

# **Boletín Fármacos: *Ética Derecho y Ensayos Clínicos***

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

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 20, número 4, noviembre 2017**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Editores Asociados

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

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

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

## Índice

*Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 2017; 20 (4)*

---

### Ética y Derecho

---

#### Investigaciones

- La publicidad de medicamentos para enfermedades raras. La regulación de la promoción en una era de publicidad sin precedentes  
Mailankody S, Prasad V 1
- El marketing de medicamentos en EE UU: ¿Corresponde lo que vale el anuncio al valor del medicamento para la salud?  
Tyler Greenway and Joseph S Ross 3

#### Entrevistas

- “Quien paga la factura de la investigación médica ineficaz es la sociedad” 7

#### Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

- Años de acusaciones de violaciones éticas, pero la estrella de investigación en cáncer recibe un aprobado 9

#### Conducta de la Industria

- La Corte Suprema de EE UU apoya a Sandoz y aboga por acelerar la entrada de biosimilares 14
- Un medicamento costoso, y una omisión de una declaración importante 15

#### Publicidad y Promoción

- Novartis amplía Vivinda TV y ofrece a los médicos acceso digital de congresos médