2) contra una silla que cuesta Par160.000

Una afiliada al PAMI inició en agosto de 2016 trámites administrativos ante la obra social para obtener una silla de ruedas motorizada para su hijo de 28 años de edad que sufre, según certificado médico, de "paraplejía flácida osteoporosis, sin fractura patológica, espina bífida". La mujer presentó el pedido de los médicos que lo asisten pero, al no obtener una respuesta satisfactoria en sede administrativa acudió a la Justicia. Con el correr del tiempo el cuadro de salud se fue agravando. El joven perdió autonomía para deambular y comenzó a requerir asistencia permanente de un tercero, porque no podía propulsar la silla de ruedas por sí mismo. A la vez, eso le provocó aislamiento y estado de ánimo retraído. El amparo sigue su curso en el Juzgado Federal N°3. El juez ordenó a PAMI cubrir la totalidad del costo de la silla de ruedas, pero aún no se hace efectivo el cumplimiento de la orden judicial. Durante el mes de enero, en feria, la familia del joven volvió a pedir que intimen a la obra social y el juez de turno estableció que PAMI debe pagar por el retraso en cumplir la orden judicial una multa por Par300 diarios. La silla de ruedas motorizada tiene un costo de mercado de Par160.000.

Reclamo por un fuero especializado

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

- La necesidad de una ley federal sanitaria que establezca las normas básicas. Actualmente rigen una multiplicidad de leyes para patologías y también legislaciones provinciales, pero no hay un único plexo normativo.
- Autonomía científica del Derecho Sanitario en las universidades. Para que los futuros abogados sean formados en el ramillete de leyes específicas porque, a decir de Perracini "a lo sumo salen conociendo qué es un amparo".
- Un fuero especializado y conciliación previa con información. Esta iniciativa fue planteada por el Colegio de Abogados local al presidente de la Corte Suprema de Justicia de la Nación, Ricardo Lorenzetti, quien –según Perracini– coincidió en la necesidad de jueces especiales para atender las cuestiones vinculadas a la salud humana.

Argentina. Laboratorios y prepagas, afectadas por mayor judicialización de la salud

María Gabriela Ensinnck

El Cronista, 6 de abril de 2018

<https://www.cronista.com/negocios/Laboratorios-y-prepagas-afectadas-por-mayor-judicializacion-de-la-salud-20180406-0040.html>

Los representantes de un laboratorio internacional, uno nacional y una prestadora de medicina privada coincidieron durante la segunda jornada de ExpoEfi en que Argentina tiene "uno de los sistemas de cobertura de salud más amplios del mundo, aunque está en crisis por el alto costo de esas prestaciones". Marcelo Figueiras, presidente de Laboratorios Richmond; Juan Martín Meli, CEO de Sanofi Pasteur y Miguel Stariha, presidente de William Hope, participaron del panel de Salud moderado por Hernán de Goñi, director periodístico de *El Cronista*.

"Hoy están disponibles en el país los medicamentos y tratamientos más avanzados, pero hay un problema creciente por las sobre-prescripciones y sobre-prestaciones que elevan muchísimo los costos", sostuvo Figueiras, del laboratorio nacional Richmond.

"Ocurre que en Argentina conviven un sistema de salud público, con las obras sociales y prepagas y el subsistema judicial, que hace que cada vez más se acceda a prestaciones a partir de un amparo", apuntó Stahira, de la prepaga William Hope.

Por su parte, Meli, de Sanofi Pasteur, puntualizó que "el desarrollo de nuevos fármacos lleva mucho tiempo y grandes inversiones. Por eso las farmacéuticas requieren no sólo condiciones amigables de negocio, sino respeto a la propiedad intelectual".

En este punto, el titular de Richmond advirtió: "Los medicamentos más novedosos tienen un costo muy elevado y por eso los pacientes, que hoy están muy informados, acuden a la vía judicial, y con esto se saltean protocolos de atención médica".

En tanto, Stahira apuntó: "entendemos la necesidad de los laboratorios de recuperar la inversión en investigación y desarrollo, pero necesitamos llegar a un acuerdo en el que participe el Estado. Hay casos, como el de un medicamento para la Hepatitis C que en EE UU cuesta US\$1.000 la dosis y en la India menos de US\$10", ilustró.

En cuanto a la situación de la industria farmacéutica local, los representantes de ambos laboratorios coincidieron en que Argentina tiene un gran potencial. "Sanofi Pasteur decidió hace dos años una inversión de Par300 millones (1US\$=Par20,2) en su planta de Pilar para exportar a Francia componentes de vacunas. Esto lo hizo porque aquí hay calidad de Recursos Humanos", comentó Meli. En el caso de Richmond, que acaba de salir al Mercado de Capitales mediante la colocación de una OPI (oferta pública inicial), el diferencial se basa en "focalizarse en agregar valor y no en producir barato. Nosotros desarrollamos nuevos medicamentos a partir de moléculas conocidas, y logramos exportar instalando plantas en otros países como la India", contó.

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

Análisis Digital, 30 de diciembre de 2017

<http://www.analisisdigital.com.ar/noticias.php?ed=1&di=0&no=266243>

La justicia descubrió que cinco ejecutivos de un laboratorio de especialidades médicas pagaban coimas, dádivas, incentivos, también denominados en la jerga médica como "Ana-Ana", a tres médicos que trabajaban en un hospital que depende de la obra social de los jubilados, a cambio de que éstos receten a sus pacientes cautivos fármacos elaborados por esa empresa. Días antes de las celebraciones de Nochebuena y Fin de Año, el juez Federal Sergio Ramos dispuso el procesamiento –sin prisión preventiva- de Daniel Binder, Carlos Alberto Arredondo, Luis César Forte, Guillermo Enrique Yañez y Clara Catalina Gaivironsky, todos ellos integrantes del directorio del Laboratorio Finadiet SACYFI. También trabó embargos a sus bienes por el monto de Par150.000 (1US\$-Par20,2) a cada uno. El delito que les imputó fue el de tráfico de influencias, figura penal que había sido solicitada por Javier Arzubi Calvo, a cargo de la UFI-PAMI, y Jorge Di Lello, titular de la Fiscalía Federal N°1.

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

degeneraron en "Ana-Ana". Es decir "una parte para vos y otra para mí". O "50 y 50", o "Mita y mita".

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

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

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

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

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

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

Días antes de las celebraciones de Nochebuena y Fin de Año, el juez Federal Sergio Ramos dispuso el procesamiento –sin prisión preventiva- de Daniel Binder, Carlos Alberto Arredondo, Luis César Forte, Guillermo Enrique Yañez y Clara Catalina Gaivironsky, todos ellos integrantes del directorio del Laboratorio Finadiet SACYFI. También trabó embargos a sus bienes por el monto de Par150.000 a cada uno.

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

Los integrantes del directorio del laboratorio ubicado en la avenida Hipólito Yrigoyen al 3.700, en Capital Federal, habían librados cheques por casi Par100.000 que terminaron en las cuentas personales de los facultativos que trabajaban en el sector Urología del hospital Cesar Milstein –ex Hospital Francés- que depende del PAMI.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eran tiempos donde gobernaba Fernando de la Rúa. Fue un Presidente que no lo escuchó. Favaloro prefirió no transar con el sistema corrupto. La bala con la que decidió atravesar su corazón aún duele en la memoria. Como también entristece corroborar, otra vez, que Favaloro tenía razón.

Canadá. Ex presidentes de la entidad que vigila a los farmacéuticos recibieron pagos cuestionables de compañía farmacéutica (*Former presidents of pharmacist watchdog received questionable payments from drug company*)

Jesse McLean

The Star, 18 de diciembre de 2017

<https://www.thestar.com/news/gta/2017/12/18/former-presidents-of-pharmacist-watchdog-received-questionable-payments-from-drug-company.html>

Traducido por Salud y Fármacos

En un día nublado de junio, Mark Scanlon se sentó a tomar notas en la sala de audiencias del Colegio de Farmacéuticos de Ontario.

Fue uno de los tres jueces del Colegio que escuchaba una moción contra farmacéuticos acusados de cobrar sobornos ilegítimos de compañías farmacéuticas que querían colocar sus medicamentos en los estantes de las farmacias.

Scanlon es un antiguo miembro del comité del Colegio, un organismo profesional autorregulado responsable de asegurarse de que los farmacéuticos cumplen las normas.

También es uno de los dos ex presidentes del Colegio que recibieron pagos cuestionables de una compañía farmacéutica, según descubrió Star.

El dinero proviene de McKesson Canadá, un mayorista farmacéutico que suministra medicamentos de venta con receta a las farmacias canadienses, incluyendo las tiendas propiedad de Scanlon y Esmail Merani, su sucesor como presidente del Colegio

Ambos hombres todavía están en el comité del Colegio que maneja asuntos disciplinarios.

En Ontario, es ilegal que las compañías farmacéuticas den dinero en efectivo o incentivos para inducir a una farmacia a almacenar sus productos. Estos pagos ilegales se conocen como descuentos y los críticos dicen que comprometen la independencia profesional de los farmacéuticos y pueden inflar artificialmente el precio de las recetas de genéricos.

El dinero de McKesson para algunos de los miembros prominentes del Colegio equivale a descuentos, alegó un farmacéutico en un correo electrónico reciente al organismo regulador.

McKesson dijo que sus pagos a las farmacias son legales y que el dinero no está vinculado a la venta de medicamentos. Más bien, los "pagos de acuerdo al valor de mercado" reembolsan a los dueños de las farmacias por "buena voluntad profesional y servicios", dijo la compañía en un comunicado.

Desde su farmacia en Peterborough, Scanlon dijo que usa el dinero de McKesson para mejorar los servicios que ofrece a sus pacientes. Dijo que heredó el trato que el dueño anterior de la farmacia daba a McKesson.

"No soy alguien que se sumerge profundamente en el origen del dinero, cómo lo obtenemos, quién lo paga y cosas de esa naturaleza", dijo Scanlon. "Primero soy farmacéutico y luego dueño de un negocio".

Merani, que es copropietario de cuatro farmacias en el área de Ottawa, le dijo a Star que todo lo que hace es muy claro y dirigió cualquier pregunta sobre los pagos a McKesson. Ni él ni Scanlon dijeron cómo estos pagos difieren de aquellos que el gobierno prohíbe.

McKesson tiene acuerdos con grupos de farmacias independientes, conocidos como pancartas (banners), que garantizan que el mayorista suministrará al menos el 95% de los medicamentos genéricos y de marca de la farmacia, según documentos internos de McKesson obtenidos por Star.

Según estos acuerdos, McKesson brinda "apoyo" a las tiendas. Los documentos internos de la compañía muestran que McKesson paga a las farmacias con sede en Ontario por una variedad de cosas, como publicidad, intercambio de datos y algo llamado subsidio de estándares de pancarta.

Los pagos se otorgan a las farmacias que forman parte de las cadenas I.D.A., Guardian y Remedy'sRx. Las farmacias de Scanlon y Merani son de I.D.A.

"La relación entre una farmacia de pancarta y McKesson Canadá es mutuamente beneficiosa", dijo un portavoz de McKesson.

The Star compartió detalles de los pagos descritos en los documentos de McKesson con varias personas que investigan la industria farmacéutica, incluyendo a Paul Grootendorst, profesor asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Toronto.

Los pagos son cuestionables bajo las regulaciones de reembolso de Ontario, dijo Grootendorst, agregando que es difícil saber si los servicios provistos por las farmacias fueron proporcionales al monto pagado por el proveedor del medicamento.

"Todo es parte de un intento de no violar ninguna de las reglas, pero al mismo tiempo darle a la farmacia un descuento", dijo.

La relación de McKesson con los farmacéuticos ha estado bajo escrutinio en otras partes de Canadá. En 2013, el mayorista acordó pagar Ca\$40 millones (1US\$=Ca\$1,28) al Consejo de Seguros de Salud de Quebec tras una investigación sobre un "programa de cumplimiento" en el que los farmacéuticos almacenaron ciertas marcas de medicamentos genéricos a cambio de beneficios no especificados. McKesson no admitió ninguna responsabilidad y dijo que su participación en el programa ahora difunto era voluntaria.

Como parte de su investigación sobre las relaciones entre las compañías farmacéuticas y los profesionales de la salud, Star

obtuvo varios documentos internos de McKesson, incluyendo acuerdos con las farmacias pancarta, una presentación corporativa, una plantilla de factura y una cadena de correos electrónicos.

Una presentación de diapositivas de McKesson muestra que la compañía está alentando a sus empleados a eliminar el término "descuento" de su vocabulario corporativo.

Los registros no muestran los montos específicos pagados en dólares a las farmacias.

Como incentivo inicial para firmar un contrato a largo plazo y unirse a las cadenas de farmacia The Guardian o I.D.A., McKesson ofrece a las tiendas un pago inicial de hasta el 18% del total de sus ventas anuales de medicamentos genéricos, según una fuente de McKesson familiarizada con los acuerdos. El cheque podría oscilar entre un par de cientos de miles de dólares a más de Ca\$1 millón, dijo la fuente.

Un vocero de McKesson no respondió a preguntas sobre la firma de incentivos.

Scanlon, farmacéutico de tercera generación, compró su farmacia de Peterborough en 2013 y dijo que no investigó los detalles sobre los pagos de McKesson.

"No necesito saber qué (pagos) son, no necesito saber exactamente cómo se producen. Lo que quiero saber es si alguien que tiene un negocio similar está obteniendo un trato mejor que yo. Y pido garantías sobre eso", dijo.

"Llegué a este acuerdo con ellos con la suposición y la creencia de que no están haciendo lo que se supone que no deben hacer".

Scanlon se desempeñó como presidente del Colegio de Farmacéuticos de Ontario desde septiembre de 2014 hasta septiembre de 2015. Le sucedió Esmail Merani, que administra una farmacia en Carleton Place, cerca de Ottawa, que compró con un socio a principios de los años noventa.

Merani se negó a hablar sobre el dinero que recibe de la compañía que suministra medicamentos de venta con receta a sus farmacias.

"Habla con McKesson. . . ellos saben para qué son los pagos. Yo no lo sé", dijo. "Si hay reglas y crees que las estamos infringiendo, entérate. Todo lo que hago está bien: 100%".

En todo el país, enormes cantidades de dinero pasan de las compañías de medicamentos genéricos a las farmacias que venden sus medicamentos.

Las auditorías recientes de Revenue Canada encontraron aproximadamente Ca\$84 millones en ingresos no declarados desde 2010, derivados de descuentos y otros "regalos basados en incentivos" para los farmacéuticos y sus negocios.

Se permiten reembolsos en la mayoría de las provincias. Ontario prohibió estos pagos en 2006, indicando que las compañías farmacéuticas estaban incorporando el costo de los reembolsos en el precio regulado de sus medicamentos y que el plan público

de medicamentos de la provincia estaba pagando montos inflados por los medicamentos.

El gobierno finalmente tomó medidas enérgicas contra las "asignaciones profesionales", que son pagos que las compañías farmacéuticas brindan para financiar servicios específicos para pacientes, como entregas a domicilio para personas mayores. El gobierno dijo que el dinero se estaba utilizando indebidamente y se destinó a bonos y gastos generales. El entonces ministro de salud denunció los pagos como parte de un "plan para enriquecer a las farmacias".

Los farmacéuticos criticaron las medidas, diciendo que el dinero de las compañías farmacéuticas mantenía a flote a las farmacias comunitarias y financiaba muchos servicios prestados por farmacéuticos que el gobierno no estaba dispuesto a pagar. Sin ese dinero, dijeron los farmacéuticos, los perjudicados serán los pacientes.

Como regulador profesional, el Colegio tiene que responsabilizar a cualquier farmacéutico que acepte pagos prohibidos.

El farmacéutico Tony Gagliese alertó al Colegio sobre la relación entre McKesson y algunos de los miembros de su comité en abril de 2017.

Gagliese advirtió en correos electrónicos que "presidentes pasados" y "miembros actuales del consejo" que poseen farmacias I.D.A. estaban participando en lo que él alegaba era "comportamiento ilegal".

Gagliese, que trabajaba como representante de ventas para el fabricante de medicamentos genéricos Ranbaxy, presentó una queja ante el Colegio en 2015, acusando a los jefes de las farmacias de Costco de casi Ca\$1,3 millones en reembolsos ilegales.

En el centro de las acusaciones de Gagliese hay una conversación telefónica secretamente grabada de un director de farmacia de Costco, Joseph Hanna, explicando cuánto tendría que pagar la compañía farmacéutica de Gagliese para "reducir en gran medida la probabilidad de que alguien le quitara su negocio". Gagliese ya no trabaja para Ranbaxy.

Costco dijo que los pagos contenciosos eran por "tarifas publicitarias" y que no estaban relacionados con su decisión de comprar medicamentos específicos de la compañía farmacéutica.

En noviembre de 2016, dos directores de farmacia de Costco, los farmacéuticos Hanna y Lawrence Varga, fueron acusados de mala conducta profesional por supuestamente aceptar descuentos ilegales de hasta cinco compañías farmacéuticas de productos genéricos. Anteriormente, Hanna había sido miembro electo del Consejo del Colegio y trabajó en los comités de disciplina y práctica profesional.

Los procedimientos disciplinarios contra los dos hombres están programados para comenzar el 15 de enero. El gobierno de Ontario también está investigando los pagos a Costco por parte de las compañías farmacéuticas.

En lo que respecta a Gagliese, algunos de los miembros más estrictos del regulador de los farmacéuticos habían cometido la misma supuesta mala conducta.

"No es apropiado que quienes están facultados por el gobierno para hacer cumplir la ley de descuentos violen esa misma ley recibiendo descuento", dijo en un comunicado a Star.

"Socava la confianza del público en el gobierno, la industria farmacéutica, la ley y la administración imparcial de justicia".

Un portavoz del Colegio dijo que sería inapropiado especular sobre si el pago estaba mal hecho.

"Determinar si una actividad en la que un miembro se ha involucrado es un acto de mala conducta profesional, como la aceptación de un descuento, requiere una investigación exhaustiva que considere todas las circunstancias detrás de cada caso individual y un análisis de la evidencia presentada al Colegio", dijo un vocero en un comunicado.

El Colegio no dijo si está investigando los pagos de McKesson a sus ex presidentes, ya que todas las investigaciones son confidenciales, dijo el vocero.

"Consideramos que todos los inscritos y todas las farmacias deben cumplir con el mismo estándar y esperamos que todos los profesionales de farmacia cumplan. . . las leyes aplicables sin importar el papel que puedan o no puedan tener en el Colegio".

En Quebec, donde McKesson pagó Ca\$40 millones por los cuestionamientos a su "programa de cumplimiento", el regulador profesional investigó a 326 farmacéuticos que presuntamente recibieron beneficios indebidos del mayorista por almacenar los medicamentos genéricos preferidos.

Los farmacéuticos acordaron pagar un total de Ca\$1,6 millones a la Orden de Farmacéuticos (Ordre des Pharmaciens), la versión del Colegio en Quebec.

Los farmacéuticos que participan en este tipo de programas que dictan los medicamentos que pueden comprar están comprometiendo su independencia profesional, dijo Paul Fernet, ex presidente de la Orden de Farmacéuticos de Québec y ahora abogado especializado en asuntos de farmacia.

"Desde el momento en que te comprometes a un intercambio de dinero, o descuentos o ventajas, que limitan tu juicio profesional y tu independencia, para mí ese es un gran problema. Profesionalmente, eso es inaceptable", dijo.

Habiendo prohibido las asignaciones profesionales, los farmacéuticos de Ontario deben encontrar diferentes formas de compensar el costo de los servicios que el gobierno no cubre, como el tiempo que toma colocar los medicamentos en blisters o responder a preguntas sobre los medicamentos sin receta.

En la farmacia de Mark Scanlon en Peterborough, su farmacéutico principal trabaja 40 horas a la semana. Emplea a 14 personas, incluyendo a dos mujeres jóvenes que conoció mientras hacía trabajo misionero en un orfanato en Honduras.

Todo esto es para mejorar el servicio que brinda a su comunidad, dijo.

"Si no recibiera fondos adicionales, mis ganancias serían mucho más ajustadas", dijo. "Hago cosas porque ayudan a la gente no porque me paguen para hacerlo".

EE UU. Se ampliará la indagación sobre la fijación de precios de medicamentos genéricos (*Probe into generic drug price fixing set to widen*)

NPR, 7 de marzo de 2018

<https://www.npr.org/2018/03/07/590217561/probe-into-generic-drug-price-fixing-set-to-widen>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuarenta y cinco estados y el Departamento de Justicia afirman que se han fijado los precios de los medicamentos genéricos y que la presunta colusión puede haber costado a los negocios y consumidores de EE UU más de US\$1.000 millones.

En su demanda, los fiscales dicen que cuando las farmacias preguntaron cuál era el precio más bajo a los fabricantes de medicamentos, los fabricantes manipularon el proceso de licitación.

"Las compañías acordaban por adelantado quién obtendría el precio más bajo y luego los otros competidores darían lo que nosotros llamaríamos una oferta de cobertura" (la segunda oferta), dice Michael Cole, que dirige el departamento antimonopolio en la oficina del fiscal general de Connecticut. (Estas ofertas dan la apariencia de ser una oferta competitiva).

A través de citas, el equipo de Cole ha reunido millones de mensajes de texto, correos electrónicos y llamadas telefónicas que ocurrieron entre 2012 y 2015. Los fiscales dicen que los registros muestran que los ejecutivos se repartían los clientes, establecían precios y daban la apariencia de que los productos farmacéuticos genéricos se negociaban en un mercado abierto y justo.

Debido a este esquema de fijación de precios, dicen los fiscales, aumentaron las primas y los copagos de los seguros de salud. También dicen que los programas financiados con impuestos como Medicare y Medicaid gastan más en medicamentos.

Hasta el momento, dos ejecutivos de Heritage Pharmaceuticals se han declarado culpables de crímenes antimonopolio. Ambos ahora están suministrando información a los fiscales que los acusan de haber manipulado los precios de, entre otros medicamentos, el antibiótico de uso frecuente doxiciclina, cuyo precio aumentó hasta 8.000%.

"En la medida en que los contribuyentes hayan pagado esa factura, creo que los contribuyentes deberían recuperarlo. Y nos involucraremos en el proceso civil y recuperaremos los daños y perjuicios al gobierno de EE UU", dijo Makan Delrahim, jefe de la división antimonopolio del Departamento de Justicia, en un seminario.

El hecho de que el Departamento de Justicia esté involucrado ha llamado la atención de los abogados de demandas colectivas.

Jason Dubner, abogado de Butler, Rubin, Saltarelli & Boyd, dice que las acusaciones son tan enormes que los precios de toda la industria de los genéricos podrían haberse visto afectados.

"Empiezas a entender cuán extendida está esta supuesta conspiración para cubrir tantas variedades de tratamientos", dice.

Las firmas de abogados que se especializan en demandas colectivas ya han identificado hasta 80 compañías que pueden haber pagado demasiado, incluyendo farmacias minoristas, sindicatos de empleados y las compañías de seguros. Dubner predice que se unirán más a medida que avance la demanda, tal vez incluso usuarios individuales.

Los fabricantes farmacéuticos mencionados en la demanda no quisieron hacer comentarios o negaron las acusaciones, diciendo que tienen un sólido programa de cumplimiento.

Ronny Gal, un analista de mercado de Sanford Bernstein, dice que, en promedio, la industria de medicamentos genéricos ha reducido los precios para los consumidores. Pero, dice que, en un mercado eficiente, los mayoristas de medicamentos genéricos deberían haber mantenido los precios bajo control.

"En un mercado que tiene solo tres o cuatro organizaciones de distribución realmente grandes, a veces se sienten tentados a maximizar sus propias ganancias de forma que no siempre reflejan al 100% el mejor interés de sus clientes", dice Gal.

Esto es lo que los investigadores están analizando ahora. En su demanda sugieren, pero no alegan, que la conspiración para fijar los precios también involucró a los distribuidores de medicamentos. Los fiscales están enviando más citaciones y planeando una nueva demanda.

"Podrían involucrar a más fabricantes de genéricos, podrían ser más medicamentos, podrían incluir a más entidades de la cadena de distribución. Podría ser todo eso", dice Cole, de la oficina del fiscal general de Connecticut.

Un portavoz de McKesson, uno de los mayores distribuidores de genéricos, dijo que la compañía está cooperando con las solicitudes de información de los fiscales y que compite agresivamente por el precio más bajo disponible.

En base a lo que consta en la demanda actual, Gal estima que un acuerdo final estaría cerca de US\$1.000 millones. Pero aclara que esa cantidad podría llegar a los US\$5.000 millones, sobre todo si se incluyen más medicamentos.

EE UU. El juez que prohibió el acuerdo del Ministerio de Justicia de Juxtapid incita a Aegerion a admitir sus errores en relación con usos no aprobados (*Judge that nixed Juxtapid's DOJ settlement prompts Aegerion to admit its off-label sins*)

Tracy Staton |

FiercePharma, Jan 31, 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/judge-nixed-juxtapid-s-doj-settlement-prompts-aegerion-to-admit-its-off-label-sins>

Traducido por Salud y Fármacos

Aegerion acordó pagar casi US\$36 millones a los federales por promover fuera de etiqueta a Juxtapid, pero un juez federal pensó que no era suficiente. El martes, condenó a la compañía a pagar el mismo total, solo que esta vez, los pacientes obtuvieron una porción del acuerdo.

"Siento muy fuertemente que las personas que fueron perjudicadas por este crimen deberían recibir alguna recompensa", dijo el juez del Tribunal de Distrito de los EE UU William Young, según cita el Boston Globe.

En lugar de pagar todo el monto al gobierno federal, Aegerion entregará US\$7,2 millones a pacientes que utilizaron Juxtapid para una indicación no aprobada por la FDA. De acuerdo con un comunicado de la compañía, las sanciones generales por marketing de Juxtapid ascienden a US\$40,1 millones, incluyendo los pagos al estado y a la Comisión Nacional de Mercado de Valores (SEC).

Ahora fusionada con Novelion Therapeutics, Aegerion sacó a su equipo directivo y contrató a nuevos vendedores después de que el Departamento de Justicia lanzara su investigación sobre el marketing, informa el Globe, citando documentos judiciales. Durante la audiencia de la sentencia, el COO de Novelion, Jeffrey Hackman, dijo que la compañía se extralimitó en las reglas y aceptó la responsabilidad por las violaciones de sus ex empleados.

"Aceptamos la responsabilidad total de esta conducta", dijo Hackman, citado por el Globe. "Nunca debería haber ocurrido y nos esforzaremos en garantizar que nunca vuelva a ocurrir".

En el esquema de acuerdos por marketing fuera de etiqueta, US\$36 millones es bastante bajo, pero una vez más, Juxtapid no es el tipo de fármaco de gran éxito y no ha tenido problemas anteriores de marketing. Novelion calculó que las ventas de 2017 alcanzaron un máximo de US\$85 millones, inferior a los US\$101 millones en 2016, según los datos financieros más recientes de la compañía.

Sin embargo, la mayoría de los acuerdos recientes en ese ámbito han sido de doble dígito, incluyendo el acuerdo de Allergan por US\$13 millones para resolver reclamaciones relacionadas con sus medicamentos oculares y el acuerdo de Novo Nordisk de US\$60 millones porque los representantes de ventas minimizaron los requisitos de gestión de riesgos en su producto para la diabetes Victoza. Pero Celgene acordó pagar US\$280 millones para terminar con los reclamos de comercialización de su fármaco más vendido, Revlimid, y Shire dijo que desembolsaría US\$350 millones para terminar con las denuncias de comercialización de Dermagraft.

En su declaración del martes, Novelion calificó la sentencia como un "hito importante" que le permitirá enfocarse en el futuro de su negocio. "Como compañía, estamos profundamente comprometidos con el cumplimiento de las leyes y normativas", dijo el presidente Jason M. Aryeh. "En un esfuerzo por dejar atrás los desafíos heredados de Aegerion, hemos trabajado incansablemente para construir una cultura de integridad y ética bajo nuestro nuevo equipo gerencial y junta directiva".

EE UU. Los federales pueden demandar a los fabricantes de medicamentos genéricos para recuperar los daños: oficial
(*Feds may sue generic drugmakers to recover damages: oficial*)
Eric Sagonowsky |
FiercePharma, Jan 22, 2018
<https://www.fiercepharma.com/legal/feds-may-sue-generic-drugmakers-to-recover-damages-official>

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores federales han estado investigando si se han fijado los precios de los principales fabricantes de medicamentos genéricos durante años, y el viernes, un alto funcionario del Departamento de Justicia (DOJ) señaló lo que su agencia podría hacer en el futuro.

Si los contribuyentes han pagado en exceso por colusión, el DOJ "se involucrará en el lado civil y recuperará los daños y perjuicios para el gobierno de los EE UU", dijo el Subprocurador de la división antimonopolio Makan Delrahim en la Universidad George Mason, según Bloomberg.

"En la medida en que los contribuyentes hayan tenido que pagar esa factura, creo que los contribuyentes deberían recuperarlo", dijo, según citó el servicio de noticias.

El tema de fijar los precios de venta ha estado pesando sobre los fabricantes de medicamentos genéricos durante varios años, ya que Bloomberg informó por primera vez en noviembre de 2016 que los funcionarios estaban considerando imponer cargos tras una investigación multianual.

El fiscal general de Connecticut, George Jepsen, inició una investigación en 2014 tras notar aumentos "sospechosos" en ciertos genéricos, según un comunicado de su oficina.

Los federales aún no han presentado cargos, pero el año pasado, casi todos los estados del país se unieron a una demanda civil contra el presidente de Mylan, Rajiv Malik, el presidente ejecutivo de Emcure, Satish Mehta, y 18 compañías. Los estados alegaron que se habían fijado precios de 15 medicamentos de Mylan, Teva, Sandoz y otros fabricantes de medicamentos.

En ese momento, Jepsen publicó una hoja de datos describiendo la conducta como "incluso más generalizada" que la descrita en la demanda. Los estados podrían ampliar la demanda más tarde, según el documento.

Delrahim respaldó ese sentimiento el viernes y dijo que la investigación es "muy amplia", según Bloomberg.

Al avanzar para obtener más información sobre los presuntos acuerdos, en mayo, los investigadores firmaron acuerdos con antiguos ejecutivos de la pequeña compañía de genéricos Heritage Pharma a cambio de su cooperación en la investigación. Jepsen dijo en un comunicado que el acuerdo "fortalecerá significativamente nuestra capacidad para manejar el litigio y avanzar en nuestra investigación".

Al dirigirse a los ejecutivos de la compañía, los estados esperan evitar que en el futuro se fijen los precios, según la oficina de Jepsen. Malik y Mehta estuvieron "directamente involucrados en la preparación de un acuerdo ilegal y medidas específicas para

garantizar que fuera ejecutado por sus subordinados", dijeron los estados.

Mylan respondió que tiene una "fe profunda" en Malik y que su propia investigación interna no encontró ninguna evidencia de fijación de precios.

EE UU. Novartis estaba 'comprando recetas', dicen los federales, mientras médicos y representantes se preparan para testificar en el caso de los sobornos (*Novartis was 'buying scripts,' feds say, as doctors and reps prepare to testify in kickbacks case*)

Eric Sagonowsky |

FiercePharma, 21 de marzo de 2018

<https://www.fiercepharma.com/legal/kickbacks-evidence-against-novartis-wide-ranging-and-comprehensive-feds-say>

Traducido por Salud y Fármacos

Según documentos judiciales, representantes de ventas y médicos de Novartis planean testificar en un caso de comisiones irregulares que se han estado otorgando durante mucho tiempo, mientras los fiscales recopilan evidencia que dicen que demuestra que la empresa intercambiaba cenas de lujo y entretenimiento, y en algunos casos, empleos para familiares de médicos, a cambio de aumentar el número de prescripciones.

Los médicos y los representantes están listos para hablar de "comidas suntuosas, alcohol y otros beneficios". Según los fiscales, Novartis brindó médicos a cambio de recetas. El gobierno planea presentar el caso de que el fabricante de medicamentos estaba "esencialmente comprando recetas", según una nueva demanda.

Los abogados de Novartis, sin embargo, argumentan que la evidencia del gobierno no es lo suficientemente específica como para respaldar las acusaciones y planean solicitar al tribunal que rechace al menos algunos de los cargos.

Los fiscales federales dijeron el lunes que su evidencia era "amplia y exhaustiva". La demanda alega que Novartis usó miles de eventos "simulados" (reuniones sociales anunciadas como programas educativos) para inducir a los médicos a escribir más recetas. En un fallo anterior sobre el caso, el juez Paul Gardephe ordenó a Novartis presentar información sobre casi 80.000 eventos médicos realizados entre 2002 y 2011.

Los médicos testificarán que "en base a sus interacciones con los representantes de ventas de [Novartis], entendieron que habían sido invitados a asistir a programas con oradores y mesas redondas porque [Novartis] quería inducirlos a escribir más" recetas, escribió el lunes el abogado estadounidense Geoffrey Berman en la demanda.

En algunas de las "mesas redondas" de médicos, solo había un médico presente, según una queja del gobierno de 2013. En múltiples instancias, la compañía contrató a familiares de médicos como representantes para que siguieran escribiendo recetas, alega el gobierno. En 2008, la compañía organizó una fiesta navideña en un restaurante en Huntington, Nueva York, para representantes de ventas y prescriptores. Según la demanda no asistieron médicos, aunque uno recibió un pago de honorarios.

Un portavoz de Novartis dijo a FiercePharma que "cada parte proporcionará las declaraciones de testigos para apoyar sus argumentos".

"El hecho es que Novartis ha identificado múltiples aspectos para los cuales el gobierno carece de evidencia específica que respalde sus argumentos", dijo, y agregó que la compañía cree que tiene derecho a un juicio sumario.

"Novartis no está de acuerdo con la caracterización que el gobierno hace de nuestra conducta y continúa cuestionando las acusaciones relativas a ciertos programas de oradores de 2002 a 2011", dijo el portavoz. "Creemos firmemente en el valor de la educación médica de igual a igual y en la transparencia en torno a estas interacciones".

Los abogados de Novartis dijeron en un comunicado la semana pasada que el gobierno carece de "evidencia específica de que los programas sirvieron como un quid pro quo a cambio de recetas". La compañía planea optar por decisiones sumarias en base a su afirmación de que el gobierno carece de evidencia confiable, entre otros puntos.

Además, algunas de las acusaciones están cubiertas en un acuerdo por US\$422,5 millones firmado en 2010, dice la farmacéutica. El acuerdo cubría las actividades de promoción de varios medicamentos, incluyendo Diovan, Exforge y Tekturna.

Novartis dice que el gobierno tiene la intención de utilizar "marcadores", como la cantidad de eventos a los que asistió un médico, en lugar de "evidencia individualizada" para demostrar que los médicos recibieron sobornos. Pero los fiscales dicen que tienen registros con las fechas de los eventos, los asistentes, lugares, costos y más.

Algunos médicos recibieron pagos por algunos eventos que nunca ocurrieron, y otras reuniones no tenían "contenido educativo", según el gobierno. Además, Novartis "incentivó deliberadamente a su fuerza de ventas para organizar eventos promocionales" con su estructura de compensación, según la demanda, y tuvo un programa de cumplimiento "casi inexistente" durante el período.

Según la presentación de Novartis, se ha programado una conferencia para hablar de la situación para el 19 de abril.

A medida que se desarrolla el caso de EE UU, Novartis también está involucrada en una investigación de soborno en Grecia, donde los legisladores han votado para iniciar una investigación a 10 funcionarios acusados de aceptar sobornos. La situación se ha vuelto cada vez más política, pero el fabricante de medicamentos dijo que, si se encuentran irregularidades, tiene la intención de "aceptar la responsabilidad" y actuar de manera "decisiva" para "prevenir futuras malas conductas".

La corte de EE. UU invalida la patente de J & J contra el cáncer y afecta al BTG del Reino Unido (*U.S. court invalidates J&J cancer drug patent, hitting UK's BTG*) **Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes**

Jan Wolfe, Michael Erman
Reuters, 18 de enero de 2018

<https://www.reuters.com/article/us-astrazeneca-r-d/at-astrazeneca-fewer-drug-projects-bring-big-productivity-jump-idUSKBN1F8009>

Traducido por Salud y Fármacos

Europa. **El Tribunal General aprueba la forma en que EMA maneja la transparencia** (*General Court confirms EMA approach to transparency*)

Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en Europa**

Comunicado de Prensa, EMA/73690/2018

EMA, 6 de febrero de 2018

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/02/WC500243216.pdf

Traducido por Salud y Fármacos

Francia. **Hoy informamos sobre la contribución de Francia al litigio paneuropeo en curso sobre los genéricos de Truvada®.**

(*Today we report about France's contribution to the ongoing pan-European litigation over generics of Truvada®*). Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Tratados de Libre Comercio, Propiedad Intelectual y Patentes**

Lionel Vidal

Patent My French, September 5, 2017

<http://patentmyfrench.com/a-true-vade-mecum-to-spc-law/>

Traducido por Salud y Fármacos

Francia. **Francia multa a J & J con 25 millones de euros por parche analgésico** (*France fines J&J 25 million euros over painkiller patch*)

Staff

Reuters, 20 de diciembre de 2017

<https://www.reuters.com/article/us-ocular-subpoena/ocular-therapeutix-gets-subpoena-from-sec-over-eye-pain-drug-idUSKBN1EG2C3?feedType=RSS&feedName=healthNews>

Traducido por Salud y Fármacos

La autoridad de competencia de Francia multó el miércoles al grupo estadounidense Johnson & Johnson con €25 millones (US\$29,6 millones) tras dictaminar que la empresa había ralentizado deliberadamente la salida al mercado a copias genéricas de su analgésico Durogesic.

Durogesic se vende como un parche cutáneo para controlar el dolor moderado a severo continuo y a menudo se prescribe en casos de cáncer. Contiene fentanilo, un opioide que, si se usa mal, puede provocar la muerte por sobredosis.

La autoridad que vigila por la competencia en Francia (Autorite de la Concurrence) dijo que Janssen de J & J había "intervenido repetidamente" para bloquear los procesos de aprobación de las copias genéricas de Durogesic en Francia y las menospreció cuando estuvo en contacto con médicos y otros profesionales de la salud.

La compañía disputó el hallazgo.

"Nos oponemos firmemente a las declaraciones contenidas en el comunicado de la autoridad de competencia y sus evaluaciones", dijo un portavoz de J & J en un comunicado enviado por correo electrónico, agregando que la compañía estaba estudiando sus opciones.

El caso fue llevado al regulador por la firma alemana Ratiopharm, más tarde adquirida por Teva de Israel, cuando Durogesic perdió su patente en 2005.

En 2013, se ordenó a la francesa Sanofi pagar €40,6 millones por menospreciar la competencia de genéricos de su anticoagulante Plavix.

Informe de Matthias Blamont; Edición por Sudip Kar-Gupta

Grecia. **El primer ministro griego interviene en la creciente investigación policial sobre los sobornos de Novartis** (*Greek prime minister steps in to police exploding Novartis bribery investigation*)

Arlene Weintraub

FiercePharma, 9 de febrero de 2018

<https://www.fiercepharma.com/legal/greek-prime-minister-steps-to-police-exploding-novartis-bribery-investigation>

Traducido por Salud y Fármacos

Apenas días después de que 10 ex ministros griegos se vieran implicados en las acusaciones de soborno contra Novartis, el primer ministro griego está solicitando la constitución de un comité parlamentario especial para investigar los cargos, que han sido calificados como difamatorios por algunos políticos involucrados en el escándalo.

Mientras tanto, tres ex ejecutivos de Novartis que se cree proporcionaron el contenido de las acusaciones han sido criticados, incluso cuando su abogado lucha para proteger sus identidades.

La investigación de las oficinas de Novartis en Grecia empezó en enero pasado, pero estalló a principios de esta semana cuando surgieron las noticias de que el caso sería presentado al parlamento griego, que luego decidiría si enjuicia a los 10 políticos. Novartis es blanco de acusaciones por soborno a médicos y funcionarios del gobierno para ayudar a aumentar las ventas de sus medicamentos.

Ahora, el primer ministro Alexis Tsipras quiere que un comité especial investigue las acusaciones de que 10 políticos recibieron millones de euros a cambio de fijar los precios de los medicamentos y otorgar otros favores a Novartis, según informes de la prensa local.

Un portavoz de Novartis le dijo a FiercePharma que la compañía continúa "cooperando con las solicitudes de las autoridades locales y extranjeras". Novartis no ha recibido una acusación relacionada con la investigación en Grecia, agregó.

Según informes de prensa sobre el informe de los fiscales, las denuncias de soborno se derivaron del testimonio de tres testigos que trabajaban para Novartis. Los testigos hablaron con el FBI, que se unió a la investigación en Grecia. Los empleados

informaron que el ministro de salud de Grecia de 2006 a 2009 recibió €40 millones (US\$49 millones) a cambio de comprar "una gran cantidad" de productos de Novartis, según The Greek Reporter. El ministro de salud, que trabajó entre 2009 y 2010, supuestamente aceptó €120.000 (US\$147.000) de la compañía y lo lavó a través de una firma de hardware, agregó la organización.

Al menos uno de los políticos mencionados en el informe quiere que se revele la identidad de los tres testigos de Novartis. Según Político, Dimitris Avramopoulos, que fue ministro de Salud entre 2006 y 2009 y ahora se desempeña como comisionado europeo para asuntos migratorios e internos, realizó una conferencia de prensa el viernes y dijo que presentará una demanda para exigir que los nombres de los testigos se hagan públicos.

"Es una conspiración, mentiras increíbles [que] no cumplen las características de las declaraciones de un testigo para que pueda ser evaluado", dijo Avramopoulos sobre los chivatazos anónimos. "Tienen el objetivo obvio de calumniarme y difamarme".

A principios de esta semana, el ex viceprimer ministro griego Evangelos Venizelos calificó su inclusión en la investigación de Novartis como "una distracción política barata".

Un ex ejecutivo de Novartis también se está expresando. Konstantinos Frouzidis, ex vicepresidente de Novartis en Grecia dijo en Facebook el miércoles que cree que los fiscales deben hacer público el informe Novartis y que todo el asunto es una "broma pesada". Según informes, entregó su pasaporte a los fiscales.

Una de las razones por las que el caso Novartis se ha apoderado de Grecia es que el país estuvo al borde del colapso financiero durante parte del período que está bajo escrutinio, 2006 a 2015. Los fiscales creen que, con los sobornos estimados en millones de euros, la pérdida para el país podría haber sido de miles de millones, según el New York Times.

Novartis, por su parte, ha revisado sus políticas globales y éticas a raíz de las investigaciones en Grecia y otros países, incluyendo Corea. Los cambios incluyeron la puesta en marcha de programas de capacitación para que los ejecutivos de cada país tomen decisiones que cumplan con las reglamentaciones locales. Un portavoz de la compañía dijo "Estamos comprometidos con los mismos altos estándares de conducta comercial ética y de cumplimiento de la normativa, dondequiera que Novartis haga negocios".

Israel. Las autoridades israelíes son indulgentes con Teva mientras el caso de sobornos en el extranjero se resuelve en medio de otros grandes problemas (*Israeli authorities cut Teva some slack as foreign bribery case resolved amid other big problems*)

Eric Palmer

Fierce Pharma, 15 de enero de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/israeli-authorities-cut-teva-some-slack-as-foreign-bribery-case-resolved-amidst-other-big>

Traducido por Salud y Fármacos

Teva Pharmaceuticals, que ya ha pagado quinientos millones de dólares en multas estadounidenses por haber sobornado a médicos extranjeros, ahora ha llegado a un acuerdo con las autoridades en Israel, pero por una fracción de esa cantidad.

El Departamento de Justicia de Israel ha ordenado que Teva pague US\$22 millones, informa el servicio de noticias israelí AFP, pero como parte del acuerdo del domingo la exime de cargos penales.

Al fijar el monto, el ministerio señaló que la compañía, en su acuerdo con las autoridades de EE UU, ya había reconocido sus errores y tomado medidas para evitar problemas similares en el futuro. Las autoridades israelíes también dijeron que "una condena penal podría causar daños significativos", informa AFP.

"Cabe señalar que después de que la compañía se enterara de la investigación en EE UU, implementó un sólido programa de cumplimiento y aseguró su cumplimiento con estándares muy altos, diseñados para proteger a Teva y a sus subsidiarias de violaciones futuras", dijo la compañía en un comunicado enviado por correo electrónico. "Todos los empleados que fueron responsables de los delitos ya no están en la empresa. La investigación y la resolución de hoy no responde a hechos nuevos, sino a hechos que estuvieron sujetos a la resolución de la ley de Prácticas Corruptas Extranjeras (Foreign Corrupt Practices Act) con las autoridades de los EE UU en 2016".

El acuerdo se produce cuando la farmacéutica ya está lidiando con muchos otros problemas, tal como lo reconoció Kåre Schultz, nuevo CEO de Teva, la semana pasada durante la J.P. Morgan Healthcare Conference. Para volver a encarrilar a la farmacéutica, Schultz, en los próximos dos años recortará 14,000 empleos y cerrará hasta 25 plantas de fabricación. Eso está programado para ahorrar a Teva US\$3.000 millones en costos anuales que Schultz dijo que Teva contrajo como resultado de las malas decisiones de sus gerentes previos. Sus pasos han incluido una reorganización administrativa.

Las autoridades israelíes comenzaron a echar un vistazo a las acusaciones de soborno hace un año después de que Teva acordara pagar casi US\$520 millones al Departamento de Justicia y a la Comisión Nacional de Valores (SEC) de EE UU para resolver las violaciones de la Ley de Prácticas Corruptas en el Extranjero (Foreign Corrupt Practices Act). El caso también resultó en una demanda de los accionistas.

El acuerdo con EE UU surgió de los cargos federales de soborno relacionados con sus operaciones en Rusia, Ucrania y México, donde el fabricante de medicamentos reconoció haber pagado sobornos para atraer a los médicos a recetar su medicamento para la esclerosis múltiple, Copaxone. El acuerdo de Teva es la multa más grande pagada por una compañía farmacéutica por violaciones a la FCPA. Se impuso tras años de investigaciones sobre sus prácticas.

Ensayos Clínicos

Investigaciones

Ensayos clínicos no comerciales versus ensayos clínicos comerciales: estudio retrospectivo de las solicitudes presentadas a un comité de ética de investigación (*Non-Commercial versus Commercial Clinical Trials: a Retrospective Study of the Applications Submitted to a Research Ethics Committee*)

Fuentes Camps I, Rodríguez A, Agustí A

British Journal of Clinical Pharmacology, 2018; DOI: 10.1111/bcp.13555

Resumido por Salud y Fármacos

Resumen de los autores

Hay muchas dificultades para llevar a cabo investigaciones clínicas sin el apoyo de la industria farmacéutica. En este estudio observacional retrospectivo, se compararon algunas características del diseño, el registro público de ensayos clínicos y la tasa de publicación de los ensayos clínicos no comerciales con las de los de ensayos clínicos comerciales.

Entre mayo de 2004 y mayo de 2009 se presentaron un total de 809 solicitudes de evaluación de ensayos clínicos con fármacos al comité de ética de investigación de un hospital terciario, y el 16,3% de los ensayos no fueron comerciales. Se trata principalmente de ensayos controlados fase IV, multicéntricos nacionales y no enmascarados, en comparación con los ensayos comerciales que fueron principalmente ensayos de fase II-III, multicéntricos internacionales y enmascarados de doble ciego. Los ensayos comerciales se registraron y publicaron con más frecuencia que los no comerciales. Se necesita más financiamiento para investigación no comercial. Los resultados de la investigación, comercial o no comercial deben diseminarse para no comprometer su valor científico o social.

Datos adicionales seleccionados por Salud y Fármacos

En Europa, entre el 10 y el 30% de los ensayos clínicos con medicamentos no son comerciales, es decir, están financiados por centros de investigación o universidades, sin que intervenga para nada la industria.

Entre mayo 2004 y mayo 2009, el comité de ética del Valle Hebrón (Barcelona) revisó 809 protocolos de ensayos clínicos con medicamentos, emitiendo una opinión desfavorable en 31 de ellos (3,8%), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas según el tipo de patrocinio.

En el Cuadro 1 se puede ver que, de los 778 ensayos clínicos aprobados, el 83,7% tenían financiamiento de la industria. La mayoría de los estudios no comerciales eran estudios multicéntricos a nivel nacional, de Fase IV y abiertos.

El Cuadro 2 indica que, una vez la agencia reguladora aprobó los estudios, los no comerciales tardaron más en arrancar que los patrocinados por la industria.

Además, una mayor proporción de los estudios patrocinados por la industria fueron registrados en clinicaltrials.gov (91,7% vs 55,9%) y publicados en revistas en inglés (63,8% versus 39,4%, $p < 0,001$).

Cuadro 1. Características de los ensayos clínicos con medicamentos aprobados por el comité de ética

		Patrocinados por la industria (n=651)	No comerciales (n=127)	p	Total (n=778)
Centros participantes	Multicéntrico Internacional	599 (92%)	33 (26%)	P<0,001	632 (81,2%)
	Multicéntrico Nacional	37 (5,7%)	76 (59,8%)		113 (14,5%)
	En un solo centro	15 (2,3%)	18 (14,2%)		33 (4,3%)
Diseño	Controlado	493 (75,7%)	92 (72,4%)	P=0,501	585 (75,2%)
	No controlado	158 (24,3%)	35 (27,6%)		193 (24,8%)
Tipo de enmascaramiento	Abierto	122 (24,7%)	51 (55,4%)	P<0,001	173 (29,6%)
	Doble ciego	359 (72,8%)	35 (38,0%)		394 (67,4%)
	Ciego simple	5 (1%)	1 (1,1%)		6 (1%)
	Observador ciego	7 (1,4%)	5 (5,4%)		12 (2,1%)
Fase del ensayo clínico	Fase I	56 (8,6%)	6 (4,7%)	P<0,001	62 (8%)
	Fase II	196 (30,1%)	24 (18,9%)		220 (28,3%)
	Fase III	307 (47,2%)	17 (13,4%)		324 (41,6%)
	Fase IV	92 (14,1%)	80 (63,0%)		172 (22,1%)

Cuadro 2. Tiempo que transcurre desde que la agencia reguladora aprueba el ensayo hasta que se inicia, según patrocinio

	Patrocinados por la industria (n=466)	No comerciales (n=75)	Total
Mediana en días	126,5	206,0	144,0
Percentil 25	75,8	137,0	81,0
Percentil 75	238,0	388,0	254,0
Tiempo mínimo	0,0	44	0
Tiempo máximo	893,0	989	989

Muchos de los ensayos clínicos aleatorizados podrían no estar justificados: Estudio transversal que analiza la justificación científica y la ética de los ensayos clínicos aleatorizados

(Many RCTs may not be justified: A cross-sectional analysis of the ethics and science of randomized clinical trials)

De Meulemeester J, Fedyk M, Jurkovic L, Reaume M, Dowlatshahi D, Stotts G, Shamy M.

J Clin Epidemiol (Article in press). Published online: Dec 2017. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.027

Resumido y traducido por Salud y Fármacos

Objetivo: proponemos tres criterios científicos que consideramos importantes para justificar desde el punto de vista ético los ensayos clínicos aleatorios (ECAs): (1) deben diseñarse en torno a una hipótesis clara; (2) debería existir incertidumbre en torno a esa hipótesis; (3) esa incertidumbre debería haber estado establecida a través de una revisión sistemática. Nuestra hipótesis fue que la mayoría de una muestra de ECAs publicados recientemente no incorporarían explícitamente estos criterios, por lo que potencialmente estarían injustificados por razones científicas.

Diseño y configuración del estudio: análisis transversal de todos los ECAs publicados en 2015 en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) y el *Journal of the American Medical Association* (JAMA). Cada artículo y protocolo se revisó buscando: 1) una declaración clara de la hipótesis central; 2) referencias a "equilibrio-equipose" o "consenso"; 3) alguna indicación de evidencia de incertidumbre; 4) un meta-análisis o revisión sistemática entorno a la hipótesis o pregunta de estudio.

Resultados: se incluyeron 208 artículos de ECAs y 199 protocolos. Combinando los resultados del análisis de los artículos y protocolos, el 76% tenían una hipótesis claramente establecida, el 99% se refirieron a alguna forma de incertidumbre y el 54% citó una revisión sistemática o metanálisis relevante. Solo el 44% de los textos contenían los tres criterios científicos. Hubo pocas referencias a "equilibrio o equipose" (10%) o "consenso" (11%), y esas referencias a equilibrio (equipose) fueron a menudo inconsistentes con las definiciones aceptadas.

Conclusiones: la mayoría de los ECAs (56%) no cumplieron con los tres criterios científicos descritos anteriormente y, por lo tanto, podrían ser científicamente y, por lo tanto, éticamente injustificados. Recomendamos que se abandone el "equilibrio o equipose", "equilibrio clínico" y "falta de consenso" como criterios científicos para los ECAs, y se reemplacen por la expectativa de que los ECAs tengan una hipótesis clara y significativa, entorno a la cual se haya establecido incertidumbre a través de una revisión sistemática de la literatura.

Introducción

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) son esenciales para ampliar el conocimiento médico, pero no están exentos de riesgos para los pacientes y también tienen un costo significativo [1].

Por lo tanto, los investigadores, reguladores, agencias de financiación y editores deberían poder determinar cuándo un ECA está éticamente justificado, al menos en virtud de su potencial científico, es decir, cuando es necesario hacer un ECA en lugar de otro proyecto de investigación o simplemente cuando no hay que investigar.

Cuando el 85% de la investigación clínica podría no servir para nada [2], hay un fuerte imperativo ético, financiero y científico

para desarrollar criterios que sirvan para evaluar su interés científico [3], porque si un ensayo no está científicamente justificado, no puede ser éticamente justificable [4,5], pues se pone a pacientes en riesgo para hacer investigación redundante [6].

En la actualidad, no existen criterios universalmente aceptados para guiar a las partes interesadas a determinar cuándo un ECA está éticamente justificado en virtud de su calidad científica. Si bien las pautas CONSORT requieren que los ECAs publicados informen sus fundamentos, no explican cómo evaluar su justificación [7]. Gran parte de la literatura reciente sobre la justificación del ECA hace referencia al concepto de "equilibrio o equipose" [8, 9, 10]. "Equilibrio o equipose" se puede definir de varias maneras, no hay una universalmente aceptada [11, 12, 13] y puede ser difícil de operacionalizar [14].

Utilizando los principios de las guías CONSORT [7] y de las declaraciones de ética de los ECA [4,6,15], hemos propuesto que parte de la justificación ética del ECA debe incluir el cumplimiento de tres criterios científicos [16, 17]. Primero, un ECA debe abordar una pregunta y testar una hipótesis específica. Segundo, la pregunta central del ECA no debería haber sido respondida, lo que significa que la incertidumbre debería persistir [18]. En otras palabras, la investigación no debería ser redundante. En tercer lugar, esta incertidumbre probatoria debería establecerse de manera suficientemente rigurosa, por ejemplo, a través de una revisión sistemática de los conocimientos disponibles [19, 20].

¿Los ECAs publicados recientemente cumplirían nuestros tres criterios? Hasta donde sabemos, pocos estudios han evaluado si los ECAs cumplen con los elementos propuestos anteriormente, y ninguno lo ha hecho como si se tratara de un conjunto de criterios éticamente relevantes. La falta de antecedentes y de objetivos en los ECA publicados se han señalado, en una revisión reciente de Cochrane, como un problema importante [21]. En 2004, Desbiens encontró que solo el 27% de los ECAs publicados en cuatro revistas de alto impacto contenían una hipótesis explícita [22]. En 2010, Clarke et al. encontró que solo el 39% de los ECAs citó una revisión sistemática en su introducción [23].

Presumimos que la mayoría de los ECAs recientemente publicados en dos revistas de alto impacto, el *New England Journal of Medicine* (NEJM) y el *Journal of the American Medical Association* (JAMA), no cumplirían los tres criterios descritos anteriormente.

Métodos

Realizamos un estudio transversal de todos los ECAs publicados en el NEJM y en JAMA en el año 2015. Se incluyeron los estudios que involucraron la asignación al azar de los participantes a uno de varios brazos de tratamiento, en donde se compararan los resultados.

Buscamos en cada artículo y su protocolo de investigación (cuando estuvo disponible) la presencia de: (1) una hipótesis central claramente establecida, (2) referencias a "equilibrio o equipoise", "equilibrio clínico" o "falta de consenso", (3) algún indicio de evidencia de incertidumbre (es decir, falta de evidencia o evidencia de ensayos en etapas tempranas, evidencia conflictiva o evidencia de mala calidad), y (4) un metanálisis o revisión sistemática entorno a la hipótesis o la pregunta del estudio.

Un revisor primario evaluó todos los resúmenes de cada artículo publicado para identificar los ECAs y analizó los textos completos de los artículos y protocolos para identificar las categorías descritas anteriormente. Un segundo revisor verificó el 10% de los artículos y protocolos al azar, para determinar la validez del cribado inicial. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Resultados

Identificamos 406 documentos e incluimos 208 artículos que presentaron los resultados de ECAs originales. De estos, 199 habían publicado los protocolos de investigación, que también fueron revisados. Hubo un 95% de concordancia entre las evaluaciones de los dos revisores en cuanto a la presencia de las categorías de elementos enumeradas anteriormente.

Entre todos los documentos analizados, el 76% de los ECAs tenían una hipótesis claramente establecida (51 en el artículo y 153 en el protocolo, 158 en alguno de los dos), el 99% hacía referencia a alguna forma de incertidumbre probatoria (202 en el artículo, 188 en el protocolo, 207 en alguno de los dos), y el 54% relacionó esa incertidumbre con los resultados de una revisión sistemática o metanálisis (87 en el artículo, 80 en el protocolo, 112 en alguno de los dos).

Las referencias a "equilibrio o equipoise" (10%) o falta de consenso (11%) fueron raras, y se presentaron principalmente en los protocolos de los ensayos y no en el manuscrito. La palabra "equipoise" apareció solo 27 veces en total, en asociación con solo 22 ensayos.

Además, el análisis de sus usos demostró que "equipoise o equilibrio" se definió de diferentes maneras, incluso en relación a la incertidumbre de los investigadores individuales (2 menciones), al desacuerdo comunitario establecido a través de encuestas (2 menciones), a las variaciones en la práctica clínica (5 menciones), a la debilidad percibida de la evidencia disponible (6 menciones) o como comentarios no específicos sobre la incertidumbre (3 menciones).

Finalmente, una minoría de ECAs (91, o 44%) cumplió con todos los elementos, ya sea en los artículos principales (32) o en los protocolos (61): (1) una hipótesis clara; (2) cualquier incertidumbre manifestada como "equilibrio o equipoise", "falta de consenso" o alguna discusión sobre la literatura; y (3) un metaanálisis relevante o revisión sistemática.

4. Discusión

Según nuestro estudio, la mayoría de los ECAs publicados en dos revistas líderes en 2015 no cumplieron con un conjunto de criterios científicos básicos que podrían utilizarse para justificar

éticamente la realización de un ECA, es decir, tener una hipótesis clara y establecer la incertidumbre mediante una revisión sistemática de la literatura. Esto es preocupante, porque un ensayo que no cumple con estos criterios puede ser innecesario, perjudicial para sus participantes y, debido a que la idoneidad ética de un ECA está condicionada a su justificación científica, incluso no ético.

4.1 Hipótesis. Generalmente, se considera que las hipótesis son una parte necesaria de la investigación científica, incluyendo los ECAs, como se refleja en la lista de verificación de la declaración CONSORT [7]. Nuestros resultados demuestran que casi uno de cada cuatro de los ECAs que revisamos no tenían una hipótesis explícitamente establecida, y muchas de las hipótesis que se explicitaron fueron científicamente triviales. Por ejemplo, el ensayo SERVE-HF, que evaluó la servoventilación adaptativa para la apnea central del sueño en la insuficiencia cardíaca sistólica, presentó la hipótesis de que "el tiempo hasta el primer evento en el grupo de intervención es diferente al tiempo hasta el primer evento en el grupo control" [25].

Al igual que en todas las demás áreas de la investigación científica, las hipótesis en medicina deberían ser científicamente verosímiles y explícitas, ya que demarcan el alcance del ECA y dictan los métodos necesarios y los análisis estadísticos; sin ellos, la hipótesis nula puede rechazarse inapropiadamente [15]. Si no hay suficiente conocimiento para permitir a los investigadores especular sobre el resultado de un ECA, el ensayo puede estar insuficientemente justificado por motivos éticos, y quizás otras formas de investigación científica serían más adecuadas para abordar la pregunta.

4.2 Equipoise, Consenso e Incertidumbre Evidente. Los médicos y los investigadores generalmente están de acuerdo en que antes de inscribir a los pacientes en un ECA debería haber incertidumbre, y que llevar a cabo un ensayo cuando se sabe que un tratamiento es superior a su comparador no es ético. Cómo se establece tal incertidumbre no está claro. "Equipoise" a menudo se invoca para reflejar este estándar de incertidumbre, aunque aparecen múltiples definiciones en la literatura. Tal como lo definió inicialmente el jurista estadounidense Charles Fried en 1974, "equilibrio o equipoise" exige que los médicos individuales que inscriben a los pacientes en los ensayos carezcan de preferencia para que se pruebe cualquiera de las intervenciones, aunque no especificó ninguna forma de establecer ese hecho [26]. En 1987, el bioético Benjamin Freedman propuso que no es necesario que los médicos individuales estén indecisos para que un ensayo sea éticamente aceptable; más bien, se trata de que haya desacuerdo a nivel comunitario creó "equipoise clínico" y esto es lo que justifica la realización de un ECA [8].

En nuestro análisis de los ECAs publicados, las referencias a la incertidumbre fueron casi universales, aunque "equilibrio o equipoise" o "equilibrio clínico" aparecieron con moderación. Es importante destacar que pocas referencias se alinearon con cualquiera de las definiciones reconocidas: dos referencias reflejaban el equilibrio individual de Fried y dos hicieron referencia a encuestas formales a una comunidad de expertos que satisfacían el "equilibrio clínico" de Freedman. Varios autores dieron a entender que existía equilibrio cuando había variación

en la práctica clínica, o cuando no se había realizado un ECA sobre el tema en cuestión.

Se observaron aplicaciones erróneas del concepto de equipoise en referencia al estado glucémico de los pacientes, o al contenido de los materiales educativos. Dado que rara vez se menciona el equilibrio, y los investigadores parecen entenderlo mal, debe cuestionarse su utilidad como estándar ético en la justificación de los ECAs.

4.3 Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Casi todos los estudios mencionaron alguna forma de incertidumbre en la evidencia, refiriéndonos a la incertidumbre que surge de la falta de evidencia científica en torno a la pregunta de investigación, debido a que la evidencia existente es de baja calidad o debido a que hay pruebas o directrices contradictorias. Sin embargo, los autores de los estudios no necesariamente establecieron cuán rigurosa o sistemáticamente habían revisado la literatura, y pudieron haber presentado una selección sesgada de artículos para justificar sus ECAs [27]. Idealmente, la evidencia de incertidumbre en torno a una pregunta de investigación debe establecerse mediante una revisión bibliográfica sistemática o un metaanálisis, aunque esto solo se realizó en aproximadamente la mitad de los ECAs que revisamos. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis generalmente se consideran las formas más efectivas de resumir el conocimiento y evaluar la incertidumbre en torno a una posible pregunta de investigación [28,29]. Además, permiten que los investigadores determinen si su pregunta de investigación ya ha sido suficientemente respondida, evitando así estudios redundantes y daños innecesarios para los pacientes [30].

4.4 Limitaciones. Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Si bien nuestro tamaño de muestra es pequeño en comparación con el volumen de ECAs publicados anualmente, es grande en comparación con estudios previos con metodologías similares [22, 23, 31] y nuestra selección de ECAs, publicada exclusivamente en revistas de alta calidad, probablemente refleja prácticas generalizadas. En segundo lugar, nuestra metodología de estudio no nos permitió diferenciar de forma concluyente entre los problemas de validez científica y los de los informes de investigación. Por ejemplo, los autores de los ensayos que propusieron estos ECAs pueden haber tratado de establecer un equilibrio o equipoise pero no lo mencionaron, o pueden haber sabido que había revisiones sistemáticas, pero no las citaron. Ambas circunstancias parecen poco probables [32] y hablan de la importancia de incluir estos elementos (o la falta de ellos) en la justificación del ECA.

5. Conclusiones

Los ECAs solo deben realizarse si están científicamente y éticamente justificados. En esta revisión de 208 ECAs, solo el 44% cumplió un conjunto de criterios científicos básicos que parecen importantes para que sean éticamente justificables. Por lo tanto, es posible que muchos de los que constituyen el 56% de los ECAs revisados en este estudio no estén (científicamente y por lo tanto) éticamente justificados. En nuestra muestra, el concepto de equilibrio fue raramente mencionado, y casi nunca se usó de manera consistente con las definiciones aceptadas. Por lo tanto, "equilibrio o equipoise" parecería no ser un estándar útil para determinar si los ECAs están científicamente justificados.

Recomendamos que se abandone "equilibrio o equipoise", "equilibrio clínico" y "falta de consenso" como conceptos utilizados para determinar la garantía científica de los ECAs, ya que carecen de significados estándar y empíricamente estables. Hacemos eco de las llamadas recientes de las agencias de financiación, reguladores, comités de ética en investigación y editoriales que dicen que se requiere una revisión sistemática para justificar el diseño del ECA [3, 23] y sugerimos que también se requiera que los estudios contengan hipótesis explícitas y significativas. Criterios éticos adicionales (como el consentimiento) y criterios metodológicos (como una población adecuadamente definida, tamaño de muestra y técnicas de reclutamiento) también deben cumplirse para que un ECA esté científicamente justificado, aunque no evaluamos estos parámetros en nuestro estudio actual. También alentaríamos a los investigadores a considerar si sus preguntas de investigación pueden abordarse mejor a través de otras formas de investigación clínica que presenten menos riesgos éticos para los pacientes que los ECAs.

Referencias

1. Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet* 2005; 366: 107-108
2. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When Are Randomised Trials Unnecessary? Picking Signal from Noise. *BMJ* 2007; 334: 349.
3. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards Evidence Based Research. *BMJ* 2016; 355: i5440.
4. Rutstein DD. The Ethical Design of Human Experiments. In: Beauchamp TL, Walters L., editors. *Contemporary Issues in Bioethics*. Dickenson Publishing Co.: Encino, CA; 1978. p. 421-429.
5. Freedman B. Scientific Value and Validity as Ethical Requirements for Research: A Proposed Explication. *IRB* 1987; 9: 7-10.
6. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principle for medical research involving human subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul 2008; www.wma.net/e/policy/b3.htm (accessed 2 June 2009).
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. *BMJ* 2010; 340: c869.
8. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141-145.
9. London AJ. Equipoise in Research: Integrating Ethics and Science in Human Research. *JAMA* 2017; 317 (5): 525-526.
10. Panel on Research Ethics, Government of Canada. *Clinical Trials. Tricouncil Policy Statement 2 – Chapter 11*. Published online February 12, 2015. <http://www.pre.ethics.gc.ca/eng/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/chapter11-chapitre11/> Accessed September 1, 2016.
11. Sackett DL. Equipoise: A Term Whose Time (If It Ever Came) Has Surely Gone. *CMAJ* 2000; 163: 835-836.
12. Miller FG, Brody H. A Critique of Clinical Equipoise: Therapeutic Misconception in the Ethics of Clinical Trials. *Hastings Ctr Rep* 2003;33:19-28.
13. Fedyk M, Shamy MCF. Projectability, Disagreement and Consensus: A Challenge to Clinical Equipoise. *Theoret & App Ethics* 2014;3:17-34.
14. Shamy MCF, Stahnisch FW, Hill MD. Fallibility: A New Perspective on the Ethics of Clinical Trial Enrollment. *Int J Stroke* 2015; 10: 2-6.
15. Rouder JN, Morey RD, Verhagen J, Province JM, Wagenmakers EJ. Is There a Free Lunch in Inference? *Top Cogn Sci* 2016; 8: 520-47.
16. Shamy M, Fedyk M. Clinical Trials Involving Hypertension. *New Engl J Med* 2017;376:289-290.

17. Shamy M, Fedyk M. On the Justification and Regulation of Randomized Clinical Trials. *J Clin Epi* 2017;
18. Kurzrock R, Stewart DJ. Equipoise Abandoned? Randomization and Clinical Trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 2471-2474.
19. Chalmers I. The scandalous failure of science to cumulate evidence scientifically. *Clin Trials* 2005; 2: 229-31.
20. Clarke M. Doing New Research? Don't Forget the Old. *PLoS Med* 2004; 1: e35.
21. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does Use of the CONSORT Statement Impact the Completeness of Reporting of Randomised Controlled Trials Published in Medical Journals? A Cochrane review. *Syst Rev* 2012; 1: 60. doi: 10.1186/2046-4053-1-60.
22. Desbiens NA. The Presence of Hypotheses in the Medical Literature. *Am J Med Sci* 2004; 328: 319-22.
23. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical Trials Should Begin and End with Systematic Reviews of Relevant Evidence: 12 years and Waiting. *Lancet* 2010; 376: 20-21.
24. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *BMJ* 2010; 340: e332.
25. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
26. Fried C. *Medical Experimentation: Personal Integrity and Social Policy*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1974. pp.51.
27. Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *BMJ* 2009; 339: b2680.
28. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: Potentials and promise. *BMJ* 1997; 315: 1371-4.
29. Guyatt GH, Haynes R, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: Xv. Evidence-based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care. *JAMA* 2000; 284: 1290-6.
30. Fergusson D, Glass K, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005; 2: 218-232.
31. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion Sections in Reports of Controlled Trials Published in General Medical Journals. *JAMA* 2001; 287: 2799-2801.
32. Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. *J Clin Epidemiol* 2016; 69: 174-178.

Características y comparación de los informes provisionales de los ensayos clínicos aleatorizados con las publicaciones definitivas (*Characteristics of interim publications of randomized clinical trials and comparison with final publications*)

Woloshin S, Schwartz LM, Bagley PJ, Blunt HB, White B
JAMA. 2018;319(4):404-406. doi:10.1001/jama.2017.20653
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2670245>

Resumido por Salud y Fármacos

La publicación de los resultados provisionales de los ensayos clínicos aleatorios (ECAs) puede tener consecuencias, potencialmente minando la integridad del ensayo si se rompe el ciego o promoviendo que participantes abandonen o se cambian de grupo [1], lo cual puede aumentar la incertidumbre porque los resultados basados en menos resultados son menos precisos o exageran los verdaderos efectos del tratamiento, como se ha demostrado en los ensayos que se terminan tempranamente [2,3] pero también en los ensayos en curso [4]. Sin embargo, como los resultados provisionales son nuevos y a menudo prometedores, pueden generar bastante interés, y puede acabar siendo engañoso si los resultados cambian. Describimos las características de las publicaciones provisionales de los ensayos aleatorios en curso y comparamos su consistencia y prominencia con sus publicaciones finales.

Métodos

Se realizaron búsquedas en PubMed de ensayos aleatorizados publicados entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015 que incluyeran los términos "provisional", "no maduro" o "inmaduro" en el título o resumen, excluyendo los estudios piloto, protocolos y ensayos de tratamientos contra el cáncer que informaran sobre el impacto en una variable primaria final (supervivencia libre de progresión) pero resultados secundarios provisionales (supervivencia general). Para identificar las publicaciones finales, buscamos en PubMed, ClinicalTrials.gov y Web of Science hasta el 1 de diciembre de 2016 y utilizamos los números de registro de los ensayos, los nombres de los autores y de los ensayos, grupos aleatorizados y tamaños de muestra planificados y los apareamos con los de los informes provisionales. Cuando no se encontró ninguna publicación definitiva, se envió un correo electrónico a los autores de los

informes provisionales (20% [13/66] respondieron entre enero y septiembre de 2017).

Dos revisores (S.W. y L.M.S.) resumieron de forma independiente los datos y resolvieron los desacuerdos mediante discusión. Al comparar las publicaciones provisionales y finales tuvimos en cuenta si informaron la misma eficacia o resultado de seguridad, y las características del ensayo y la prominencia de la publicación (factor de impacto de la revista, puntuación de atención Altmetric para noticias y redes sociales) usando pruebas de diferencia pareada (McNemar o rango) para generar valores P de 2 colas ($P < .05$ se consideró estadísticamente significativo) y utilizando Stata versión 14.2 (StataCorp). Además, categorizamos conclusiones abstractas (no diferentes, beneficiosas o perjudiciales) y comparamos los cambios entre las publicaciones provisionales y las finales.

Resultados

Se informaron resultados provisionales en 613 de 1267 publicaciones seleccionadas. De estas, el 72% ($n = 442$) informaron sobre ensayos interrumpidos tempranamente (por sus beneficios, $n = 105$, por sus daños, $n = 67$, futilidad, $n = 224$ u otros problemas, $n = 46$). Los restantes 171 ensayos en curso (principalmente en oncología, cirugía o cardiología) informaron resultados provisionales de eficacia o seguridad (Cuadro 1, disponible en el enlace que aparece en el encabezado). Cuarenta por ciento ($n = 68$) de las publicaciones indicaron que el análisis intermedio se había incluido en el protocolo, pero la mitad ($n = 86$) no proporcionó ninguna razón.

Los resultados finales se publicaron para el 61% ($n = 98$) de los 160 ensayos cuyos resultados podrían haber sido publicados (es

decir, más de 1 año después de la fecha de finalización del estudio especificada en el registro del ensayo). Entre los 73 pares que informaron la misma eficacia o resultado de seguridad, los análisis provisionales tuvieron menos participantes (mediana, 205 frente a 295 participantes) y un seguimiento más breve (mediana, 48 frente a 104 semanas) que los análisis finales (Cuadro 2, disponible en el encabezado). Las publicaciones provisionales y finales tuvieron una prominencia similar, y para la mayoría (79%, n = 58) las conclusiones abstractas no cambiaron: 32 concluyeron consistentemente que la intervención no fue diferente al efecto del comparador y 26 concluyeron sistemáticamente que la intervención fue beneficiosa. Veintiún por ciento (n = 15) cambiaron: 4 de no diferente a beneficioso, 3 de no diferente a nocivo (o posiblemente nocivo), 6 de beneficioso a no diferente, 1 de beneficioso a nocivo y 1 de inconcluso a no inferior (ver ejemplos en el Cuadro 2 en el enlace del encabezado). El cambio de beneficioso a perjudicial se produjo porque el daño de la dosis alta de imatinib, que redujo la supervivencia libre de eventos frente a la dosis estándar, surgió en la publicación final [5,6].

Discusión

Muchas publicaciones provisionales informaron los resultados del análisis sin mencionar si se había especificado en el protocolo o sin dar ninguna justificación. La frecuente no publicación de los resultados finales significa que los verdaderos efectos del tratamiento a menudo permanecen desconocidos. Las publicaciones provisionales y finales tuvieron una prominencia similar en las revistas y en los medios, y la mayoría llegaron a conclusiones similares. Sin embargo, en el 21% de los casos, los médicos podrían no haber recibido información adecuada sobre si una intervención fue beneficiosa, dañina o ineficaz. Las limitaciones incluyen la subestimación de publicaciones provisionales (texto completo no analizado), la tasa de publicación final (publicaciones no identificadas o ensayos elegibles para publicación clasificados erróneamente) y el alcance de los cambios en el análisis provisional y el final (solo se analiza un resultado clave).

La publicación provisional debe limitarse a los análisis que se pre-especifican en el protocolo, y se deben hacer cuando hay suficientes resultados para garantizar la estabilidad estadística y en situaciones que tengan pocas probabilidades de minar la integridad del ensayo (por ejemplo, no pueden pasar pacientes de un brazo a otro del ensayo cuando se comparan dos técnicas quirúrgicas y todos los pacientes han sido operados). Incluir rutinariamente la palabra "provisional" en el título y justificar el motivo por el que se publica ayudaría a alertar a los lectores sobre las incertidumbres inherentes. Las revistas, los autores y los financiadores deben comprometerse a hacer que los resultados finales sean accesibles vinculando las publicaciones provisionales con los informes finales, siempre que estén disponibles.

Referencias

1. Stephens RJ, Langley RE, Mulvenna P, Nankivell M, Vail A, Parmar MK. Interim results in clinical trials: do we need to keep all interim randomised clinical trial results confidential? *Lung Cancer*. 2014;85(2):116-118.
2. Wang H, Rosner GL, Goodman SN. Quantifying over-estimation in early stopped clinical trials and the "freezing effect" on subsequent research. *Clin Trials*. 2016;13(6):621-631.
3. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al; STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-1187.
4. Counsell N, Biri D, Fraczek J, Hackshaw A. Publishing interim results of randomised clinical trials in peer-reviewed journals. *Clin Trials*. 2017;14(1):67-77.
5. Petzer AL, Wolf D, Fong D, et al. High-dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in patients with pretreated Philadelphia-positive, BCR-ABL-positive chronic phase chronic myeloid leukemia: first results from the randomized CELSG phase III CML 11 "ISTAHIT" study. *Haematologica*. 2010;95(6):908-913.
6. Petzer AL, Fong D, Lion T, et al. High-dose imatinib induction followed by standard-dose maintenance in pre-treated chronic phase chronic myeloid leukemia patients—final analysis of a randomized, multicenter, phase III trial. *Haematologica*. 2012;97(10):1562-1569.

Lo que los ensayos con Gardasil podrían no haber detectado (*What the Gardasil testing may have missed*)

Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones

Frederik Joelving

Slate, 17 de diciembre de 2017

<https://slate.com/health-and-science/2017/12/flaws-in-the-clinical-trials-for-gardasil-made-it-harder-to-properly-assess-safety.html>

[Read a companion piece from Slate's science editor on this investigation.](#)

Tachaduras en los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos: lo que la industria patrocinadora oculta

(*Redactions in protocols for drug trials: what industry sponsors concealed*)

Marquardsen M, Ogden M, Gøtzsche PC

Journal of the Royal Society of Medicine, 25 de enero de 2018

<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0141076817750554>

Traducido por Salud y Fármacos

Objetivo: Describir el tipo de información que la industria tacha en los protocolos contemporáneos de ensayos clínicos aleatorizados con fármacos que patrocinan y que aportan resultados relevantes para el paciente, y evaluar la existencia de un fundamento legítimo para tales eliminaciones de información.

Diseño. Estudio de cohortes. En virtud de la Ley de Libertad de Información, solicitamos acceso a los protocolos de ensayos clínicos aprobados por comités de ética en investigación en Dinamarca entre octubre de 2012 y marzo de 2013. Recibimos 17 protocolos consecutivos, en los que se habían borrado información antes de que nos los entregaran, y nueve protocolos que no habían sido alterados. Las empresas se negaron a permitir

que los comités nos dieran acceso a cinco protocolos adicionales, y en otros tres casos faltaron documentos.

Participantes. No aplica.

Lugar: No aplica.

Medida de resultado principal: Cantidad y naturaleza de la información eliminada con relación a 22 variables clave del protocolo predefinidas.

Resultados: Las partes del protocolo en donde se eliminó más información corresponde a las secciones donde hay más evidencia empírica de que ha habido problemas sustanciales de confiabilidad en los ensayos con medicamentos que se han publicado: análisis de datos, manejo de datos faltantes, detección y análisis de eventos adversos, definición de medidas de resultado, análisis provisionales y finalización prematura del estudio, acceso del patrocinador a los datos que se van generando mientras se ejecuta el estudio, propiedad de los datos y derechos de publicación de los investigadores. Las partes del texto que se habían eliminado diferían ampliamente, tanto entre las empresas como entre los ensayos patrocinados por la misma empresa.

Conclusiones: No pudimos identificar ningún fundamento legítimo para la eliminación de la información. La desconfianza actual en los ensayos de medicamentos patrocinados por la industria solo puede cambiar si la industria ofrece acceso incondicional a los protocolos de los ensayos y a otros documentos y datos relevantes.

Introducción

Se necesita tener acceso a los protocolos de los ensayos para hacer una evaluación adecuada de la veracidad de los informes sobre ensayos con medicamentos, pero es difícil acceder a ellos [1,2]. Las compañías farmacéuticas habitualmente afirman que contienen información comercial confidencial, secretos comerciales o propiedad intelectual, aunque no parece que haya secretos comerciales en los protocolos de ensayos [2].

Cuando, en virtud de la Ley de Libertad de Información, solicitamos acceso a una cohorte de protocolos de investigación de ensayos clínicos con medicamentos en curso que hubieran sido aprobados recientemente por uno de los cinco comités regionales de ética en investigación de Dinamarca tuvimos dificultades. Deseamos comparar la información en los protocolos con la información proporcionada a los pacientes para evaluar si los ensayos fueron éticos y necesarios, y si se había ocultado a los pacientes información esencial sobre los beneficios y los daños de los medicamentos. En varias ocasiones, los comités regionales permitieron que el patrocinador eliminar grandes cantidades de información importante para nuestra investigación, y en algunos casos, ni siquiera recibimos el protocolo. Tras recurrir al Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud, recibimos protocolos para todos los ensayos, que a menudo tenían más información (habían tachado menos) que los que habíamos recibido de un comité local. Esto nos dio una oportunidad única para evaluar si las eliminaciones tenían sentido y eran consistentes entre y dentro de las empresas.

Métodos

Utilizamos el sitio web del Comité Nacional Danés de Ética en la Investigación en Salud para ver los títulos de todos los estudios aprobados por uno de los cinco comités regionales de ética de Dinamarca entre enero de 2012 y marzo de 2013 (1401 proyectos).

La base de datos incluye información sobre la fecha de aprobación, el título del proyecto, las regiones donde se llevará a cabo el estudio y el nombre del investigador que lo coordina. Se realizaron búsquedas en la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales de la Organización Mundial de la Salud y en clinicaltrials.gov utilizando como términos de búsqueda el número de identificación del estudio o el título o palabras clave del título de los 1401 proyectos. Cuando no logramos encontrar el estudio en los registros de ensayos clínicos, hicimos una búsqueda en Google. La información recopilada incluyó el tipo de estudio, el diseño, la población, las intervenciones, los criterios de inclusión y exclusión, los resultados primarios y el tamaño estimado de la muestra.

Solo nos interesaron los ensayos aleatorizados que podrían ser directamente relevantes para los pacientes y, por lo tanto, excluimos los estudios que utilizaron medidas de resultado subrogadas como resultados primarios, por ejemplo, presión arterial y colesterol, ya que tienden a sobreestimar el beneficio de los medicamentos y a pasar por alto los daños graves [3]. También excluimos los ensayos con un diseño cruzado o los aleatorizados por conglomerados, ya que nuestro objetivo era recopilar una cohorte de proyectos que tuvieran un diseño razonablemente comparable. Un observador realizó el primer cribado de los proyectos y consultó con un observador adicional cuando había incertidumbre sobre su elegibilidad.

Encontramos 212 proyectos que parecían cumplir nuestros criterios, y como queríamos tener una muestra mínima de 60 protocolos, que nuestra investigación previa ha demostrado que es suficiente para proyectos como el actual [4-7] solicitamos acceso a 78 protocolos de ensayos aprobados por un comité regional durante los últimos seis meses (octubre de 2012 a marzo de 2013).

Solicitamos a los comités que nos dieran acceso al protocolo completo y a todos los documentos relacionados, incluyendo los relativos a los derechos de publicación, que no siempre forman parte del protocolo. Resaltamos que nuestros resultados se publicarían de forma que no se pudieran identificar los ensayos individuales y los referimos a nuestras investigaciones previas sobre protocolos [4-7] que habían aportado resultados importantes sobre la seguridad del paciente.

Para evaluar sistemáticamente las características de la información eliminada (tachada), adaptamos un marco de análisis que se utilizó en una revisión Cochrane que comparaba el contenido de los protocolos con los informes de ensayos [8]. En base a los resultados de esta revisión, definimos 22 variables clave del protocolo. Un observador (MM) revisó los protocolos en los que se había eliminado información y observó si las secciones correspondientes a nuestras variables se habían ocultado parcial o completamente. Como esta evaluación fue algo subjetiva, todos los casos ambiguos se discutieron con un segundo observador (PCG). Por lo general, era posible inferir lo que se había tachado de la tabla de contenidos o del texto que no

se había tachado nada que recibimos después de nuestra apelación al comité nacional de ética en investigación. En algunos protocolos, pudimos ver lo que habían tachado copiando el texto ennegrecido y pegándolo en un documento de Word. Cuando fue imposible determinar si las secciones que buscamos habían sido eliminadas o simplemente no se mencionaron en un protocolo, las categorizamos como desconocidas.

Resultados

Resultó muy difícil obtener los 78 protocolos que solicitamos a los comités de ética locales y los protocolos originales que contenían toda la información nos fueron entregados con mucha información tachada. El comité nacional de ética de la investigación nos ofreció acceso completo siempre que firmamos un acuerdo de confidencialidad estableciendo que no compartiríamos la información que un patrocinador considera confidencial con otros. A pesar de eso, varias compañías se negaron a proporcionar su protocolo e involucraron a sus abogados. Sanofi-Aventis demandó al comité nacional, pero perdió el caso. Incluso después de un año y medio, los procesos para obtener varios protocolos todavía estaban en curso. Finalmente, en 2016, tres años después de iniciar nuestro proyecto, recibimos el último protocolo que habíamos solicitado.

Se excluyeron ocho protocolos que no cumplieron con nuestros criterios de inclusión: cinco no incluían un resultado primario clínicamente relevante; uno tenía diseño cruzado; uno no fue aleatorio; y uno estaba duplicado.

Solo 17 de los 34 protocolos de ensayos patrocinados comercialmente en los que no se había borrado nada, en comparación con 34 de los 36 ensayos que no tenía patrocinio comercial ($p = 0,00003$, prueba exacta de Fisher). Sin embargo, también hubo problemas con estos 17 protocolos sin que se hubiera borrado nada. Inicialmente solo recibimos nueve protocolos sin que se eliminara material del comité de ética local, y estos habían sido escritos por Boehringer Ingelheim, Abbott, Pharmacosmos, Celgene, Neottract, Novartis, Threshold Pharmaceuticals, Pfizer y Eli Lilly. No hubo superposición de empresas en absoluto con las 17 empresas con protocolos de los que se habían borrado información (Cuadro 1). Cinco compañías estaban en total oposición de que recibiéramos algo; estas compañías eran Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Biosensor, Grünenthal e Intarcia. Las tres compañías restantes, no entregaron otros documentos aparte del protocolo: el folleto de los investigadores (Ipsen Pharma); un acuerdo para la realización del ensayo clínico (Novartis); y el acuerdo financiero (Stryker).

Cuadro 1: Compañías patrocinadoras y cantidad de información tachada en los protocolos

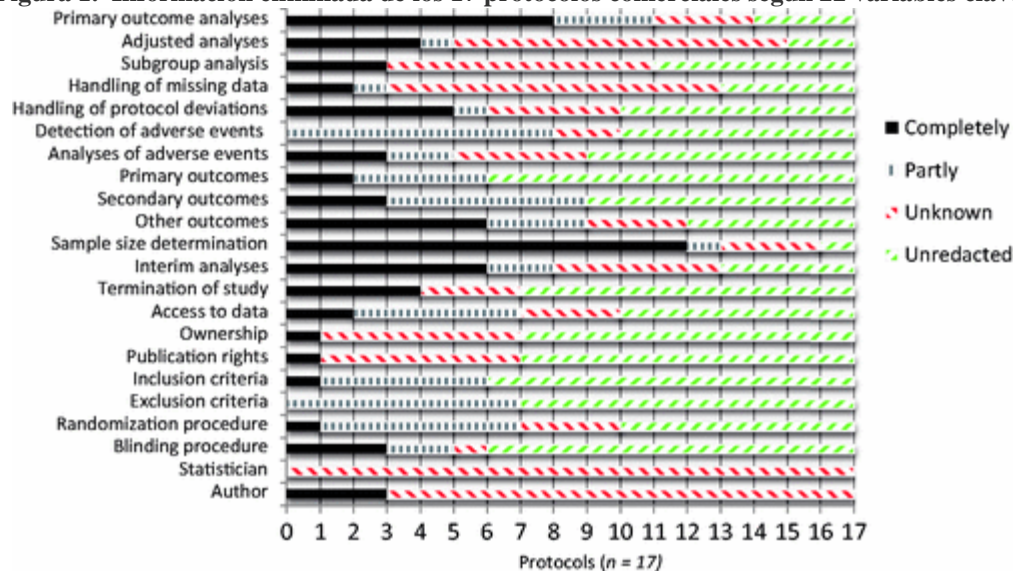
	Variables tachadas (%)	Variables desconocidas (%)	Total (%)
Sanofi-Aventis	73	23	95
Merck Sharp and Dohme ^a	44	42	86
Novo Nordisk	41	41	82
Mundipharma research	0	73	73
Bayer	32	27	59
Bristol-Myers Squibb ^b	39	18	57
BM ImmunoTherapeutics	27	27	55
Glaxo Smith Kline ^b	34	11	45
Janssen	27	14	41
Amgen ^c	18	20	38

a= una media de cuatro protocolos; b= una media de dos protocolos; c= una media de tres protocolos

Describimos aquí la información que fue eliminada de los 17 ensayos con patrocinio comercial. La mediana del número de páginas en los protocolos fue 111 (rango: 60 a 197). El grado en que nuestras 22 variables fueron eliminadas se presenta en la

Figura 1, y hemos clasificado a las empresas de acuerdo a su nivel de sigilo en el Cuadro 1. Primero describimos los problemas más serios.

Figura 1. Información eliminada de los 17 protocolos comerciales según 22 variables clave.



Resultados primarios. En ocho protocolos tacharon toda la información sobre el análisis de los resultados primarios (47%). En cuanto a su definición, no se alteró nada en 11 protocolos, mientras que cuatro ocultaron partes de sus resultados primarios (Sanofi-Aventis había borrado las seis páginas en donde se definían los cinco componentes del criterio de valoración compuesto de eficacia primaria). En los dos protocolos restantes, Bristol-Myers Squibb y GlaxoSmithKline habían ocultado todas las medidas primarias de resultado.

Resultados secundarios. En ocho protocolos no tacharon nada mientras que en seis ocultaron secciones de los resultados secundarios. En los tres protocolos restantes, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme y Glaxo-SmithKline ocultaron todos sus resultados secundarios.

Otros resultados. No pudimos ver lo que se había eliminado en tres protocolos. En otros tres protocolos se tachó parte de la información, mientras que en seis protocolos se tachó todo lo que aparecía en secciones como "Resultados exploratorios", "Otras medidas de impacto" u "Otra medida de impacto de eficacia". En los otros cinco protocolos restantes, no había una sección de otros resultados.

Análisis ajustados. Solo dos compañías tenían una sección sobre ajustes al análisis que pudiéramos leer. En 12 protocolos, toda la información relacionada con estadísticas fue tachada, mientras que en uno solo se habían tachado algunas partes. Clasificamos a los dos protocolos restantes como desconocidos.

Análisis de subgrupos. Los análisis de subgrupos se describieron en nueve protocolos, tres de los cuales habían redactado toda la información, mientras que los otros seis no la ocultaron. Clasificamos los ocho protocolos restantes como desconocidos.

Manejo de datos faltantes. Merck había tachado todo en dos de sus protocolos; GlaxoSmithKline se refirió a un plan de informes y análisis que no teníamos, y Amgen había tachado partes del contenido. Clasificamos diez protocolos como desconocidos. La información estaba intacta en tres protocolos.

Manejo de las desviaciones del protocolo. En cinco protocolos tacharon todo, y en uno, la mayor parte del texto había desaparecido. Clasificamos cuatro protocolos como desconocidos. En siete protocolos no se había borrado nada, pero uno refería al lector a un Manual de Operaciones Estándar que no teníamos.

Detección de eventos adversos. En dos protocolos de Merck y Mundipharma no fue posible evaluar cómo se manejarían los eventos adversos, ya que los protocolos estaban tan tachados que los registramos como desconocidos. Ocho protocolos tenía textos tachados parcialmente y Sanofi-Aventis tachó la mayor parte del texto en la sección "Obligaciones del investigador con respecto a los informes de seguridad". Otras compañías también ocultaron información esencial. En dos de sus protocolos, Merck había tachado gran parte de la información de la sección 'Monitoreo y evaluación de seguridad'; bajo 'Sobredosis' se eliminó toda la información de valor; y en un protocolo desapareció toda la información sobre 'Lista de medidas de seguridad', 'Selección de

experiencias adversas no graves (si corresponde)' y 'Definición de sobredosis para este protocolo'. Novo Nordisk había tachado todo en las secciones 'Eventos médicos de interés especial' y 'Precauciones y / o sobredosis', mientras que Amgen había oscurecido los riesgos de seguridad de su medicamento en investigación. En siete protocolos no se había eliminado nada del texto.

Análisis de eventos adversos. En tres protocolos, todo fue eliminado. Dos protocolos fueron tenía partes del texto tachadas, y en uno de ellos, GlaxoSmithKline se refirió a un Plan de Informes y Análisis que no teníamos. Cuatro protocolos fueron registrados como desconocidos; no pudimos evaluar si los análisis de seguridad se describieron en la sección sobre consideraciones estadísticas, ya que ésta fue completamente eliminada. En ocho de los protocolos no se había eliminado nada.

Determinación del tamaño de la muestra. En 12 protocolos, toda la información fue eliminada, y en uno, algunas partes fueron tachadas, incluyendo el poder y la tasa de respuesta asumida. Clasificamos tres protocolos como desconocidos. Solo un protocolo, de GlaxoSmithKline, no tenía nada tachado.

Análisis provisionales y terminación del estudio. En seis protocolos, toda la información sobre los análisis provisionales había sido tachada, y en dos, había partes tachadas. Otros cinco protocolos fueron registrados como desconocidos. Dos estudios no incluían un plan de análisis de datos provisionales, y en los dos protocolos restantes, pudimos leer la sección sobre análisis provisional.

Los criterios de terminación se tacharon totalmente en cuatro casos, mientras que tres se registraron como desconocidos. En uno de estos, Novo Nordisk tenía una sección legible, pero refería a una carta de monitoreo de datos y seguridad, que no teníamos, para ver los criterios de terminación. En los diez protocolos restantes, no se ocultaron los criterios de terminación, pero en nueve, el patrocinador se reservó el derecho de finalizar el estudio en cualquier momento. Merck fue la única compañía con un protocolo que incluía criterios sobre cuándo el estudio se podría finalizar prematuramente, pero patrocinaba otro ensayo en el que se reservaba el derecho de finalizar el estudio en cualquier momento.

Acceso a los datos durante la implementación del estudio. Merck había tachado todas las secciones sobre los comités de seguridad y monitoreo en dos protocolos, y cinco protocolos adicionales también tenían tachaduras en esta sección. Siete protocolos tenían el texto completo y los tres restantes fueron registrados como desconocidos.

Además, 11 protocolos, seis de los cuales se registraron como "íntegros" porque no habían modificado el acceso a la información, referían a cartas de revisión a las que no teníamos acceso. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, se desconocía si el patrocinador podía tener acceso a la información acumulada durante la realización del ensayo.

Propiedad de los datos y derechos de publicación. Sanofi-Aventis tachó toda la información sobre la propiedad de los datos. Seis protocolos no tenían tachaduras, pero incluían una

declaración de que los datos recopilados durante el estudio eran propiedad exclusiva del patrocinador. No pudimos encontrar ninguna información sobre la propiedad de los datos en los diez protocolos restantes.

Merck había ocultado toda la información sobre el derecho de los investigadores a publicar en un protocolo, y Amgen había tachado alrededor del 80% del texto en un contrato entre el patrocinador y el investigador. Seis de diez protocolos sin tachaduras incluían una declaración por la que el patrocinador necesitaba aprobar los manuscritos o podía exigir la eliminación de información considerada confidencial; en los otros cuatro protocolos, el patrocinador tenía derecho a posponer la publicación. Cinco protocolos fueron registrados como desconocidos; tres de estos referían a una carta o contrato que no teníamos.

Criterios de elegibilidad. Seis protocolos tenían tachaduras en los criterios de inclusión y siete en los criterios de exclusión. Sanofi-Aventis había tachado todos los criterios de inclusión en su protocolo y 28 de 30 criterios de exclusión.

Procedimiento de aleatorización. Sanofi-Aventis había ennegrecido todo. Seis protocolos fueron tachados parcialmente, lo que hizo imposible evaluar si el procedimiento de asignación al azar era adecuado. Tres protocolos adicionales describieron el estudio como aleatorio, pero no pudimos encontrar una sección con el procedimiento, y tres no se modificaron, pero remitieron al lector a otros documentos para obtener detalles, a los que no tuvimos acceso. Por lo tanto, solo cuatro protocolos revelaron el procedimiento de asignación al azar.

Procedimiento de cegamiento. El procedimiento de cegamiento fue completamente tachado en tres protocolos y casi por completo en dos. Clasificamos un protocolo como desconocido. Los 11 protocolos restantes no fueron modificados.

Autores y estadísticos. Ninguno de los 17 protocolos especificó quién era el estadístico. Solo tres protocolos tenían una sección que mencionaba al autor del protocolo, pero estaba ennegrecida. En cinco protocolos, el patrocinador había eliminado los nombres del director del estudio, el investigador coordinador, el director del ensayo o la persona de contacto del patrocinador principal.

Discusión

Hasta donde sabemos, esta es la primera evaluación sistemática de la información de los protocolos de ensayos clínicos que las compañías farmacéuticas no desean divulgar a investigadores independientes. Hay un informe de un caso a cuyo autor, un ex miembro de un comité de ética de investigación, se pidió que participara en un estudio de la vacuna contra la varicela zóster para prevenir el herpes zóster [9]. Él describe sus dificultades para acceder al protocolo de investigación y ofrece una visión general de la información que tacharon cuando finalmente lo recibió. Concluyó sarcásticamente que si prevalecía la política de evitar que los protocolos estuvieran al alcance del público, la pregunta más interesante sería si los comités de ética de la investigación deberían exigir que se informara rutinariamente a los participantes sobre su derecho a acceder a los protocolos tachados.

La cantidad de tachaduras en los protocolos que recibimos fue tan grande que se convirtieron en bastante inútiles para fines de investigación, por ejemplo, para evaluar la justificación ética de los estudios y para identificar discrepancias con las publicaciones subsecuentes [6]. Si hubiera existido un fundamento ético legítimo para las tachaduras, hubiéramos esperado que fueran razonablemente uniformes entre las empresas y dentro de la misma empresa, pero ese no fue el caso. Por ejemplo, Merck Sharp & Dohme tachó prácticamente todo en uno de sus protocolos y mucho menos en sus otros tres protocolos, de modo que, en promedio, el 44% de las variables se habían redactado. Eli Lilly nos negó el acceso a uno de sus protocolos, pero aceptó que obtuviéramos otro sin ninguna tachadura, y Bristol Myers Squibb nos negó el acceso a un protocolo y en promedio tachó el 39% de las variables en otros dos protocolos.

Hubo más tachaduras en aquellas secciones del protocolo en las que existe evidencia empírica de que hay problemas sustanciales con la confiabilidad de los datos publicados de los ensayos con medicamentos. No hay buenas razones para eliminar la definición y el análisis de los resultados primarios, pero hay razones no aceptables para ocultar la mala conducta científica. En la primera revisión sistemática que comparó los protocolos con los informes publicados de los ensayos, encontramos que al menos un resultado primario había sido modificado, introducido u omitido en dos tercios de los informes, y este cambio no se mencionó en un solo informe publicado [4].

Hay muchas formas de manejar datos faltantes y de hacer análisis ajustados, y es preocupante que solo tres y dos protocolos, respectivamente, tuvieran información completa sobre estos aspectos. Anteriormente, informamos sobre las discrepancias no reconocidas sobre los datos faltantes entre los protocolos y las publicaciones en 39 de 49 ensayos y en los análisis ajustados para 23 de 28 ensayos [5].

También es digno de mención que solo un protocolo no tenía tachaduras en la sección de determinación del tamaño de la muestra, ya que esta sección a menudo se cambia post hoc para ajustarse mejor a lo que se obtuvo. En nuestra investigación anterior, encontramos discrepancias no reconocidas para los cálculos del tamaño de la muestra en 18 de 34 ensayos [5].

En la mayoría de los casos, no estaba claro si el patrocinador podía tener acceso a los datos a medida que avanzaba el ensayo y todo lo relacionado con los análisis provisionales estaba tachado en seis protocolos. Además, en la mayoría de los casos, el patrocinador podía finalizar el ensayo en cualquier momento. Anteriormente descubrimos que el patrocinador tenía control potencial sobre un ensayo en ejecución en 32 de 44 ensayos, y que el patrocinador tenía acceso a los datos que se iban acumulando en 16 ensayos, por ejemplo a través de análisis provisionales y de su participación en los comités de monitoreo de datos y seguridad, pero dicho acceso fue revelado en un solo informe del ensayo correspondiente [6]. La posibilidad de que el patrocinador realice un control inapropiado de un ensayo en curso acarrea el riesgo de que el ensayo se detenga cuando los datos son favorables para el patrocinador. Una revisión sistemática de 143 ensayos suspendidos anticipadamente por sus beneficios mostró que los ensayos con menos eventos arrojaron mayores efectos del tratamiento (odds ratio: 28; intervalo de confianza del 95%: 11-73) [10].

No tenemos idea de por qué solo cuatro protocolos revelaron el procedimiento de asignación al azar, ya que no podemos imaginar ninguna ventaja comercial para ocultarlo.

Hubo mucho secreto respecto a la detección y el análisis de eventos adversos, otra área donde los informes de ensayos publicados a menudo no son confiables y a menudo subestiman seriamente los daños de los medicamentos hasta el punto de omitir la mayoría o todas las muertes que ocurrieron [11,12].

Finalmente, es preocupante que los protocolos tengan tan poca información sobre la propiedad de los datos y los derechos de publicación. Cuando se publica dicha información, a menudo no es confiable. Obtuvimos acceso a los protocolos completos y sin tachaduras de una cohorte de ensayos patrocinados por la industria publicados en *The Lancet* y descubrimos que no había información sobre el acceso de los autores académicos a los datos en 67 de los 69 protocolos [13]. Esto contrastaba notablemente con los artículos publicados, que en 64 ensayos indicaban que uno o más autores académicos tenían acceso a los datos. Parece que en los últimos tiempos se ha vuelto más común que los acuerdos de publicación aparezcan en un documento separado del protocolo, al que nadie tiene acceso, aparte de la empresa y los investigadores académicos [6].

Limitaciones

No abordamos toda la información que había sido eliminada en los protocolos, ya que nos centramos en un conjunto de variables predefinidas, y no teníamos acceso a documentos complementarios que las empresas no habían enviado a los comités de ética de la investigación.

Conclusiones

La reproducibilidad y el control meticuloso de los resultados y el riesgo de sesgo, también por personas que no participan en la investigación, y la comparación de lo publicado con lo planificado, son elementos esenciales de la ciencia. Cuando esto no es posible, la ciencia deja de existir [14]. La desconfianza actual en los ensayos con medicamentos patrocinados por la industria solo puede cambiar si la industria colabora en todo lo que importa a los pacientes, los médicos y la sociedad en general, incluyendo el acceso incondicional a los protocolos de los ensayos, y a todos los documentos adicionales como las cartas de los comités de control de datos (que a menudo contienen información sobre las reglas de detención del ensayo), el folleto

para los investigadores, los contratos entre el patrocinador y los investigadores, datos anonimizados de pacientes en bruto y formularios de informes de casos [15].

Referencias

1. Chan, A-W. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ* 2012; 344: d8013–d8013.
2. Gøtzsche, PC, Jørgensen, AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011; 342: d2686–d2686.
3. Gøtzsche, PC, Liberati, A, Torri, V, Rossetti, L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 238–246.
4. Chan, A-W, Hróbjartsson, A, Haahr, MT, Gøtzsche, PC, Altman, DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457–2465.
5. Chan, A-W, Hróbjartsson, A, Jørgensen, KJ, Gøtzsche, PC, Altman, DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ* 2008; 337: a2299–a2299.
6. Gøtzsche, PC, Hróbjartsson, A, Johansen, HK, Haahr, MT, Altman, DG, Chan, A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 2006; 295: 1645–1646.
7. Gøtzsche, PC, Hróbjartsson, A, Johansen, HK, Haahr, MT, Altman, DG, Chan, AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4: e19–e19.
8. Dwan, K, Altman, DG, Cresswell, L, Blundell, M, Gamble, CL, Williamson, PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: MR000031–MR000031.
9. Veatch, RM. The right of subjects to see the protocol. *IRB* 2002; 24: 6–8.
10. Montori, VM, Devereaux, PJ, Adhikari, NKJ, Burns, KEA, Eggert, CH, Briel, M. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203–2209.
11. Hughes, S, Cohen, D, Jaggi, R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4: e005535–e005535.
12. Gøtzsche, PC. *Deadly psychiatry and organised denial*, Copenhagen: People's Press, 2015.
13. Lundh, A, Krogsbøll, LT, Gøtzsche, PC. Access to data in industry-sponsored trials. *Lancet* 2011; 378: 1995–1996.
14. Vandembroucke, JP. Without new rules for industry-sponsored research, science will cease to exist. *BMJ* 2005; 8: 331–331.
15. Le Noury, J, Nardo, JM, Healy, D, Jureidini, J, Raven, M, Tufanaru, C. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351: h4320–h4320.

Globalización de los Ensayos Clínicos

Editorial: Investigación clínica en seres humanos en Colombia ¿Estamos en crisis?

Gregorio Sánchez.

Acta Médica Colombiana. 2017;(42)4: 207-209

<http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v42n4/0120-2448-amc-42-04-00207.pdf>

La investigación clínica en seres humanos en Colombia en la última década ha mostrado un desarrollo interesante y se ha convertido en un actor importante en Latinoamérica. Según *ClinicalTrials.gov* –la base de datos de estudios clínicos más grande del mundo, Colombia con 927 estudios registrados, recibe

7,6% de los estudios clínicos en Latinoamérica y 0,43% de los estudios en el mundo, lo que indica un incremento de 61% en los últimos cuatro años, por encima del progreso de Argentina (41%) y Chile (45%), siendo superado solo por Brasil (65%). Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, dispositivo, técnica diagnóstica o terapéutica que a través de su aplicación en seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad.

Dado este importante aumento de investigación clínica, el INVIMA, como ente rector de la regulación colombiana, atendió la responsabilidad que adquirió la nación al adoptar las Guías de

Buena Práctica Clínica (BPC) como norma para la investigación clínica en el país. Así, mediante un largo proceso, se dio a la tarea de normalizar, revisar y certificar a los distintos eslabones de la cadena de la IC como centros de investigación (CI), comités de ética en investigación (CEI), investigadores principales, (IP) y sus equipos de trabajo, el personal operativo y los servicios asociados, etc.

La fortaleza regulatoria en ascenso, y la adopción de las BPC en su normativa, visibilizaron entonces la investigación clínica colombiana. Sin embargo, este alentador panorama ha venido cambiando de manera reciente (desde 2017), y después de dos décadas de apogeo, estamos ahora entrando en una crisis con causas multifactoriales que debe enfrentarse si no se quiere que Colombia salga del radar internacional de la investigación

clínica. Las causas de estas crisis se ubican a lo largo de toda la cadena de investigación y hay que reconocerlas, comprenderlas analizarlas y corregirlas. Luego de analizar varias de estas causas, la Asociación de Centros de Investigación Clínica (ACIC) ha empezado a considerar que es necesario reformar la Investigación Clínica en Colombia para mantenerla visible en el espectro internacional y volverla más competitivos. Para lograrlo, la ACIC propone dos estrategias simultáneas: convertir a los CI activos de ACIC en centros de excelencia mediante su plan 2020, y dinamizar la cadena de la IC mediante una Iniciativa Nacional para Transformar la Investigación Clínica (INTIC). Las implicaciones de esta iniciativa de la ACIC son de diverso orden y desde ya han abierto el debate sobre las perspectivas de la IC en el país.

Ensayos Clínicos y Ética

Píldora anticonceptiva: América Latina fue clave en su historia

El Comercio, 7 de enero de 2018

<https://elcomercio.pe/tecnologia/ciencias/pildora-anticonceptiva-america-latina-clave-historia-bbc-noticia-487034>

Pocas innovaciones médicas tuvieron un impacto más masivo y social que la píldora anticonceptiva.

Solo cinco años después de su lanzamiento en EE UU, en 1960, unas 6,5 millones de estadounidenses lo usaban.

Hoy, más de 100 millones de mujeres en todo el mundo eligen esta forma de protección contra el embarazo, según datos de la Universidad de Harvard.

"La píldora" -como se conoce comúnmente- es considerada un hito del feminismo ya que permitió que las mujeres pudieran tener relaciones sexuales sin preocuparse por las consecuencias reproductivas.

Y algunos también asocian su creación con el surgimiento de la llamada "revolución sexual" de los años 60.

Pero el lado menos conocido de esta pastilla tiene que ver con el papel que jugó América Latina en su desarrollo.

Por un lado, porque fue en un país de la región -México- donde se creó por primera vez una hormona sintética que podía bloquear la ovulación, en 1951.

Pero el principal rol que tuvo América Latina -o más bien las mujeres latinoamericanas- en la historia de la píldora es más oscuro.

Tiene que ver con los ensayos a gran escala que se realizaron en Puerto Rico para determinar la efectividad y seguridad de este revolucionario tratamiento, y que siguen siendo motivo de vergüenza para la comunidad científica.

Poco ético

La historia se remonta a 1955. Los científicos John Rock y Gregory Pincus, ambos vinculados con la Universidad de

Harvard, habían logrado desarrollar con éxito una pastilla que evitaba la ovulación.

Usaron hormonas sintéticas, un avance que se había logrado en parte gracias al trabajo del científico mexicano Luis Miramontes, quien logró por primera vez crear una progesterona sintética en 1951, en ciudad de México, junto con dos colegas.

Rock y Pincus necesitaban probar la píldora en humanos para ver sus efectos pero no tenían éxito reclutando voluntarias en Boston, donde estaban basados.

Según el diario The Harvard Crimson -que en septiembre pasado escribió una crónica sobre la "oscura historia" de los anticonceptivos orales titulada "La píldora amarga"- muchas mujeres abandonaban las pruebas clínicas debido a los severos efectos secundarios. Estos incluían "dolor, coágulos de sangre, hemorragias y náusea".

Ansiosos por avanzar, los médicos recurrieron a prácticas poco éticas: probaron su píldora en mujeres con enfermedades mentales que eran pacientes de un hospital asociado con Harvard.

Pero eso tampoco alcanzó. Si querían lograr el permiso de la FDA de EE UU debían realizar ensayos masivos.

¿Pioneras o conejillos de indias?

Fue entonces que los médicos decidieron ir a Puerto Rico.

A diferencia de EE UU donde había legislación que restringía el uso de anticonceptivos, en el país caribeño estaban permitidos e incluso eran fomentados por las autoridades, que querían frenar el crecimiento poblacional.

Los científicos se asentaron en Rio Piedras, un barrio humilde en el municipio de San Juan, y reclutaron a mujeres de bajos recursos.

Se estima que a lo largo de varios años cerca de 1.500 mujeres participaron en las pruebas.

"El estudio no incluía una compensación económica pero nunca tuvieron problemas para conseguir voluntarias", informa el Crimson.

¿Por qué? Así se lo explicó en 2004 al diario The Orlando Sentinel, Delia Mestre, una de las puertorriqueñas que participó en los ensayos:

"Nos sumamos rápidamente sin miramientos. A las mujeres se les dijo que se trataba de un medicamento que evitaría que tuvieran niños que no podían mantener", contó.

En ese momento muchas mujeres usaban la esterilización o el aborto para evitar tener más niños.

Sin embargo, lo que fue especialmente controvertido es que los científicos no les informaron a las pacientes sobre los riesgos y los efectos secundarios del medicamento.

En esa época "los investigadores estadounidenses no estaban bajo obligación de obtener un consentimiento informado", explica el Crimson.

Por ello, los médicos no estaban actuando de forma ilegal aunque muchos consideran que sí se comportaron de forma inmoral. Las pruebas clínicas poco éticas realizadas en Puerto Rico llevaron a la creación de nuevas reglas de la FDA que exigen que los participantes sean mejor informados sobre las drogas que están probando.

Abandonadas

Los ensayos clínicos resultaron un éxito. Después de un año en San Juan los estudios se extendieron a la municipalidad de Humacao, en el este del país, y a la cercana Port-au-Prince, en Haití.

Sin embargo, según la documentación que dejaron Pincus y Rock, el 22% de las participantes abandonaron las pruebas, debido a efectos secundarios severos.

Estos estaban asociados al hecho de que las píldoras contenían tres veces la cantidad de hormonas que llevan en la actualidad.

Según el diario The Washington Post, "tres mujeres fallecieron durante los ensayos clínicos. Pero no se realizaron autopsias, por lo que no se sabe si sus muertes estaban vinculadas con el medicamento".

Los creadores de la píldora incluso minimizaron sus efectos negativos. En una entrevista con el New York Times, Pincus aseguró que "estos efectos secundarios son mayormente psicogénicos. La mayoría ocurre porque las mujeres esperan que pasen".

Pero además de ignorar sus problemas, los "padres de la píldora" también abandonaron a sus pacientes latinoamericanas.

Tras concluir los ensayos clínicos y una vez que la FDA aprobó el anticonceptivo oral -cuyo nombre comercial fue Enovid- en 1960, los médicos dejaron las islas caribeñas y nunca recompensaron a sus pacientes ni les brindaron el medicamento que habían ayudado a crear.

Con un precio de US\$0,50 por pastilla, la mayoría de estas mujeres no volvieron a tener acceso a la píldora.

En tanto, Pincus y Rock pasaron a la historia como dos de los hombres que más contribuyeron a la liberación femenina.

Un nuevo estudio cuestiona el uso de terapias oncológicas en etapa temprana en pediatría (*New study raises questions about early-stage cancer therapies for children*)

Elizabeth Cooney

Statnews, 20 de febrero de 2018

https://www.statnews.com/2018/02/20/early-cancer-research-children/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=95f7bd6f0e-Pharmalot&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-95f7bd6f0e-149615549

Traducido por Salud y Fármacos

El umbral que deben superar los medicamentos para que se pueden utilizar en ensayos clínicos que involucran a niños es, por diseño, más elevado que para los adultos. Antes de que un medicamento pueda administrarse a niños en un ensayo de Fase 1, debe haber sido probado en adultos y haber dado alguna muestra de su seguridad y promesa clínica.

Sin embargo, según un nuevo estudio, eso no significa que los resultados vayan a ser mejores.

Los científicos llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos clínicos de Fase 1 que involucran a niños con cáncer y descubrieron que, en promedio, solo uno de cada 10 experimentarían mejoras. Aproximadamente uno de cada 50 niños morirá a causa de complicaciones relacionadas con el medicamento.

Esos resultados están más o menos en línea con los resultados para los adultos que se ofrecen como voluntarios para los ensayos de Fase 1 en oncología, un resultado que los investigadores no esperaban.

"Las perspectivas de que los ensayos clínicos pediátricos de Fase 1 aporten un gran beneficio son muy bajas y las perspectivas de daños mayores no son triviales", dijo Jonathan Kimmelman, autor principal del estudio, que fue publicado el martes en PLOS Medicine. "No deberíamos consolarnos demasiado con el hecho de que probamos estos medicamentos en adultos [porque] no estamos obteniendo un resultado mucho mejor".

El Dr. Robert Truog, director del Centro de Bioética de la Facultad de Medicina de Harvard, no se sorprendió de que a los niños y adultos les pase lo mismo.

"Creo que es reconfortante saber que estas [tasas] no son sustancialmente diferentes a lo que vemos en los adultos", dijo Truog, que no participó en el estudio. "También será útil para los comités de ética en investigación (CEIs) que evalúen estos estudios, y ahora se puede incluir en las conversaciones que los oncólogos tienen con los padres de los niños con cáncer. Les ayudará a tomar una decisión más informada".

Los ensayos de fase 1 son los que testan el medicamento en seres humanos por primera vez. Los investigadores buscan que los CEIs de los hospitales o universidades aprueben los estudios de Fase I en base a la evidencia de experimentos en animales. La perspectiva de que aporten cualquier beneficio para el paciente es la más baja del ciclo de vida del medicamento y la incertidumbre sobre la posibilidad de causar daño es la más alta.

Las regulaciones de la FDA están para proteger a los niños en todas las fases de la investigación, en general requieren que el riesgo sea compensado por los posibles beneficios, con ajustes más finos para justificar los grados en ambos lados de la ecuación. Eso permite "más que un riesgo mínimo", por ejemplo, cuando hay posibilidad de "beneficio directo".

Cuando los padres tienen que decidir sobre la participación en un ensayo Fase 1, su deseo de hacer algo es muy natural y muy real, dijo Truog.

"Es una parte que está muy presente en nuestra naturaleza humana. Cuando nuestra espalda está contra la pared y alguien dice, 'Aquí hay algo nuevo que podría funcionar', la reacción inmediata es decir: 'Hagámoslo'", dijo Truog, quien también es especialista en medicina de cuidados críticos en el Boston Children's Hospital.

En esta etapa inicial, el potencial de daño es real, mientras que los beneficios son solo medidas subrogadas, dijo Kimmelman, profesor asociado de ética biomédica en la Universidad McGill. Una de esas medidas en la Fase 1 podría ser la reducción del tamaño del tumor, que no necesariamente se traduce en lo que a la gente realmente le importa: la supervivencia.

"Los riesgos son reales. Cuando hay toxicidad farmacológica, esa no es una medida de impacto subrogada", dijo. "Al final del día, cuando estás probando un nuevo medicamento en cualquier población, incluso en niños, la perspectiva de que sea beneficioso y seguro es extremadamente remota y creo que debemos aclarar que, incluso en los estudios de Fase I en pediatría, en los que tenemos estas capas adicionales de protección, realmente no hay un buen balance riesgo-beneficio".

Kimmelman y otros investigadores de McGill analizaron 170 estudios con 4.604 pacientes.

No toman una posición sobre qué impacto deberían tener sus resultados en las regulaciones. Tampoco niegan la necesidad de investigar en los niños.

Ellos notan varias limitaciones en su estudio. Ciertos cánceres de sangre, como la leucemia, tuvieron una mejor respuesta a los medicamentos experimentales que los tumores sólidos, por lo que el promedio podría no reflejarse en ningún tipo de cáncer. Y los investigadores no realizaron su propio análisis de los estudios de Fase 1 en adultos, confiando en los datos de otros para hacer sus comparaciones.

Aun así, esperan que su análisis ayude a padres y médicos y provoque una discusión sobre los riesgos que las regulaciones nacionales e internacionales aceptan.

"Nuestros hallazgos podrían usarse en formularios de consentimiento para permitir que los pacientes y sus tutores tomen decisiones más informadas sobre la participación en ensayos de Fase 1", dijo Marcin Waligora, profesor asociado de filosofía y bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Jagiellonian y primer autor del estudio. "Además de ser útil para los padres, los resultados del estudio podrían ayudar a los investigadores, los comités de ética y los diseñadores de ensayos de oncología".

Truog, de Boston Children's, dijo que el estudio podría ser útil de otra manera. Podría cambiar la forma en que las personas piensan sobre los cuidados paliativos para un niño que ha agotado las opciones de tratamiento y cuyos padres están sopesando un ensayo de Fase 1. El estudio encontró que, en promedio, los pacientes desarrollaron más de un efecto secundario grave y peligroso del medicamento que se estaba estudiando. Aunque no son fatales, estos eventos adversos podrían disminuir la calidad de vida del niño, dijo.

"¿Cuándo mejor sería para los niños tener buenos cuidados paliativos, centrándose en la calidad de vida que le queda al niño en lugar de exponerse a tratamientos experimentales que pueden presentar eventos adversos significativos?" preguntó Truog. "Estas son cosas que los padres deben tener en cuenta".

India. No hay claridad en la investigación sobre las violaciones durante los ensayos clínicos (*No clarity on probe into clinical trial violations*)

Priyanka Pulla

The Hindu, 16 de enero de 2018

<http://www.thehindu.com/sci-tech/health/no-clarity-on-probe-into-clinical-trial-violations/article22445237.ece>

Traducido por Salud y Fármacos

El regulador de medicamentos se niega a compartir sus hallazgos bajo el Derecho de la Ley de Información (RTI).

Casi siete años después de que el regulador indio de medicamentos, el Controlador General de Medicamentos de India (DCGI), comenzara a investigar a nueve organizaciones de investigación clínica (CRO) basadas en Andhra que habían sido acusadas de forzar a las personas a unirse a ensayos clínicos, se negó a compartir sus hallazgos amparado por el Derecho a la Ley de Información (RTI).

Cuando el activista de salud pública y denunciante en el caso de fraude de Ranbaxy, Dinesh S. Thakur, y Prashant Reddy Thikkavarapu, profesor asistente de la Academia Nacional de Estudios Legales e Investigación de Hyderabad (NALSAR), preguntaron al DCGI por los hallazgos de la investigación, el regulador citó las Secciones 8 (1) (e) y (h) de la Ley de RTI para denegar la información.

Estas dos secciones, respectivamente, exigen a una autoridad pública de divulgar información si dicha divulgación viola la "relación fiduciaria" de la autoridad con otro organismo (la CRO en este caso), y si impide una investigación.

"Ambos motivos son bastante tontos", dijo Reddy a *The Hindu*. "La relación fiduciaria es de confianza, pero la relación de un

regulador con una compañía que regula no es de confianza, simplemente se trata de hacer cumplir la ley".

En 2011, el DCGI comenzó a investigar a nueve empresas, entre ellas Actimus Bio-Sciences de Visakapatnam y GVK Biosciences de Hyderabad.

En el caso de Actimus, varios estudiantes se habían quejado de que la CRO los había detenido ilegalmente y había testado medicamentos en ellos. En el caso de GVK, un hombre de 24 años murió mientras participaba en un estudio con el producto para la presión arterial Felodipine.

Los informes en los medios de comunicación también alegaron que el hombre había participado en varios ensayos clínicos simultáneamente, poniendo en riesgo su propia salud y la calidad de los datos de GVK.

A partir de 2014, el DCGI también comenzó a investigar a GVK Biosciences, junto con Quest Life Sciences con sede en Chennai y Alkem Laboratories con sede en Mumbai, luego de que los reguladores europeos descubrieran que estas empresas estaban manipulando los datos de los ensayos.

La Agencia Europea de Medicamentos, entre otros reguladores, prohibió la aprobación de medicamentos en base a datos de estas compañías.

Alrededor de 700 medicamentos testados por GVK Biosciences, al menos uno testado por Quest, y al menos uno testado por Alkem fueron retirados del mercado europeo.

Cuando el Sr. Thakur y el Sr. Reddy solicitaron información sobre la investigación del DCGI sobre estas compañías, también fue denegada. Sin embargo, el regulador dijo que había cancelado la licencia de Quest para realizar estudios de bioequivalencia durante 15 días, un castigo inadecuado dado el nivel de mala conducta de Quest, dijo el Sr. Reddy.

La investigación de DCGI a las CROs que cometieron fraude en los datos y violaciones éticas tienen que ver con la seguridad del paciente en la India, porque estas empresas también evalúan la calidad de los medicamentos en el mercado indio. Datos fraudulentos podrían traducirse en la disponibilidad de medicamentos peligrosos e ineficaces para los pacientes.

"Si Quest fue culpable de violaciones tan terribles, deberían haberlo castigado cancelando su licencia: una suspensión de 15 días es una burla de la ley", dijo el Sr. Reddy.

Dijo que la compañía debería haber sido juzgada por fraude y falsificación. Las acusaciones de violaciones éticas contra Actimus, GVK y otras siete compañías también son punibles bajo la Ley de Medicamentos y Cosméticos de la India.

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

EE UU. **Es hora de imponer sanciones por no informar los resultados de ensayos clínicos** (*It's time to levy penalties for failing to report clinical trial results*)

Holly Fernandez Lynch

Statnews, 17 de enero de 2018

<https://www.statnews.com/2018/01/17/time-levy-penalties-failing-report-clinical-trial-results/>

Traducido y editado por Salud y Fármacos

Tal como STAT informó recientemente, en septiembre de 2017, los patrocinadores de ensayos clínicos solo habían divulgado el 72% de los resultados requeridos en ClinicalTrials.gov, y el 40% de esos informes se hicieron después de la fecha límite legal. Por el lado positivo, estas cifras son mejores que las reportadas hace dos años (58%), y se logró en gran parte nombrando y avergonzando a los incumplidores, y gracias a la atención del Congreso y el entonces vicepresidente Joe Biden.

Sin embargo, todavía queda mucho por hacer, los resultados de más de uno de cada cuatro ensayos aún no se informan adecuadamente. Las consecuencias éticas son considerables, y el gobierno debería utilizar su autoridad para poner fin a esta situación, pero no lo hace.

ClinicalTrials.gov se lanzó inicialmente en el 2000, después de que el Congreso aprobara una ley que exigía que los NIH crearan un registro público de los ensayos clínicos que se ejecutan para probar la eficacia de medicamentos experimentales en pacientes con enfermedades o afecciones graves o potencialmente mortales. En ese momento, la idea era facilitar el acceso de los

pacientes a los ensayos que pudieran ayudarlos. Poco después, los argumentos éticos que respaldaban una mayor transparencia en torno a los ensayos clínicos comenzaron a echar raíces. En 2005, el Consejo Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) comenzó a exigir, como condición para publicar los resultados de ensayos clínicos en las revistas que forman parte de ICMJE, que los investigadores registraran los ensayos en una base de datos pública antes de inscribir al primer participante. El objetivo de los editores era ayudar a mitigar los problemas inherentes a la publicación selectiva cuando los resultados del ensayo entran en conflicto con los intereses del patrocinador o investigador, seleccionando los datos mediante análisis de subgrupos no planificados o cambiando las medidas de impacto a mitad de camino para garantizar resultados favorables (a).

Si bien la medida de ICMJE detonó el interés por registrar ensayos en ClinicalTrials.gov, no sirvió para motivar cambios en el comportamiento de aquellos que no tienen interés en publicar en una prestigiosa revista médica. Y dado el interés de las revistas médicas en publicar resultados, la política del ICMJE no exigió que se incluyeran los resultados del estudio en un registro público.

En 2007, sin embargo, el Congreso pasó una ley exigiendo que se informaran los resultados de los ensayos clínicos, al menos de algunos de ellos. La sección 801 de la ley que Enmienda la FDA (la Food and Drug Administration Amendments Act FDAAA) expandió ampliamente los requisitos de registro de ClinicalTrials.gov para cubrir esencialmente todos los ensayos con fármacos y dispositivos que se ejecutan después de la Fase 1. También exigió la divulgación pública de un resumen de los

resultados de los ensayos, típicamente dentro del año posterior a la finalización del ensayo, con ciertas excepciones que proporcionarían más tiempo cuando los patrocinadores pretenden obtener la aprobación de la FDA de un nuevo producto o indicación, o cuando existe otra buena causa.

Esta ley también incluía herramientas importantes para hacerla cumplir: una multa inicial de hasta US\$10.000 por no cumplir con los requisitos de la ley, seguida de US\$10.000 por día si no se corregían las infracciones en un período de 30 días después de la notificación de incumplimiento. Las instituciones e investigadores con financiación de los Institutos Nacionales de Salud también se enfrentaban a la suspensión o terminación de las subvenciones y la posibilidad de que su incumplimiento de las normas se tuviera en cuenta en futuras solicitudes de becas. Sin embargo, resultó que el miedo a la aplicación era infundado. Una década después de que la ley FDAAA entrara en vigor, el gobierno nunca ha impuesto una sola sanción monetaria ni ha retenido fondos de investigación a nadie. Y no es porque la ley se ha cumplido.

Este desarrollo legal ofreció el apoyo necesario para cumplir con varios imperativos éticos. Hacer públicos los resultados del estudio ayuda a maximizar el valor de las contribuciones de los participantes en el ensayo a la ciencia, lo que, a su vez, ayuda a justificar los riesgos, las cargas y las incertidumbres en que incurren los participantes. También ayuda a los futuros investigadores a diseñar estudios posteriores teniendo en cuenta los resultados previos, evitando duplicaciones innecesarias y el desperdicio de recursos, y a tomar precauciones importantes para proteger a los participantes de los riesgos de la investigación que se evidenciaron en investigaciones anteriores.

Cuando la investigación se financia con dinero público, todavía es más importante que se publiquen los resultados, así los contribuyentes pueden saber por qué están pagando. Aún en el caso de los ensayos que se publican en revistas médicas, el costoso acceso a las publicaciones puede impedir que los pacientes, muchos investigadores y médicos en el extranjero puedan leerlos. Las revistas académicas también son notoriamente reacias a publicar resultados de estudios negativos, lo que lleva a un registro sesgado sobre productos médicos que eventualmente pueden ser aprobados para su uso en pacientes.

En resumen, lo que la FDAAA hizo fue sentar las bases para establecer un sistema que garantizara la transparencia y rendición de cuentas, lo que tiene implicaciones críticas para la protección de los participantes, el avance científico y la medicina basada en la evidencia. Pero el gobierno no ha logrado maximizar su potencial, dejando decenas de miles de millones de dólares en multas sin cobrar (Nota de SyF, US\$40.000 millones, según cálculos de STAT).

En 2014, el representante en el congreso de EE UU, Leonard Lance (Republicano por New Jersey), preguntó a la FDA sobre los informes de resultados en ClinicalTrials.gov. La FDA explicó que había confiado en lograr "el cumplimiento voluntario en algunos casos en los que hemos identificado un aparente incumplimiento y hemos llamado la atención a la parte responsable". Estas interacciones han aumentado el conocimiento de la situación y han contribuido a mejorar el cumplimiento, sin necesidad de imponer multas. También se han hecho esfuerzos

importantes en brindar asistencia a las partes interesadas y aclarar los requisitos de la ley, a fin de fomentar su cumplimiento.

Las multas pueden no ser apropiadas en todos los casos, pero las razones para negarse a recaudar continúan siendo un misterio. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) han confirmado que tienen suficientes recursos y la autoridad para hacer cumplir los requisitos de la ley, por lo que ésta no es la razón. El periodista investigativo de STAT, Charles Piller, plantea la hipótesis de que a los NIH le preocupa interrumpir una investigación importante y que la FDA podría desear evitar los pleitos prolongados que pudieran surgir tras la imposición de grandes sanciones. Sin embargo, estas razones parecen particularmente débiles ante un incumplimiento tan sustancial y prolongado.

En mi opinión, una explicación más probable es que, al menos hasta hace poco, las agencias responsables de hacer cumplir la FDAAA podrían haber pensado que los requisitos legales no eran lo suficientemente claros como para justificar sanciones por su violación; los funcionarios de los NIH han expresado su opinión "el bajo cumplimiento se debe, en parte, a la ambigüedad de algunos requisitos legales". Sin embargo, eso también es insatisfactorio, ya que cuando se ha avergonzado públicamente a las partes que incumplen y no informan los resultados de los ensayos, estas entidades han logrado solucionar el problema, es decir que los requisitos eran lo suficientemente claros.

Cuando se cuestiona a los NIH y a la FDA por los problemas de cumplimiento con ClinicalTrials.gov, ambos han dicho que su enfoque es proporcionar a la comunidad regulada la información, las herramientas y la asistencia adecuadas para que comprendan y puedan cumplir con su obligación de informar. En este orden de ideas, los NIH emitieron nuevas regulaciones que rigen ClinicalTrials.gov en 2016, que entraron en vigor el año pasado, y que aclaran y mejoran los requisitos de FDAAA (b). Los NIH también emitieron una nueva regulación que exige que cada ensayo clínico que financia se registre en ClinicalTrials.gov, en donde también se deben publicar los resultados, aunque la FDAAA no lo requiera. Mientras se desarrollaba la norma, el director de los NIH, Francis Collins, aseguró al representante Henry Waxman que "cuando las regulaciones estén finalizadas, la comunidad de investigación clínica estará equipada para cumplir con los requisitos y la FDA podrá aplicar las [sanciones] más plenamente". Ahora que las regulaciones se han publicado, el NIH ha reiterado este sentimiento, enfatizando que "de ahora en adelante, los investigadores, los patrocinadores y el público en general podrán evaluar mejor qué información se debe presentar y, en general, si se ha logrado que se cumpla la normativa".

Con esto en mente, no debería haber más excusas para no usar todas las herramientas que los NIH y la FDA tienen para impulsar el cumplimiento de los requisitos de informes de resultados de ensayos clínicos al 100%. Dado que el miedo a exigir el cumplimiento resultó ser infundado durante el transcurso de una década, parece poco probable que la comunidad regulada responda a las nuevas reglas con el mismo nivel de preocupación que cuando se aprobó la FDAAA por primera vez. No obstante, los reguladores ahora tienen la oportunidad de restablecer las expectativas. Las reglas son claras y la evidencia demuestra que la comunidad regulada puede

cumplir cuando quiere. Si lo que se mide se hace, lo que se penaliza se soluciona.

Notas de Salud y Fármacos.

- a. A la vez el estado de Maine también aprobó legislación exigiendo que las compañías publicaran los resultados de los ensayos clínicos. Esto y la decisión del ICME logró que aumentará mucho el número de ensayos clínicos registrados y que otros se sumaran a esa iniciativa. Después surgieron los escándalos con Paxil, Vioxx y Avandia y muchos dijeron que el problema se hubiera evitado si hubiera habido más información disponible sobre estos medicamentos. En el 2006, varios voluntarios que estaban participando en un ensayo clínico Fase I en el Reino Unido tuvieron problemas graves de salud, y algunos pensaron que mayor transparencia en la información podría haber mitigado el riesgo, ya que años antes se habían presentado problemas semejantes en un estudio con un producto semejante, pero ese estudio nunca llegó a publicarse (Ed Miseta. *As clinicaltrials.gov turns 10, will we see compliance improve?* Clinical Leader, 9 de enero de 2018).
- b. La regulación que los NIH emitió en 2016 (final rule) entró en vigor el 18 de enero de 2017, y los líderes de los NIH creen que ha contribuido mucho al aumento de la frecuencia con que se informan los resultados de los ensayos clínicos, y anticipan que la tendencia ascendente seguirá en el futuro. Esta regulación aclara algunas definiciones y exige que se incluya cierta información que antes solo tenía que informarse voluntariamente (por ejemplo, las razones por las que un estudio se suspendió antes de tiempo, una descripción de la intervención experimental, y las fechas de inicio del ensayo). Ni la FDA ni los NIH aumentará su dotación de personal para monitorear la adherencia a esta regulación. De hecho, el final rule, absolvió a todos los que no cumplieron la normativa antes de que el final rule entrara en vigor.
- c. Los NIH también se enfrenta al reto de que las políticas internas de la agencia ahora exigen que todos los investigadores que reciben fondos de los NIH informen sobre los resultados, no solo los que reciben financiamiento para ensayos clínicos de medicamentos, dispositivos médicos y vacunas. Esto afecta a todos los estudios observacionales, los estudios de suplementos dietéticos y los ensayos de seguridad de Fase I. En el 2017, había casi 800 estudios de este tipo que se habían concluido hace más de un año y que deben cumplir con el requisito de informar. (Piller C, Broshtein T. *Faced with public pressure, research institutions step up reporting clinical trial results*, Statnews, enero 9, 2018)
- d. Otra preocupación es que los estudios financiados por la industria no tienen que cumplir con los requisitos de los NIH, y esto afecta a la mayoría de los estudios en oncología. Hay quien piensa que algunos investigadores preferirán evitar el financiamiento de los NIH. (Zachary Brennan, *Trial Transparency: NIH Says Final Rule From 2017 has Helped*, Regulatory Focus, January 9, 2018 <https://www.raps.org/regulatory-focus%E2%84%A2/news-articles/2018/1/trial-transparency-nih-says-final-rule-from-2017-has-helped>)

EE UU. Rastreado el incumplimiento de FDAAA: AllTrials reta a la FDA a cobrar multas (*Tracking FDAAA noncompliance: AllTrials calls on FDA to levy fines*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 19 de febrero de 2018

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/2/tracking-fdaa-noncompliance-alltrials-calls-on-f>

Traducido por Salud y Fármacos

La iniciativa internacional AllTrials reveló el lunes una nueva herramienta de seguimiento para que se pueda saber quiénes son los patrocinadores de ensayos clínicos que no publican los

resultados, según lo exige la Ley de Enmiendas de la FDA de 2007 (FDAAA).

En una carta abierta al comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, que insta a la agencia a tomar medidas enérgicas contra dichos patrocinadores, los fundadores de AllTrials Ben Goldacre y Síle Lane explicaron cómo la FDA tiene el poder de "imponer multas de hasta US\$10.000 por día" contra los patrocinadores de ensayos clínicos que no publican los resultados de sus ensayos en ClinicalTrials.gov. Sin embargo, en ese registro hay ensayos clínicos que deberían haber publicado sus resultados hace años, y hasta la fecha no han emitido una sola multa".

La carta señala que los patrocinadores tienen un plazo de 13 meses, a partir de la finalización del ensayo, para publicar los resultados y la información de eventos adversos, y que el 17 de febrero se cumplen los 13 meses desde que entró en vigor la legislación final de la FDAAA.

La herramienta de seguimiento de incumplimiento FDAAA de AllTrials también se activó el lunes en la FDAAA.TrialsTracker.net, y utiliza los datos de ClinicalTrials.gov para señalar a los patrocinadores que no cumplen con los requisitos.

"A medida que la lista vaya creciendo semanalmente, el sitio web mostrará una clasificación de los patrocinadores con el número más alto de ensayos que aparezcan en la base de datos como que han infringido la ley. También mostrará una estimación del importe de la multa que la FDA podría imponer en respuesta a estas infracciones", dice la carta.

Pero aún no está claro qué impacto puede tener esta herramienta y la llamada de atención por la falta de cumplimiento de la FDAAA en la FDA.

En septiembre de 2017, después de la publicación de un artículo en el *New England Journal of Medicine* destacando el incumplimiento de FDAAA, los funcionarios de la FDA dijeron que el análisis de los autores mostraba una imagen inexacta del panorama de los estudios postcomercialización, porque agrupaba los requisitos postcomercialización con los compromisos postcomercialización y no tenía en cuenta las demoras justificables.

Según su recuento, los funcionarios de la FDA dicen que el 88% de los requisitos postcomercialización en general, y el 89% de los requisitos postcomercialización relacionados con la FDAAA progresaron según lo programado a partir de 2015.

"Un análisis preciso del efecto de la FDAAA evaluaría la puntualidad en el cumplimiento de los requisitos postcomercialización relacionados con la FDAAA por separado con los otros requisitos y compromisos postcomercialización", escribieron los funcionarios de la FDA.

Y aunque la agencia no ha multado a ningún patrocinador, la FDA ha advertido a las firmas que no han cumplido con los requisitos postcomercialización.

"La FDA supervisa activamente y toma las medidas apropiadas cuando un solicitante (firma farmacéutica) no cumple con el

requisito de realizar un estudio de seguridad postcomercialización o ensayos clínicos según la sección 505 (o) (3) de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, y no tiene una buena causa para justificar su incumplimiento ... es práctica de la FDA dar a las empresas la oportunidad de tomar medidas correctivas voluntarias e inmediatas antes de iniciar acciones coercitivas, incluyendo la emisión de sanciones monetarias civiles ", dijo un portavoz de la agencia.

TrialsTracker de FDAAA: una herramienta informática para monitorear el cumplimiento con los requisitos de la FDA para informar sobre los resultados de ensayos clínicos
<https://www.biorxiv.org/content/early/2018/02/16/266452>

Carta abierta a la FDA <http://www.alltrials.net/news/open-letter-to-the-fda/>

Más transparencia para los datos clínicos: la nueva meta del último programa de la FDA Ver en Boletín Fármacos: **Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en EE UU**

Gaceta Médica, 19 de enero de 2018

<http://www.gacetamedica.com/newsletter/gaceta-medica/mas-transparencia-para-los-datos-clinicos-la-nueva-meta-del-ultimo-programa-de-la-fda-CM1358884>

Los reguladores europeos obtienen una victoria en los casos que testaron sus reglas de transparencia (*European regulators win a victory in cases that tested its transparency rules*)

Ed Silverman

Statnews, 16 de febrero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

En lo que se considera una victoria para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), un tribunal europeo dictaminó que el regulador puede proporcionar acceso a datos de ensayos clínicos y otros tipos de información pese a las objeciones de tres fabricantes de medicamentos que afirmaban que una mayor transparencia solo se conseguiría a expensas de revelar sus secretos comerciales.

Los casos han sido observados de cerca y han servido para probar las normas de transparencia que la EMA implementó hace siete años, así como una nueva política que permite a la agencia divulgar ciertos datos de ensayos clínicos, a la vez que se compromete a negociar con las empresas las partes que se pueden ocultar (es decir, la información que tacharán u ocultarán las empresas de los documentos originales antes de ponerlos a disposición del público).

En tres instancias separadas, Merck, PTC Therapeutics y Pari Pharma argumentaron que la EMA no tenía derecho a divulgar cierta información porque expondría sus secretos comerciales. Merck y PTC lucharon para evitar que divulgaran algunos datos de ensayos clínicos, mientras que Pari luchó por mantener en secreto un informe de un comité de EMA sobre uno de sus medicamentos.

Aunque ciertos detalles difieren ligeramente en cada caso, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea decidió que las

empresas no presentaron pruebas suficientes sobre como la divulgación de los documentos impugnados "socavaría" sus intereses comerciales. La EMA consideró la decisión como significativa, por ser la primera vez que se pidió al tribunal que dictaminara sobre sus regulaciones de transparencia.

Naturalmente, el regulador está "muy satisfecho" con la decisión y seguirá con su plan para seguir implementando sus regulaciones, mientras evalúa "diligentemente" cada solicitud individual de acceso a documentos, según un comunicado.

Una portavoz de Merck nos escribió diciendo que el fabricante de medicamentos "ha estado buscando un marco regulatorio equilibrado que satisfaga el interés público legítimo de comprender los importantes datos de eficacia y seguridad en que se basan las decisiones regulatorias, y que al mismo tiempo salvaguardan eficazmente las necesidades legítimas de proteger la confidencialidad de cierta información comercial. Meditaremos cuidadosamente la decisión del Tribunal General y determinaremos nuestras opciones y los próximos pasos".

Una portavoz de PTC nos envió una nota diciendo que la compañía está "revisando cuidadosamente la opinión del juez para determinar los próximos pasos ... PTC respalda la transparencia de la investigación clínica y la información de seguridad en beneficio de los profesionales de la salud y los pacientes, y creemos que debería ponerse a disposición del público tanta información sobre medicamentos como se pueda ... Sin embargo, según las regulaciones europeas e internacionales, hay varios intereses que se deben equilibrar, incluyendo los derechos de privacidad de datos y los derechos de los innovadores farmacéuticos a mantener cierta información confidencial hasta el momento en que su divulgación no dañe los intereses comerciales legítimos de la compañía".

Le pedimos comentarios a Pari y lo actualizaremos cuando se reciban.

La agencia promulgó sus políticas en medio de un prolongado e intenso debate sobre la transparencia de los datos de los ensayos clínicos, que ha sido un tema controvertido después de varios escándalos sobre datos de seguridad o efectividad que no fueron compartidos públicamente por los fabricantes de medicamentos.

Los fabricantes de medicamentos han argumentado que liberar ciertos datos no solo comprometería la privacidad del paciente, sino que también dañaría su posición competitiva. Los investigadores sostuvieron que, sin acceso a datos específicos, los resultados de los ensayos no se pueden duplicar fácilmente, lo que inhibe una mayor comprensión de cómo podrían actuar los medicamentos.

La guía que EMA emitió hace dos años exige que las compañías justifiquen por qué quieren retener "información comercial confidencial", explicando cómo se dañarían sus intereses económicos. Sin embargo, los críticos sostuvieron que la política puede ser desafiada con demasiada facilidad y que los fabricantes de medicamentos podrían utilizar la intimidación para frustrar su divulgación.

De hecho, el escepticismo surgió cuando AbbVie presentó una demanda para evitar que EMA divulgara datos de los ensayos

con su medicamento de mejores ventas para la artritis reumatoide: Humira. La EMA eventualmente resolvió la disputa, pero ciertos datos fueron posteriormente tachados.

Cuando la EMA apeló el caso que el tribunal europeo acaba de decidir, la agencia argumentó que sus acciones eran "totalmente consistentes" con sus regulaciones. Los funcionarios de la agencia, por ejemplo, mantuvieron su posición en los informes clínicos, que son documentos largos que contienen detalles y los métodos de un ensayo clínico, no son confidenciales, aunque reconocieron que los informes pueden contener algunos secretos comerciales "residuales" que deberían ocultarse o tacharse.

Pero como hemos señalado anteriormente, la EMA también argumentó que la "protección general contra la divulgación" de los documentos que respaldan el permiso de comercialización "no parece ser coherente con la legislación ni es algo que quieran nuestros grupos de interés, incluyendo una abrumadora mayoría de las compañías farmacéuticas".

En estos últimos casos, un tribunal inferior bloqueó inicialmente la publicación de tres estudios de toxicidad de Bravecto, un medicamento veterinario utilizado para tratar las pulgas y garrapatas en perros y gatos que vende la unidad de veterinaria de Merck, quién objetó su divulgación alegando que es información comercialmente confidencial.

El tribunal inferior también bloqueó la publicación de un informe de estudio de caso de Translarna, un medicamento para tratar la distrofia muscular de Duchenne, que PTC Therapeutics vende en Europa. PTC también objetó citando información confidencial. Por su parte, la EMA planeó brindar acceso en respuesta a una solicitud, pero eliminando la información que los funcionarios de la agencia dijeron que era congruente con sus propias regulaciones.

Y Pari intentó bloquear la publicación de un informe preparado por el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la EMA, que revisó un medicamento de Pari. En este caso, la EMA fue respaldada por el gobierno francés y Novartis, que había intentado acceder al informe.

Recomendaciones sobre un nuevo modelo para la provisión de asesoramiento científico (*Recommendations on a new model for the provision of scientific advice*)

Yannis Natsis |

European Public Health Alliance, 20 de noviembre de 2017

<https://epha.org/recommendations-on-a-new-model-for-the-provision-of-scientific-advice/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), "Asesoramiento científico (SA) es cuando la Agencia asesora a una empresa que desarrolla medicamentos nuevos en torno a los exámenes y estudios apropiados para el desarrollo de un medicamento. Esto está diseñado para facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de alta calidad, eficaces y aceptables, en beneficio de los pacientes".

Actualmente, las discusiones sobre SA entre los fabricantes farmacéuticos y el principal regulador europeo se llevan a cabo

en absoluto secreto. La EMA solo divulga información muy limitada sobre el contenido y el resultado de SA. Debido a esta falta de transparencia, no se sabe en qué medida la EMA alcanza los objetivos de SA y en qué medida las empresas individuales hacen un uso adecuado de las SAs proporcionadas.

Este conjunto de recomendaciones de políticas concretas, accionables e integrales tiene como objetivo mejorar el suministro de asesoramiento científico haciéndolo más transparente.

El documento completo está disponible en inglés en este enlace <https://epha.org/wp-content/uploads/2017/11/A2M-new-model-for-scientific-advice.pdf>, a continuación ofrecemos un resumen:

Los autores consideran que el modelo actual para proveer SA es inadecuado y presenta los siguientes problemas:

- Ni las preguntas ni las respuestas que aporta la EMA se divulgan, por lo que el público no puede evaluar el objetivo ni la eficacia de la SA.
- Como la SA se hace de forma confidencial e individualmente a cada compañía, corre el riesgo de que se produzca una captura del ente regulador (regulatory capture). Se pueden negociar excepciones a la norma vigente, u otras estrategias que disminuyan la capacidad regulatoria de la agencia.
- Los SAs confidenciales impiden que haya un debate público sobre los requisitos científicos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos.
- La confidencialidad podría socavar la confianza en la imparcialidad de la EMA para tomar decisiones.
- La confidencialidad de la SA, que incluye los contactos entre los evaluadores de medicamentos y las empresas farmacéuticas que estos regulan, podría comprometer la independencia de la agencia reguladora. Esto es especialmente importante en el contexto actual, donde las empresas pagan por la revisión de medicamentos y hay un movimiento circular de personas que trabajan en la EMA y en las empresas farmacéuticas.
- Cuando la misma persona que provee el SA es la persona que evalúa la solicitud de comercialización del medicamento, existe la posibilidad de que haya un conflicto de interés, que puede afectar la decisión final.
- Cuando la misma organización que provee SA es la que después evalúa la solicitud de comercialización también hay un conflicto de función en la organización, que puede influir indebidamente en la decisión sobre si aprobar o no la comercialización de un medicamento.
- Proveer SA confidencial de forma individualizada es un desperdicio de los pocos recursos con los que cuenta la agencia y de otros expertos científicos. Además, la EMA pierde la oportunidad de establecer estándares transparentes, uniformes para cada área terapéutica, que apliquen a todas las compañías y sobre las que pueda opinar el público. Si hubiera estándares uniformes se gestionarían mejor los escasos recursos de la agencia y mejoraría la comparabilidad de la evidencia disponible para las diferentes opciones de tratamiento.

Para evitar los problemas del modelo actual y asegurar que se resuelven las dudas sobre los requisitos científicos y de procedimiento, los autores dicen que la SA debe otorgarse de forma transparente y sugieren que la SA debe incluir lo siguiente:

- Guías generales sobre los principios científicos que hay que tener en cuenta para implementar ensayos clínicos aleatorios, incluyendo los ensayos comparativos con los tratamientos estándar, utilizando medidas de impacto importantes para los pacientes, que evalúen la eficacia y los daños. Además, la regulación europea actual no elimina las solicitudes de comercialización que incluyen ensayos comparativos que son esenciales para ayudar a los profesionales y a los pacientes a escoger la mejor opción.
- Guías específicas para cada enfermedad que determinen los requisitos específicos para esas enfermedades (por ejemplo, poblaciones de pacientes, intervenciones y tratamientos de comparación, medidas de impacto y duración del estudio). Estas guías ya están parcialmente disponibles.
- Talleres para el público en general o para los que sufren ciertas enfermedades, en los que se puedan clarificar otras preguntas con mayor celeridad. Las guías que salieran de estos talleres podrían utilizarse para actualizar las guías existentes o para desarrollar nuevas guías. Habría que establecer cómo se llevan a cabo estos talleres para evitar que sean mal utilizados.
- Las preguntas que las compañías hacen por escrito a la EMA y sus respuestas deberían ponerse a disposición del público. La EMA debería preparar regularmente documentos con las respuestas a las preguntas más frecuentes. Las solicitudes de SA deberían limitarse a preguntas que no han sido previamente respondidas. Esto reduciría el número de preguntas. En este contexto EMA debería dejar de cobrar por la SA.
- Los procesos de SA deberían ser públicos para evitar llegar a acuerdos que disminuyan la capacidad reguladora de la agencia.
- Expertos independientes deberían proveer la SA, y no deberían participar en la evaluación de las solicitudes de comercialización ni en los procesos de farmacovigilancia, también deberían ser independientes de la industria farmacéutica.

Transferir la SA al dominio público puede hacerse sin violar la confidencialidad de la información confidencial.

Los NIH anuncian política de inclusión a lo largo de toda la vida

(NIH Announces Inclusion Across the Lifespan Policy)

Mike Lauer

NIH, 24 de enero de 2018

<https://nexus.od.nih.gov/all/2018/01/24/nih-announces-inclusion-across-the-lifespan-policy/>

Traducido por Salud y Fármacos

El mes pasado, los NIH anunciaron la revisión (NO-OD-18-116) de una política de hace décadas que originalmente fue concebida en respuesta a que los niños no se incluían adecuadamente en la investigación clínica. Estos cambios amplían la política para abordar la inclusión de participantes de todas las edades y, como se discutió en la última reunión del Comité Asesor del Director de los NIH, se aplicará a partir de 2019 a todas las investigaciones patrocinadas por los NIH que involucren a sujetos humanos. Nuestro objetivo es garantizar que el conocimiento obtenido de la investigación financiada por los NIH sea aplicable a todos aquellos afectados por las condiciones en estudio.

Para llegar aquí, los NIH solicitaron comentarios de los expertos y el público a través de una solicitud de información y un taller realizado durante el verano. Escuchamos de muchos de ustedes, de pediatras, geriatras, proveedores de atención primaria, estadísticos, editores, bioéticos y personas del público en general. Entre las inquietudes planteadas se dijo que muchos ensayos incluyen exclusiones basadas en la edad poco justificadas (Cherubini 2011, Cruz-Jentoft 2013), y que los adultos mayores, que tienen una carga desproporcionada de enfermedad, a menudo están sub representados en los ensayos clínicos. Por ejemplo, aunque casi un tercio de los pacientes con cáncer en EE UU tienen 75 años o más, menos del 10% de los pacientes en ensayos de cáncer se encuentran en este rango de edad (Hurria 2014).

Después de considerar los aportes y de acuerdo con la Ley de Curas del siglo 21 (21st Century Cures Act), nuestra política ahora requiere que personas de todas las edades, incluyendo niños menores de 18 años y adultos mayores, sean incluidos en los estudios de investigación clínica a menos que existan razones científicas o éticas para no incluirlos. Mencionamos cuándo ciertos grupos de edad pueden ser excluidos y notamos que ahora se requiere que los investigadores informen anualmente sobre la edad de inscripción de sus participantes junto con el sexo / género, raza y grupo étnico.

Entonces, la fecha de entrada en vigor será a partir del 25 de enero de 2019 (sí, dentro de un año). Si usted propone un estudio con sujetos humanos, debe tener un plan que describa cómo se incluirán participantes en diferentes etapas de la vida y justificar el rango de edad propuesto para los participantes. Los revisores considerarán si el rango de edad propuesto es apropiado en el contexto de los objetivos científicos específicos del estudio. Si el estudio se financia, tenga en cuenta que sus informes de avance deberán incluir datos anonimizados de cada uno de los participantes incluyendo: sexo / género, raza, etnia y edad en el momento de la inscripción (en unidades que varían de horas a años). Las investigaciones en curso financiadas por los NIH (becas tipo 5) están exentas de esta política, pero la política se aplicará si presenta una solicitud de renovación competitiva a partir del 25 de enero de 2019.

Entendemos que a veces la investigación debe excluir a ciertos participantes. Por ejemplo, si la enfermedad no ocurre en el grupo excluido, o si el conocimiento buscado ya está disponible para el grupo excluido, esta puede ser una justificación adecuada para limitar quién estará incluido en su estudio. También reconocemos que hay situaciones en las que la participación de ciertos grupos no sería ética, o que las leyes o los reglamentos impiden la inclusión de un grupo específico en la investigación. El aviso sobre la Guía describe situaciones en las que la exclusión de personas en función de la edad puede estar justificada. Tenga en cuenta que la distribución por edad de los participantes debe ser apropiada para el contexto científico.

Esperamos con interés trabajar con usted en la implementación de estas políticas de inclusión de alta prioridad, que están diseñadas para garantizar que la investigación financiada nos ayude a tomar decisiones informadas sobre la salud y la futura atención a la salud.

EE UU. Los cambios a las reglas federales que rigen los temas de investigación aún no entran en vigor (*Changes to federal rules governing research subjects aren't coming just yet*)

Megan Thielking

Statnews, 18 de enero de 2018

<https://www.statnews.com/2018/01/18/common-rule-change-delay/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los funcionarios federales están retrasando la implementación de los cambios a la política que rige la investigación médica en seres humanos, solo días antes de la fecha en que debían entrar en vigor.

Los cambios a lo que se conoce como la Norma Común (Common Rule), una política federal que establece los requisitos para llevar a cabo investigaciones que involucren a sujetos humanos, se suponía que se debía implementar a partir del 19 de enero. Pero esta semana, el Departamento de Salud y Servicios Humanos y otras agencias anunciaron que la implementación de la nueva política se retrasaría seis meses para dar a la comunidad científica más tiempo para prepararse y a las agencias más tiempo para buscar aportes de los centros de investigación.

La nueva política actualiza ciertas partes de la Norma Común, establecida por primera vez en 1981. La nueva norma requeriría que los investigadores inserten un resumen de su estudio e información clave en la parte superior de los formularios de consentimiento para asegurarse de que los posibles participantes tomen una decisión informada cuando decidan inscribirse, y en muchos casos, la nueva norma también exige que esos formularios se publiquen en un sitio web público y federal.

La norma también requiere que los estudios multicéntricos sean aprobados por un comité de ética en investigación único, en lugar de un CEI en cada centro de investigación. Otro cambio clave: la regla eliminaría a las mujeres embarazadas de la lista de ejemplos de "población vulnerable" que aparece en la guía para los investigadores, junto con las personas con discapacidades físicas. Los defensores de más estudios con mujeres embarazadas, de los cuales hay pocos, esperaban que el cambio ayudara a cambiar la cultura en la comunidad investigadora para que fuera más inclusiva.

Muchos en la comunidad involucrada en investigación presionaron para que se atrasara la entrada en vigor. En junio pasado, la Asociación de Colegios Médicos Estadounidenses, la Asociación de Universidades Estadounidenses y otros grupos que representan a instituciones de investigación enviaron una carta al DHHS solicitando a la agencia que retrasara la fecha de entrada en vigor por un año. Les preocupa tener suficiente tiempo para redactar nuevas políticas y protocolos institucionales, educar a los investigadores sobre los cambios y establecer nuevos sistemas de información tecnológica que estén en línea con la nueva norma.

"[Como] un resultado de la incertidumbre que rodea el estado de la actualización de la Norma Común durante los últimos cinco meses, y los costos significativos que representa, las universidades, las facultades de medicina y otras entidades han dudado en empezar a implementar plenamente la nueva norma", escribieron los grupos.

La administración escuchó esas solicitudes y atrasó su entrada en vigor hasta el 19 de julio de 2018. Al anunciar la demora, los funcionarios federales también dijeron que están considerando una propuesta para retrasar los cambios hasta enero de 2019.

Nueva guía de la FDA sobre el pago a los participantes en ensayos clínicos (*FDA new guide for IRBs regarding payment to clinical trials participants*)

Office of Good Clinical Practice, actualizado, 25 de enero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Esta guía representa el pensamiento actual de la FDA sobre este tema. No establece ningún derecho para ninguna persona y no es vinculante para la FDA o el público. Usted puede utilizar una estrategia alternativa que cumpla los requisitos de los estatutos y los reglamentos aplicables. Para discutir estrategias alternativas, comuníquese con el personal de la FDA responsable de esta guía que se detalla a continuación.

Guía para los comités de ética en investigación (CEIs) y los investigadores clínicos

Los comités de ética en investigación (CEIs) deben determinar si los riesgos para los sujetos son razonables en relación con los beneficios anticipados [21 CFR 56.111 (a) (2)] y que el documento de consentimiento incluye una descripción adecuada de los procedimientos de estudio [21 CFR 50.25 (a) (1)], así como de los riesgos [21 CFR 50.25 (a) (2)] y de los beneficios [21 CFR 50.25 (a) (3)].

Pagar a los sujetos de investigación a cambio de su participación es una práctica común y, en general, aceptable. El pago a los sujetos de investigación por su participación en estudios no se considera un beneficio que se debe incluir en la ponderación de los beneficios o riesgos; es un incentivo para su reclutamiento. La FDA reconoce que el pago por participar puede plantear preguntas difíciles que el CEI debe abordar. Por ejemplo, cuánto dinero deben recibir los sujetos de investigación, y por qué conceptos deben recibir el pago, como su tiempo, inconveniencia, incomodidad o alguna otra consideración. En contraste con el pago participación, la FDA no considera el reembolso de los gastos de viaje hacia y desde el sitio donde se realiza el ensayo clínico y los costos asociados, como tarifas aéreas, estacionamiento y alojamiento, plantee problemas relacionados con la influencia indebida. Además del reembolso por gastos razonables de viaje y alojamiento, los CEI deben tener en cuenta si otros aspectos del pago propuesto por la participación podrían tener una influencia indebida, lo que interferiría con la capacidad de los posibles sujetos para otorgar un consentimiento informado voluntario. El pago por la participación en la investigación debe ser justo. El monto y el cronograma de todos los pagos se deben presentar al CEI en el momento de la revisión inicial del ensayo clínico. El CEI debe revisar tanto el monto del pago como el método propuesto y el momento del desembolso para asegurar que ninguno sea coercitivo o represente influencia indebida [21 CFR 50.20].

Cualquier crédito para el pago debe acumularse a medida que avanza el estudio y no depender de que el sujeto complete todo el estudio. A menos que genere inconvenientes indebidos o una

práctica coercitiva, el pago a los sujetos que se retiran del estudio se puede hacer en el momento en que hubieran completado el estudio (o completado una fase del estudio) de no haberse retirado. Por ejemplo, en un estudio que dura solo unos pocos días, un CEI puede considerar permitir que haya una única fecha de pago al final del estudio, incluso para los sujetos que se retiraron antes de esa fecha.

Si bien el pago total no debe depender de que el participante complete el estudio, la FDA considera aceptable que se reserve una pequeña proporción del pago como incentivo para la finalización del estudio, siempre que no sea coercitivo. El CEI debe determinar lo que se considera un monto razonable para pagar como bonificación por la finalización del estudio que no induzca indebidamente a los sujetos a permanecer en el estudio cuando sin ese incentivo se hubieran retirado. Toda la información relativa al pago, incluyendo el monto y el calendario de los pagos, debe establecerse en el documento de consentimiento informado.

También puede leer estas hojas de información de la FDA: "A Guide to Informed Consent Documents"

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126431.htm>

"Recruiting Study Subjects."

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm>

Nota de los editores del Boletín Fármacos. El 1 de febrero, Outsourcing, publicó un artículo escrito por Flor Southey con el título: Pagos a los pacientes que participan en ensayos clínicos: la FDA subraya: influencia indebida, reembolso y consentimiento (Patient payment in clinical trials: US FDA flags undue influence, reimbursement and consent. Ese artículo cita a una profesora de ética médica en la Universidad de Pensilvania, Holly Fernandez Lynch, que defiende el pago a los que participan en ensayos clínicos porque "los gastos de bolsillo pueden impedir que los sujetos se inscriban, y podría traducirse en que solo los ricos que pueden costear esos gastos participen en ensayos clínicos". Según la Dra. Fernandez Lynch, "En general, si el CEI evalúa bien los riesgos y beneficios de participar en el estudio, pagos superiores al reembolso de los gastos pueden ser éticamente aceptables". Finalmente critica que la guía de la FDA omite hablar de pagos demasiado bajos, "que pueden explotar a los participantes en investigación y no incentivar la inscripción en ensayos clínicos". En América Latina, los riesgos de participar en ensayos clínicos recaen principalmente sobre los pobres, y los beneficios sobre los ricos que pueden pagar los exorbitantes precios de los medicamentos que impone la industria. La confianza de los pobres latinoamericanos en sus médicos tratantes y su falta de acceso a los medicamentos los convierte en vulnerables a ser fácilmente reclutados y explotados con falsas promesas, ofrecer pagos adicionales al reembolso de gastos incrementaría aún más el riesgo de explotación. Salud y Fármacos está totalmente en contra de pagar a los participantes en ensayos clínicos y pensamos que no es apropiado dejar en manos de los CEIs latinoamericanos la decisión sobre el monto de los pagos que podrían considerarse éticos.

Prevalencia de discrepancias en el estado de los ensayos clínicos: un estudio transversal de 10.492 ensayos registrados tanto en ClinicalTrials.gov como en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea. (*Prevalence of clinical trial status discrepancies: A cross-sectional study of 10,492 trials registered on both ClinicalTrials.gov and the European Union Clinical Trials Register*)

Fleminger J, Goldacre B

PLoS One, 7 de marzo de 2018

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193088>

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0193088>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Objetivo. Los registros de ensayos son una fuente clave de información para médicos e investigadores. Al construir OpenTrials, una base de datos abierta de información sobre ensayos clínicos, identificamos errores y omisiones en los registros, incluyendo discrepancias en las descripciones del mismo ensayo en diferentes registros. Nos propusimos determinar la prevalencia de discrepancias en el estado de avance del ensayo mediante una cohorte de ensayos registrados tanto en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EUCTR) como en ClinicalTrials.gov.

Diseño y configuración del estudio. Usamos los títulos coincidentes y los números de identificación que proporcionaron ambos registros para crear una cohorte de ensayos que estuvieran registrados en ambas bases de datos. Se compararon los estados de avance; y calculamos estadísticas descriptivas sobre la prevalencia de discrepancias.

Resultados. Se identificaron 11.988 ensayos con doble registro; 1.496 no proporcionaron un estado de finalización comparable, dejando 10.492 ensayos. 16,2% discreparon en el estado de finalización. La mayoría de las discrepancias (90,5%) fueron ensayo 'finalizado' en ClinicalTrials.gov e incorrectamente marcado como 'en curso' en EUCTR. En general, el 33,9% de los ensayos con doble registro que se describieron como "en curso" en EUCTR se catalogaron como "finalizados" en ClinicalTrials.gov.

Conclusión. El estado en que se encuentra la ejecución de un ensayo clínico según los registros es frecuentemente inexacto. El trabajo previo sobre el sesgo de publicación puede subestimar el no reporte. Describimos los pasos simples que los propietarios del registro y los investigadores podrían tomar para mejorar la precisión de la información.

Precaución: los beneficios de los primeros ensayos podrían ser muy inferiores a lo que aparentan ser más adelante (*Caution: Benefits from earlier trials may be (a lot) smaller than they later appear*)

Elizabeth Cooney

Statnews, 21 d febrero de 2018

<https://www.statnews.com/2018/02/21/earlier-trials-proteus-effect/>

Traducido por Salud y Fármacos

Lo llaman el "efecto Proteus".

Los investigadores que dan seguimiento a los ensayos clínicos saben desde hace tiempo que los primeros estudios que se publican a veces muestran beneficios que no se corroboran en ensayos posteriores. Al igual que Proteus, el dios griego del mar que podía cambiar su forma, la evidencia puede cambiar con el tiempo para mostrar mejoras más modestas.

Un nuevo estudio de ensayos clínicos que testan tratamientos para varias enfermedades crónicas ha encontrado que más de una de cada tres de las primeras publicaciones de ensayos reportaron beneficios mucho mayores de los que se mostraron en investigaciones posteriores.

Los estudios que se comparan tienen muchas cosas en común. Todos fueron diseñados para responder la misma pregunta sobre el mismo medicamento, por ejemplo. También tenían diferencias (su tamaño, el tiempo de seguimiento de los pacientes, si se realizaban en un centro o en muchos), pero esas diferencias no explicaron por qué el 37% de los ensayos anteriores informaron un beneficio que fue casi tres veces mayor que el que mostraron los ensayos posteriores.

"Nos sorprendió", dijo el Dr. M. Hassan Murad, epidemiólogo clínico y autor principal del estudio, que se publicó el miércoles en Mayo Clinic Proceedings. "Los estudios que están bien hechos -analizamos la calidad- también son impredecibles, lo cual es problemático porque significa que realmente no se puede saber cuándo ocurrirá algo así".

Murad y sus colegas encontraron previamente un resultado similar cuando se enfocaron solo en los estudios en endocrinología, pero para este análisis ampliaron el espectro para incluir una visión integral de lo que sucede con los ensayos relacionados con el accidente cerebrovascular, el cáncer, la diabetes, la enfermedad cardíaca y la enfermedad renal, problemas de salud que son cada vez más prevalentes en poblaciones envejecidas. Analizaron estudios publicados en 10 revistas médicas generales de alto impacto y acabaron incluyendo 70 metanálisis de 930 ensayos.

Los perfiles de los participantes en el estudio podrían ayudar a explicar por qué los ensayos que se publicaron temprano tuvieron mejores resultados, dijo Murad. Los primeros ensayos pueden haber sido más restrictivos en la forma en que seleccionaron los pacientes, mientras que los ensayos posteriores podrían haber estado más cerca de las características de los pacientes en el mundo real. Si las poblaciones de los estudios posteriores fueron diferentes a las de los primeros estudios, esto podría explicar que tuvieran menor efectividad.

Estas diferencias son importantes, argumentan los autores del estudio, cuando se escriben guías de tratamiento o para tomar decisiones sobre políticas de salud. Cada intervención médica tiene beneficios y daños, por lo que cuando se logra un equilibrio entre los dos, si se han exagerado los beneficios el saldo es incorrecto.

"Las personas que están desarrollando guías de tratamiento, dependen de estos estudios. Las personas que intentan tomar decisiones sobre los sistemas de salud dependen de estos estudios", dijo Murad, quien también lidera el Programa de Investigación de Práctica Basada en la Evidencia de Mayo Clinic. "Cuando tienes evidencia de múltiples ensayos, solo tienes que darte cuenta de que los primeros probablemente han exagerado los beneficios".

Paul Shekell, que no participó en este estudio, también señaló que el efecto Proteus no es nuevo. Shekell es director del Centro de Prácticas Basadas en la Evidencia del Sur de California en la corporación sin ánimo de lucro RAND y profesor de medicina en la Facultad de Medicina de la UCLA.

"Lo que el que desarrolla las guías no puede saber de antemano - y lo que este análisis no puede responder- es la probabilidad de que la estimación disponible del efecto de tres ECAs 'tempranos' [ensayos clínicos aleatorizados] sobreestime ese efecto", dijo. "Entonces ... ¿qué hacen los que emiten guías? Generan recomendaciones basadas en la mejor evaluación de la evidencia existente en ese momento. Pero necesitan estar alertas para detectar cuando cambia esa base de evidencia".

Una editorial también publicada el miércoles en Mayo Clinic Proceedings invita a ser precavidos, al igual que hace Murad.

"El primer estudio que demuestre el beneficio de una nueva intervención debería desencadenar más investigaciones en lugar de anunciar un cambio significativo en la práctica", escribió el Dr. Alex Krist, profesor asociado de medicina familiar y salud de la población en Virginia Commonwealth University.

"Creo que el mensaje es mantener un escepticismo entusiasta", dijo Murad. "Deseamos nuevas intervenciones y nuevos medicamentos. Solo debemos evaluarlos con más cuidado".

Reclutamiento, consentimiento informado y perspectivas de los pacientes

Desaparecido en acción: perspectiva del paciente sobre el objetivo del ensayo oncológico (*Missing in action: Patient perspective on cancer trial goal*)

Maurie Markman

Oncolive, 14 de enero de 2018

<http://www.onclive.com/publications/oncology-live/2018/vol-19-no-1/missing-in-action-patient-perspective-on-cancer-trial-goal?p=2>

Traducido por Salud y Fármacos

Hay un tema críticamente importante asociado con la experiencia de participar en ensayos clínicos que no se ha discutido adecuadamente en la literatura médica. Es decir, ¿cuál es el papel o roles del paciente más allá de simplemente aceptar ser un

sujeto de investigación? Esta pregunta está lejos de ser trivial o teórica.

Para empezar, consideremos lo que han dicho algunos expertos en bioética, académicos clínicos, así como miembros de agencias reguladoras gubernamentales: la investigación clínica y la atención clínica son esfuerzos fundamentalmente diferentes. Esta es la creencia que aparentemente subyace a las decisiones de realizar ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para observar un resultado medible objetivamente en contextos en que otros argumentarían firmemente que los datos disponibles indican claramente el valor clínico de utilizar una terapia existente. Sin embargo, sigue el argumento, si la investigación clínica no tiene que adherirse a los requisitos éticos de centrarse

en optimizar las posibilidades de que el paciente individual obtenga un resultado favorable, como ocurre en la atención clínica, se deberían aplicar reglas diferentes.

El ejemplo de Vemurafenib es claro

Un ejemplo muy angustioso de cómo un enfoque rígido para obtener un resultado cuantificable inequívoco a una pregunta de investigación puede perjudicar gravemente el bienestar individual del paciente es la decisión que hace varios años tomó el ente regulador ordenando un ensayo aleatorio de fase III comparando la eficacia de un nuevo inhibidor BRAF, vemurafenib, con un brazo control de dacarbazina, un agente citotóxico ampliamente reconocido, altamente tóxico e ineficaz en el tratamiento del melanoma metastásico [1]. Realmente, este estudio se llevó a cabo en un momento en que existían datos clínicos abrumadores sobre el impacto favorable de vemurafenib en la historia natural de esta afección devastadora, pero donde todavía no se contaba con los llamados "estándares de oro", datos aleatorizados de ensayos de fase III que demuestran un impacto de supervivencia general (SG) [2].

La decisión de requerir este ensayo aleatorizado para documentar una mejoría estadísticamente significativa en SG, según lo definido por una agencia reguladora, aparentemente fue justificada, al menos en parte, por el argumento moralmente problemático de que la investigación clínica no necesita preocuparse demasiado por lo que la mayoría de los la población casi con seguridad consideraría ser lo mejor para el paciente individual (en este caso, el cuidado de un paciente con melanoma metastásico). El impacto de lo que algunos podrían etiquetar como una decisión éticamente objetable por parte de un organismo regulador del gobierno de EE UU fue conmovedoramente capturado en un artículo que apareció en el *The New York Times* [3].

Los reguladores ¿alguna vez consideraron preguntar a los individuos con melanoma o sus familias, o quizás a los pacientes con cáncer como grupo, cuál creían que era el diseño adecuado del ensayo clínico, basándose en los datos existentes, para permitir que la agencia aprobara el vemurafenib en el tratamiento del melanoma metastásico? Y si no, ¿por qué se consideró apropiado que esta determinación crítica se hiciera en ausencia de dicha información?

Dilemas en estudios postcomercialización

Un ejemplo más reciente de la ausencia total de una perspectiva centrada en el paciente con respecto a la investigación clínica es evidente en las discusiones sobre los requisitos reglamentarios para los estudios postcomercialización, tras la decisión de la FDA de permitir la venta comercial de un agente antineoplásico determinado. En un comentario que apareció en el *New England Journal of Medicine*, los autores criticaron a la FDA y a las compañías farmacéuticas por su fracaso en completar tales estudios de manera oportuna.

Aunque el editorial discutió una serie de áreas terapéuticas, la oncología apareció de manera destacada. Al comentar los

retrasos en la finalización de los estudios postcomercialización relacionados con el cáncer, los autores observaron: "Siete años después, un ensayo había incumplido con los plazos para 2 hitos y había inscrito a 30 pacientes; el otro todavía estaba en curso. "El fármaco en cuestión (pralatrexate) se había estudiado en un ensayo no aleatorizado que involucraba a 111 pacientes y produjo una respuesta objetiva (completa o parcial) en una cuarta parte de los pacientes con un linfoma poco común. Estos datos clínicos aparentemente fueron suficientes para que la FDA autorizara su comercialización [4].

Una vez más, la pregunta que se debe hacer es: ¿por qué los pacientes que podrían ser candidatos para recibir pralatrexato u otros tratamientos que tienen que someterse a estudios de postcomercialización tienen que participar en estos ensayos si determinan que dicha participación no es lo mejor para ellos? De hecho, es relevante sugerir que tal vez una cuestión importante para inscribir a pacientes es que en oncología quizás los estudios postcomercialización que han sido diseñados por las empresas, tal como lo requieren los reguladores, tienen muy poca relevancia para los pacientes. Para ser claros, los pacientes y sus familias tienen interés, y con razón, en el bienestar del individuo, no en el cumplimiento de requisitos burocráticos.

Los autores de este comentario terminan su misiva declarando que, dado el esfuerzo actual en acelerar el proceso de aprobación "lento y oneroso" de la FDA, es probable que la aprobación del fármaco sea cada vez más rápida y dependa de estándares de evidencia más flexibles. ¿Pero quién determina exactamente cuáles deberían ser los estándares de evidencia? Tal vez es hora de que los pacientes desempeñen un papel mucho más importante en este ámbito normativo y ayuden a tomar estas decisiones.

Finalmente, es importante reconocer que muchos estudios postcomercialización podrían ser muy útiles para definir las dosis óptimas, los horarios, las combinaciones de medicamentos y las indicaciones clínicas. Sin embargo, es probable que dichos ensayos sean mucho más exitosos en cumplir sus metas de inscripción si se incluyen representantes de los pacientes relevantes en el proceso de toma de decisiones sobre el diseño del estudio, los criterios de elegibilidad y la definición de criterios de valoración significativos.

Referencias

1. Chapman PB, Hauswirth A, Robert C, et al; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-2516. doi: 10.1056/NEJMoa1103782.
2. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(9):808-819. doi: 10.1056/NEJMoa1002011.
3. Harmon A. New drugs stir debate on rules of clinical trials. *The New York Times*. nytimes.com/2010/09/19/health/research/19trial.html. Published September 18, 2010. Accessed December 15, 2017.
4. Woloshin S, Schwartz LM, White B. The fate of FDA postapproval studies. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1114-1117. doi: 10.1056/NEJMoa1705800.

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Intereses

CRO de la India solicita US\$50 millones a la FDA por 'aniquilación' de su negocio (*Indian CRO seeks \$50 million in damages from FDA for 'annihilation' of its business*)

Ed Silverman

Statnews, 29 de enero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

En abril pasado, la FDA alertó a un número incalculable de fabricantes de medicamentos que las solicitudes de comercialización que incluyeran datos de ensayos clínicos preparados por Semler Research Center, una organización india de investigación por contrato (CRO), no serían aceptadas porque tenían dudas sobre la integridad de la información.

Ahora, la compañía ha presentado una demanda solicitando US\$50 millones en daños y acusando a la agencia de no haber seguido el proceso adecuado, US\$20 millones por exposición a reclamaciones de clientes y US\$30 millones por la pérdida de una posible venta que podría haber generado esa cantidad. En resumen, Semler alega que la FDA provocó un "estigma (que) llevó a la aniquilación completa" de su negocio.

Según la demanda presentada la semana pasada en un tribunal federal en California, la FDA "no realizó una investigación adecuada y razonable para evitar conclusiones sin fundamento y sin evidencia con respecto a los estudios de Semler, incluyendo la falta de verificación y revisión independiente de todos los datos relevantes y disponibles e información sobre" los estudios.

Una portavoz de la FDA se negó a comentar, citando un litigio pendiente.

La demanda es un intento inusual de un actor de la amplia industria farmacéutica india para frenar a la agencia, que en los últimos años ha estado intentando inspeccionar un número creciente de instalaciones indias por preocupaciones sobre la calidad de la cadena de suministro, porque muchas empresas indias suministran ingredientes farmacéuticos o medicamentos a los EE. UU.

La agencia, sin embargo, sigue estando bajo presión. El año pasado, por estas fechas, la Oficina de Responsabilidad Gubernamental de EE UU (GAO) publicó un informe que decía que la FDA no había evaluado en qué medida sus esfuerzos habían mejorado la calidad de los medicamentos que ingresaban al país. En especial, el número de instalaciones que no se habían inspeccionado seguía siendo grande, casi 1.000 de los aproximadamente 3.000 establecimientos extranjeros.

El episodio de Semler fue la segunda vez en los últimos tres años que los reguladores citan a una CRO por presentar problemas. En 2015, la Unión Europea suspendió cientos de medicamentos que fueron autorizados en base a lo que los reguladores europeos llamaron estudios "defectuosos" realizados por GVK Biosciences, lo que provocó protestas de los fabricantes de medicamentos y también del gobierno de la India.

En su demanda, Semler argumenta que, en 2015, tras una inspección de la FDA de una instalación en Bangalore, la agencia supuestamente ignoró los resultados de una auditoría

independiente que había sido acordada y que supuestamente no encontró problemas con una controvertida hoja de cálculo que muestra el trabajo en ensayos clínicos.

La OMS había examinado anteriormente los servidores de la computadora de la compañía y encontró un archivo de hoja de cálculo con instrucciones detalladas para manipular muestras de medicamentos que se utilizaron en ensayos clínicos para sus clientes. La Agencia Europea de Medicamentos luego emitió un aviso similar para los fabricantes de medicamentos.

Posteriormente, la FDA emitió un aviso para advertir a las compañías farmacéuticas que confiaban en Semler de "casos significativos de mala conducta y violaciones de las regulaciones federales, incluyendo la sustitución y manipulación de las muestras de los sujetos del estudio".

La FDA no identificó ningún informe que sugiriera preocupaciones serias de seguridad con los medicamentos que fueron aprobados en base a las pruebas de Semler, pero sí exigió que las compañías repitiesen los estudios de bioequivalencia usando una firma diferente de investigación por contrato. Estos estudios determinan en qué medida un medicamento genérico es similar a un medicamento de marca.

Como resultado de esas acciones, Semler argumentó que la FDA, la OMS y la EMA efectivamente impidió seguir trabajando, lo que provocó que muchos clientes, incluyendo Lupin, Microlabs, Dr. Reddy's Laboratories e Inventia Healthcare, rechazaran su estudio y buscaran una compensación. El Ministerio de Salud de Malasia también rechazó su trabajo, según la demanda.

Science 37, Novartis firman un acuerdo para impulsar los ensayos clínicos descentralizados (*Science 37, Novartis sign agreement to advance decentralized clinical trials*)

AJMC Staff, 7 de marzo de 2018

<http://www.ajmc.com/newsroom/science-37-novartis-sign-agreement-to-advance-decentralized-clinical-trials>

<http://www.ajmc.com/newsroom/science-37-novartis-sign-agreement-to-advance-decentralized-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

La idea del ensayo clínico "sin sitio" hoy ha recibido un impulso. Science 37 firmó una alianza estratégica con Novartis para apoyar hasta 10 ensayos clínicos descentralizados nuevos en los próximos tres años. Esto aumentará la cartera de la plataforma de Science 37, que utiliza tecnología móvil y telemedicina para llegar a los pacientes de forma remota y realizar los ensayos clínicos.

En un comunicado, Science 37 dijo que la colaboración permitirá que en EE UU se lancen ensayos en oncología, dermatología y neurociencia durante 2018.

"Estamos entusiasmados en profundizar nuestra relación con un líder de la industria del desarrollo de fármacos innovadores como Novartis", dijo Noah Craft, MD, PhD, y cofundador y CEO de Science 37. "Estamos encantados en lanzar esta alianza estratégica para acelerar nuestro trabajo científico centrado en el paciente en estas nuevas áreas terapéuticas".

La necesidad de viajar largas distancias hasta los centros de ensayos clínicos ha sido una razón por la que solo del 3% al 5% de los pacientes con cáncer participan en ensayos clínicos y por lo cual ciertos subgrupos, incluyendo los adultos jóvenes y las minorías, están sub representados en los ensayos. En general, las minorías representan menos del 10% en los ensayos clínicos, y la participación en algunos ensayos de cáncer puede ser inferior al 2%.

La tecnología patentada de Science 37 permite que los investigadores farmacéuticos inscriban a pacientes para participar desde sus hogares. Novartis ya tiene ensayos sin sitio que utilizan la tecnología de Science 37 y que investigan tratamientos para el acné, dolores de cabeza en racimo y esteatohepatitis no alcohólica, según un comunicado de la compañía farmacéutica.

"Novartis tiene como objetivo realizar estudios que superen muchas de las barreras que enfrentan los pacientes para decidir si desean inscribirse o no en ensayos clínicos, como viajes largos o tiempo prolongado en hospitales o sitios de investigación", dijo Rob Kowalski, jefe interino de desarrollo global de medicamentos y director médico, en un comunicado. "Con nuestra visión compartida de ensayos futuristas habilitados por la tecnología, nos complace expandir nuestra colaboración con Science 37 para iniciar un nuevo modelo de investigación centrado en el paciente".

Más allá de Flatiron: El poder creciente de las compañías de datos clínicos oncológicos (*Beyond Flatiron: The rising power of oncology clinical data companies*)

David Shaywitz

Forbes, 9 de marzo de 2018

<https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2018/03/09/beyond-flatiron-the-rising-power-of-oncology-clinical-data-companies/#2de3ae0d4e90>

Traducido por Salud y Fármacos

La reciente adquisición de Flatiron por Roche plantea dos preguntas importantes:

En primer lugar, dado que (como observó Andrew Matzkin de Health Advances) la transacción de Flatiron está "poniendo sonrisas en muchas caras" ¿qué otras compañías emergentes de datos clínicos oncológicos podrían estar interesadas? Y segundo, más fundamental, ¿cuáles son las implicaciones del aumento de este tipo de empresas, tanto para la industria farmacéutica como para la salud?

Dos destacadas empresas emergentes de datos clínicos oncológicos son Cota (como Flatiron, con sede en la ciudad de Nueva York) y Tempus, ubicada en Chicago.

Cota

Fundada en 2011, Cota es una creación del Dr. Andrew Pecora, un oncólogo de Nueva Jersey que supuestamente formó la compañía "cuando él y su equipo de oncólogos se dieron cuenta de que la medicina de precisión evolucionaba rápidamente y no había herramientas, ni sistema de clasificación de pacientes para abordarla", según Eric Schultz, presidente de Tecnología, Informática e Innovación de Cota.

"También se dieron cuenta de que, con el rápido aumento de los costos, tenían que proporcionar los medios para identificar y reducir el gasto innecesario o el sistema se quedaría sin dinero", agregó.

Trabajando con un grupo de oncólogos clínicos con un alto volumen de pacientes interesados en administrar el tratamiento estándar apropiado para cada paciente, Pecora desarrolló un enfoque diseñado para ayudar a los oncólogos a tomar las mejores decisiones para sus pacientes y permitir que los grupos de oncología monitorearan y recetaran los mejores tratamientos.

El resultado fue Cota, que inicialmente significaba "Seguimiento y Análisis de Resultados del Cáncer - Cancer Outcomes Tracking and Analysis", que agrega datos de una variedad de oncólogos, utilizando automatización y extracción manual, similar a Flatiron, y destila los datos de forma que asigna a cada paciente a una categoría muy específica, a la que llaman la "dirección Cota Nodal" (CNA). La CNA está diseñada para integrar todos los atributos de importancia pronóstica para los pacientes. La idea es que cada paciente en una categoría determinada sea similar en el tipo de tratamiento que idealmente debería recibir. Al comparar los resultados y los costos entre los pacientes con una CNA determinada, una organización médica (así como un financiador) puede determinar qué médicos brindan la mejor atención y la más económica.

Con los años, según Schultz, Cota ha desarrollado un modelo más sofisticado, que involucra más campos, y ha seguido a los pacientes durante un período de tiempo más largo. Agrega que también han desarrollado paneles que permiten a los centros médicos realizar un mejor seguimiento de su desempeño y ayudar a identificar fácilmente variaciones adversas en los patrones de atención.

La compañía recaudó una serie A de US\$7 millones en 2014 (dirigida por Horizon Blue Cross de Nueva Jersey e incluye a Med-Matrix); una serie B de US\$18 millones en 2016 (liderada por Celgene y Novartis, e incluye a Boston Millennia Partners, entre otros), y acaba de anunciar una serie C de US\$40 millones que, curiosamente, fue liderada por IQVIA, una compañía formada por la fusión del gigante de datos de salud IMS y la CRO Quintiles, e incluyó inversiones de EW Healthcare Partners, así como de Memorial Sloan Kettering, quien el año pasado anunció una asociación con Cota.

Mientras que la compañía se enfoca en mejorar la entrega de valiosos servicios de oncología, trabajando con proveedores y financiadores, su extensa base de datos de pacientes también fomenta el negocio de las farmacéuticas, pues incluye cohortes sintéticas y grandes registros de estudios, según Tom Gallucci, Director Financiero de Cota.

Actualmente, Cota estima que su red de proveedores le permite acceder a alrededor de dos millones de pacientes. Con los nuevos fondos, planean hacer lo que han estado haciendo, solo que mejor: ampliar la plataforma, acelerar el crecimiento de la red de proveedores y construir el conjunto de datos del mundo real.

Tempus

Si Cota ha crecido de manera relativamente gradual a lo largo de los años, construyendo incrementalmente sobre las ideas de su

oncólogo-fundador, Tempus ha llegado a la escena como un rayo (y con financiación) y está dirigida por el fundador de Groupon, Eric Lefkofsky. La historia de su origen es que Lefkofsky se sorprendió por la experiencia que tuvo su esposa cuando le diagnosticaron cáncer de mama. "No puedo creer lo confuso que es esto", dijo a un periódico de Chicago. "No puedo creer que lo que [mi esposa y] yo deberíamos hacer no esté más claro. No puedo creer [que mi esposa y yo] no tengamos acceso a más información y más datos".

Lefkofsky, un empresario de tecnología, decidió que tenía que haber una mejor manera, y aplicó sus conocimientos tecnológicos y recursos financieros a enfrentar el desafío.

La idea era construir lo que podríamos llamar una plataforma tecnológica clásica, que proporcione a los oncólogos acceso a una plataforma tecnológica contemporánea a cambio del derecho a una copia de los datos de los pacientes (anonimizados). Los médicos obtienen esencialmente acceso libre al flujo de trabajo y herramientas de visualización de datos para generar conocimiento y respaldar decisiones en tiempo real, mientras que la compañía construye una gran base de datos de oncología que analiza, como lo hacen Cota y Flatiron, usando una combinación de tecnología y un ejército de extractores manuales.

Un servicio adicional que Tempus proporciona es el acceso a la secuenciación de calidad clínica de próxima generación a bajo costo, a un costo que según la compañía es un tercio de las alternativas disponibles.

Tempus (en asociación con Precision Health AI) venció tanto a Flatiron como a IQVIA y tiene derecho a administrar datos de CancerLinQ, una base de datos desarrollada por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), y mediante esta colaboración apoyará las relaciones contractuales con la FDA y el Instituto Nacional del Cáncer para la provisión de evidencia del mundo real.

Fundada en 2015, Tempus obtuvo la mayor cantidad de sus dos primeras rondas de financiamiento, US\$60 millones, de Lefkofsky (con un valor estimado de US\$2.100 millones, según Forbes) y su socio de negocios, Brad Keywell. A fines del año pasado, la compañía cerró con una serie C de US\$70 millones, y una valoración estimada de US\$630 millones (inversión anterior a la nueva), según Crunchbase. Los inversionistas de la Serie C incluyeron NEA y el vehículo de Steve Case, Revolution.

Tempus, que apunta claramente a crecer, afirma tener datos de alrededor de un tercio de todos los pacientes con cáncer en EE UU en su plataforma, y en los próximos años quiere administrar datos de casi la mitad de todos los pacientes con cáncer en EE UU.

La propuesta comercial es que este rico conjunto de datos oncológicos será sumamente valioso, una suposición respaldada por la reciente adquisición de Flatiron por parte de Roche.

Reflexiones

Es difícil no dejarse sorprender por las similitudes entre Flatiron, Cota y Tempus: las tres compañías de datos clínicos oncológicos se basan en la premisa de que la atención que reciben los pacientes con cáncer es mucho más fortuita de lo que debería ser,

y que hay demasiada disponibilidad de datos para seguir ofreciendo servicios de salud de una forma tan impresionista. Las opciones de tratamiento pueden resultar en diferencias reales, y las oportunidades de aprender continuamente de las experiencias de colegas y pacientes a menudo se desperdician.

También hay diferencias importantes en los modelos comerciales; Cota, por ejemplo, cree que los proveedores y los financiadores están muy motivados por mejorar los resultados y mejorar la eficiencia, y por lo tanto representan una atractiva base de clientes por derecho propio. Los ejecutivos de Cota sienten que llevan la delantera, anticipan que los modelos de reembolso cambiarán y cada vez estarán más basados en el valor del tratamiento y los resultados. Cota también reconoce el valor potencial de sus datos para la industria farmacéutica, que ven como la tercera pata de su estrategia.

Por el contrario, Tempus (como Flatiron) se basan más en un modelo de Google: ofrece un servicio útil, barato o gratis, y luego recupera el costo monetizando el análisis que posteriormente hace de los datos. El éxito del negocio depende de la compañía en:

(a) De hecho, brindar un servicio útil a los médicos y, por lo tanto, obtener el derecho de acceder a más médicos, más pacientes y más datos;

(b) Convertir los datos recopilados en un recurso útil para las compañías farmacéuticas u otros (quizás los financiadores) que se cree que tienen mucho dinero.

Un componente integral de (b) es que las autoridades reguladoras globales acepten estos datos; en última instancia, a estas tres empresas les gustaría que sus conjuntos de datos representaran fuentes confiables de verdad, datos que potencialmente podrían ser utilizados para suplementar o incluso reemplazar el ensayo clínico (es decir, el concepto de un grupo de control "sintético", como los líderes de la industria como Glen de Vries, de Medidata, defendieron).

La idea de que un conjunto de datos casi de investigación clínica extraídos de historias médicas electrónicas podría ser extremadamente valioso para la industria farmacéutica aún no ha penetrado en el firmamento de la industria: me he encontrado con varios líderes de la industria y profesionales que invierten en las ciencias de la vida que simplemente no pueden creer que estos datos puedan ser tan valiosos, e insisten en que debe ser un ardid elaborado, y simplemente una forma de facilitar el acceso de los representantes de ventas a los oncólogos prescriptores apropiados. Sin embargo, esto no es explícitamente lo que ninguna de estas tres compañías hace actualmente, ni aparentemente planea hacer; definitivamente, no proporcionan datos detallados a nivel del proveedor a la industria. En cambio, captan ingresos por el valor de datos integrados de oncología de alta calidad, incluyendo cada vez más datos moleculares. El valor para la industria farmacéutica está en acelerar las aprobaciones, no en la promoción de las ventas.

No es una panacea

A pesar de lo útil que estos ricos conjuntos de datos clínicos oncológicos pueden ser para la industria farmacéutica, estos datos no resuelven todos los problemas de desarrollo de

medicamentos, y es probable que generen una serie de nuevos desafíos para la industria.

Un importante cuello de botella en el desarrollo de fármacos oncológicos es el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos. Hasta la fecha, no parece que estos nuevos sistemas hayan tenido un impacto en el reclutamiento para estudios clínicos, en contraste con enfoques como el protocolo Total Cancer Care (TCC) adoptado por una red dirigida por Moffitt Cancer Center. La TCC es una metodología que parece haber acelerado significativamente el reclutamiento para los estudios (en gran medida al consentir pacientes por adelantado para volver a contactarse más adelante si aparece un ensayo adecuado). Tal vez, a medida que los centros obtengan una mejor perspectiva de sus propios datos, puedan identificar mejor otros factores, como la gestión del consentimiento, que frena la inscripción en el estudio clínico.

La disponibilidad inmediata de datos oncológicos fiables en tiempo real o casi-real también conlleva riesgos para las farmacéuticas. Una vez que los oncólogos y otras partes interesadas puedan seguir con precisión los itinerarios de los pacientes con cáncer, será obvio, casi de inmediato, si un tratamiento en particular no está funcionando o no parece funcionar para un grupo de pacientes determinado (posiblemente definido molecularmente). Una fuente confiable de "verdad" significa que la eficacia del fármaco y la eficacia comparativa se pueden determinar de manera rápida y confiable. Esta es una gran noticia para los pacientes, pero puede ser una realidad desagradable para algunas compañías farmacéuticas, que pueden descubrir que el producto atractivo que creían firmemente que estaban desarrollando ofrece un desempeño deprimente en el mundo real. En consecuencia, será conveniente que las compañías farmacéuticas anticipen la eficacia en el mundo real antes de su lanzamiento, ya que el factor limitante para la comercialización podría no ser si un medicamento está aprobado por la FDA según los datos de ensayos clínicos, sino si está validado por las compañías de datos clínicos oncológicos, basándose en el rendimiento en el mundo real.

Más allá de la oncología

La ambiciosa esperanza, por supuesto, es que la experiencia transformadora de los datos clínicos oncológicos – específicamente, la extracción y la integración accionable de datos de calidad, casi de investigación clínica, a partir de las historias médicas electrónicas—pueda extenderse a toda la medicina, mejorando potencialmente la atención de los pacientes y proporcionando un recurso valioso para aquellos que intentan desarrollar mejores terapias para el futuro. De igual importancia, estos datos podrían servir como punto de referencia vivo, un método confiable para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos prometedores, incluyendo algunos que estos mismos conjuntos de datos podrían haber ayudado a inspirar.

La llegada de la medicina de precisión cambia el rumbo de los ensayos fase I

Carmen López,

El Global, 10 de marzo de 2018

<http://www.elglobal.net/newsletters/gaceta-medica/la-llegada-de-la-medicina-de-precision-cambia-el-rumbo-de-los-ensayos-fase-i->

[FF1447043#pk_campaign=Newsletter%3A+El+Global+Express%2FNewsletter&pk_kwd=La+llegada+de+la+medicina+de+precisi%C3%B3n+cambia+el+rumbo+de+los+ensayos+fase+I](http://www.elglobal.net/newsletters/gaceta-medica/la-llegada-de-la-medicina-de-precision-cambia-el-rumbo-de-los-ensayos-fase-i-)

“Luchando contra el cáncer, tanto como sea posible”, es una de las principales razones por las que muchos pacientes participan en los ensayos clínicos en fases tempranas. Esta es la conclusión principal de un estudio que se ha presentado en el TAT International Congress 2018, que tuvo lugar la semana pasada en París. Una reunión, organizada por ESMO, que trata de arrojar luz sobre los avances en estos ensayos clínicos en fases iniciales.

Hasta hace unos años, un paciente accedía a un ensayo clínico en fase I porque era su “última opción de tratamiento”, sin embargo, esto ha cambiado y mucho tiene que ver la llegada de la medicina de precisión.

Rodrigo Dienstmann, MD Oncology Data Science (ODysSey) Group, del Instituto de Oncología del Hospital Vall d’Hebron, explica a GM, cómo ha cambiado la percepción de pacientes y profesionales con respecto a la participación en los ensayos fase I. “Con las quimioterapias, los tratamientos se hacían sin selección molecular, es decir, incluyendo a todos los pacientes independientemente de su tipo de tumor, y se iba, en cierto modo a ciegas”, apunta.

En la actualidad, las terapias dirigidas e inmunoterapias utilizan los biomarcadores moleculares que ayudan a identificar a las poblaciones que tienen un mayor beneficio. “El paciente lo sabe y decide participar”, añade Dienstmann.

Las motivaciones de los pacientes, tal y como refuta este trabajo, han cambiado, y ya no es “la última opción” que tienen para acceder a un tratamiento. Ahora “van a los fase I porque quieren la mayor posibilidad de beneficio con un tratamiento”. Además, hay que recordar que antes solo se estudiaban las alteraciones moleculares en pacientes refractarios a las quimioterapias, ahora se empieza a estudiar el tumor tras el diagnóstico. “Los ensayos clínicos en fase I aumenta la posibilidad de beneficio clínico, consiguiendo respuestas de alrededor del 20%, con otras alternativas a la quimioterapia”.

A esto hay que añadir que los ensayos en etapa temprana incluyen más pacientes que antes, por lo que existe la posibilidad de que un mayor número de pacientes se beneficie.

En la investigación presentada en el encuentro, solo uno de cada seis pacientes dijo que la participación en ensayos clínicos era su única opción. Más de dos tercios, que su razón para participar era tener acceso al mejor tratamiento contra el cáncer. Unos hallazgos que sugieren que la opinión pública sobre los ensayos clínicos ha cambiado, aumentando las derivaciones de los pacientes.

Otra de las autoras del estudio es la española Lucía Ceniceros de la Clínica Universidad de Navarra, que centra su análisis en la selección de pacientes. Un aspecto crucial para reducir la toxicidad y mejorar la supervivencia.

Los autores coinciden en la necesidad de más marcadores predictivos. La selección adecuada de pacientes es crucial para una la evaluación correcta de una molécula en la fase I, ya que la

evaluación de la tolerancia y la eficacia para la mayoría de los pacientes se analiza en una etapa posterior.

Se observa gran inconsistencia entre los tiempos de inicio de los ensayos clínicos: informe de Tufts (*Wide inconsistency observed among clinical trials' startup time: Tufts report*)

Angus Liu

FierceBioetch, 24 de enero de 2018

<https://www.fiercebiotech.com/cro/wide-inconsistency-observed-among-clinical-trials-startup-time-tufts-report>

Traducido por Salud y Fármacos

En promedio, los ensayos clínicos tardan más de seis meses desde que se identifican los sitios de investigación hasta que se inicia el estudio, pero hay grandes diferencias entre los sitios nuevos (35,6 semanas) y los sitios con los que se ha trabajado previamente (25,7 semanas), y entre CRO y compañías biofarmacéuticas, según un nuevo informe del Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos.

Patrocinado por el proveedor de soluciones para el inicio de ensayos clínicos goBalto, el estudio se centró en el ciclo de reclutamiento y los desafíos que enfrenta la industria. Recientemente se publicó en *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, la revista científica oficial de Drug Information Association (DIA). En aproximadamente dos meses, el estudio recolectó cerca de 600 respuestas de empleados que trabajan en unas 400 empresas, y aproximadamente el 80% de los encuestados tiene más de seis años de experiencia en estudios clínicos.

En general, las CRO toman mucho menos tiempo para empezar a reclutar que los patrocinadores, informó el artículo. Para ser específicos, en comparación con los patrocinadores, las CRO tardan un 20% (5,6 semanas) menos en comenzar un estudio clínico en los sitios con los que han trabajado anteriormente, y la brecha aumenta al 28% (11 semanas) cuando hay sitios nuevos involucrados.

Además, las organizaciones con un equipo funcional centralizado dedicado a actividades relacionadas con el sitio de investigación, que representan aproximadamente la mitad de los encuestados, invirtieron más del doble en tecnología que aquellos sin ese equipo, y el 80% de los encuestados que han invertido en nueva tecnología reportó ahorro de tiempo.

"A medida que las partes interesadas son cada vez más conscientes de que los mejores procesos de inicio del estudio están vinculados a plazos más cortos, el énfasis ha ido cambiando en esa dirección", dijo Sujay Jadhav, CEO de GoBalto, en un comunicado. "El creciente uso de tecnología y el impacto en la reducción de la duración del ciclo es una tendencia muy positiva para la industria".

Sin embargo, también vale la pena señalar que estos equipos dedicados no mostraron aportar una ventaja significativa en la duración del ciclo de inicio del estudio al trabajar con sitios con los que ya habían trabajado antes, y solo tenían una ventaja de 2 semanas (10%) al trabajar con sitios nuevos.

Además, para cada paso del ciclo, que incluye la identificación del sitio, la selección y la activación final, entre el 10% y el 30% de las compañías dijeron que el proceso está tardando más tiempo que hace tres años. La falta de una plataforma de fuente única sobre el rendimiento del sitio fue mencionada con frecuencia como elemento que frena el proceso de identificación del sitio.

Desde principios de 2016, TransCelerate BioPharma ha ofrecido una "Plataforma de Investigador Compartida" que sirve como un punto de acceso para interactuar entre el sitio y los patrocinadores de los ensayos clínicos. GoBalto también tiene "Seleccionar", que permite que los patrocinadores y CRO seleccionen los sitios en base a datos. Pero Craig Morgan, jefe de marketing de goBalto, dijo que todavía hay muchos problemas que solucionar.

En primer lugar, hay que establecer una definición estándar de rendimiento con respecto a la cual se puedan clasificar todos los sitios. "¿Qué define el rendimiento? Relevancia, puntualidad, calidad, costo, experiencia, inscripción de sujetos y retención", dijo Morgan. "Además, si la iniciativa SIP falla, no hay ningún incentivo para que los proveedores compartan libremente información sobre sitios de alto rendimiento".

Casi todos los encuestados también apoyaron la centralización de la revisión de ética para acelerar la activación del sitio. La nueva Política Federal de EE UU para la Protección de Sujetos Humanos ya agregó un cambio significativo que requiere que los ensayos clínicos que financia el gobierno federal en múltiples sitios utilicen una sola junta de revisión institucional. Entrará oficialmente en vigor el 20 de enero de 2020.

Comparado con un aviso original de regulación propuesta por el Ministerio de Salud y otros 15 departamentos y agencias federales que se sometieron a comentarios públicos en 2015, la regla final no se extiende a los ensayos clínicos que no reciben fondos federales. El uso de varios CEI regionales para los ensayos multicéntricos a menudo significa que hay que presentar documentos diferentes y, en algunos casos, incluso hay veredictos inconsistentes, lo que podría retrasar el inicio de un estudio.

Los NIH financian menos ensayos clínicos, muestra el estudio de Johns Hopkins (*NIH funding fewer clinical trials, Johns Hopkins study shows*)

Meredith Cohn

The Baltimore Sun, 13 de febrero de 2018

The Baltimore Sun, 13 de febrero de 2018

<http://www.baltimoresun.com/health/bs-hs-nih-clinical-trials-20180213-story.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Los Institutos Nacionales de Salud han estado financiando menos ensayos clínicos en los últimos años, según una nueva investigación de la Universidad Johns Hopkins.

Entre 2005 y 2015, el número de ensayos financiados anualmente cayó a 930 desde 1.580, una caída de más del 40%, encontró la revisión de Hopkins que publicó la revista *Clinical Trials*.

La revisión también encontró que los tamaños promedio de las muestras se redujeron. En 10 años de ensayos, solo el 10% inscribió a más de 500 participantes, lo que se considera un gran estudio de calidad. El tamaño medio fue 64, con la mitad en el grupo de tratamiento y la mitad en el grupo de control. También hubo menos que aleatorizaran a los participantes en grupos, lo que podría poner en peligro la importancia de los hallazgos de los ensayos.

Los investigadores de la Escuela de Salud Pública Hopkins Bloomberg dijeron que las disminuciones podrían potencialmente amenazar un aspecto de la misión de los NIH. La agencia es un respaldo clave e imparcial de los tratamientos prometedores, y algunos no tienen potencial comercial para obtener financiación de la industria.

Los investigadores sugieren que la caída se debe al presupuesto, que fue de US\$30.000 millones en el año fiscal 2015, un poco más que en 2005, pero que representa una caída de alrededor del 20% cuando se considera la inflación.

Los investigadores analizaron 12.987 ensayos clínicos financiados por los NIH registrados en clinicaltrials.gov, la base de datos disponible al público mantenida por la agencia.

El National Cancer Institute, dentro de los NIH, tuvo el control de la mayoría de los ensayos.

Este medicamento se ha utilizado para tratar los síntomas de TEPT. ¿Qué sucede cuando falla un ensayo? (*This drug has been used to treat PTSD symptoms. What happens when it fails a trial?*)

Andrew Joseph

Statnews, 7 de febrero de 2018

<https://www.statnews.com/2018/02/07/ptsd-treatment-clinical-trial/>

Traducido por Salud y Fármacos

Miles de personas con trastorno de estrés postraumático (TEPT) han tomado el fármaco prazosin para aliviar las pesadillas y las perturbaciones del sueño.

Numerosos estudios han demostrado que el medicamento es efectivo para controlar estos episodios. Pero un equipo de investigadores del Departamento de Asuntos de Veteranos, buscando obtener más evidencia, se dispuso a estudiar la efectividad a largo plazo del tratamiento. Organizaron un gran ensayo, de larga duración y en múltiples sitios, el tipo más riguroso de ensayo.

El medicamento no fue mejor que un placebo

El ensayo "pareció una buena idea, pero usted sabe, vive y aprende", dijo el Dr. Murray Raskind, uno de los investigadores principales del ensayo, que el miércoles describía el New England Journal of Medicine.

Algunos investigadores que no participaron en el estudio se apresuraron a decir que los médicos deberían seguir recetando prazosin para algunos pacientes; Raskind, director del Centro de Investigación, Educación y Clínica de la Enfermedad Mental de VA Northwest Network, estuvo de acuerdo. Existen pocas otras

opciones de tratamiento y hay evidencia que apoya el uso del medicamento, un genérico que fue aprobado originalmente para tratar la presión arterial alta, pero se prescribe fuera de etiqueta para controlar las pesadillas y mejorar la calidad del sueño en pacientes con TEPT.

"No creo que deba cambiar la práctica clínica: hay seis estudios positivos y uno negativo", dijo Raskind, quien describió al equipo de investigación como "humillado" por los resultados. Estimó que del 15 al 20% de los veteranos en el VA con TEPT están recibiendo tratamiento con prazosin, y dijo que no esperaba que eso cambiara.

Pero el estudio ya tuvo algunas reverberaciones. El año pasado, citando los resultados inéditos del nuevo estudio, la VA y el Departamento de Defensa escribieron que no había "evidencia suficiente para manifestarse a favor o en contra del uso de prazosin como ... terapia para pesadillas o trastornos del sueño asociados con el TEPT".

Debería ser decisión de los médicos y sus pacientes decidir entre suspender o continuar el uso de prazosin, dijeron los funcionarios, señalando que los pacientes que dejan de tomarlo y cuyos síntomas regresan pueden necesitar reiniciar la terapia.

Para algunas personas con TEPT, el problema no es tanto dormirse, sino mantener el sueño. Las pesadillas y otras perturbaciones son síntomas comunes.

Se cree que el prazosin ayuda a bloquear el receptor alfa 1 de la norepinefrina, una sustancia química que aumenta la excitación del cuerpo en respuesta a los estímulos. Los receptores pueden volverse más sensibles en entornos de combate, que allí puede ayudar a salvar vidas, pero "esta regulación al alza del receptor alfa 1 no desaparece solo por volver a casa", dijo Raskind.

El nuevo estudio se realizó durante seis meses en 12 centros médicos de VA con aproximadamente 300 participantes, la mitad de los cuales recibieron un placebo y la mitad de los cuales recibieron prazosin. Los pacientes en ambos brazos del estudio observaron mejorías leves en la calidad del sueño y en la frecuencia y severidad de las pesadillas, pero no hubo diferencias significativas en la mejoría en los diferentes grupos del estudio.

La inscripción se limitó a personas clínicamente estables, lo que significa que no estaban bebiendo demasiado, enfrentando conflictos familiares, o experimentando pensamientos suicidas o violentos, dijo Raskind. Debido a la larga duración del estudio, los investigadores no quisieron arriesgarse a exponer a esos pacientes a un placebo; algunos psiquiatras rechazaban que sus pacientes se inscribieran en el estudio por esa razón.

Pero al centrarse en pacientes estables, Raskind y sus colegas podrían haber sentado las bases para obtener un resultado negativo, dijo. Quizás, especularon, solo los pacientes que experimentan algo de angustia responden a prazosin.

Los participantes en el ensayo tenían, en promedio, presión arterial baja, lo que también podría ayudar a explicar por qué no observaron una mejoría significativa en su sueño. En un estudio separado de 2016, Raskind y sus colegas descubrieron que las personas con presión arterial alta tenían más probabilidades de

responder al prazosin, tal vez porque la presión arterial más alta sirve como un indicador de la actividad del sistema de adrenalina y excitación.

A pesar de que fue un ensayo negativo, el estudio ofrece información, pues permite que los investigadores comprendan mejor la complejidad del TEPT, dijo el Dr. Matthew Friedman, quien dirigió el Centro Nacional de TEPT durante más de dos décadas y no participó en el nuevo estudio.

"Realmente creo que estamos comenzando a reconocer que poner todo bajo el diagnóstico de TEPT puede ser más de lo que una etiqueta puede, o debería cubrir", dijo Friedman, profesor de psiquiatría en la Escuela de Medicina Geisel de Dartmouth. "Al definir mejor el síndrome que estamos tratando, podemos identificar mejor los medicamentos que podrían ser útiles".

Tradicionalmente, el TEPT se consideraba un trastorno de ansiedad, pero también puede manifestarse como depresión o disociación o comportamiento imprudente, dijeron los expertos. Diferentes presentaciones de la condición que probablemente requerirán diferentes tratamientos.

"Espero que este ensayo no evite necesariamente que los médicos utilicen prazosin como una de sus opciones terapéuticas", dijo Anne Germain, directora del Equipo de Investigación de Tácticas y Resiliencia del Sueño entre los Militares de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh, quien no estuvo involucrada en el estudio. "Sigo pensando que algunas personas se pueden beneficiar, pero tenemos que hacerlo mejor, diseñando algoritmos de tratamiento predictivos y personalizados para poder ayudar a la gente".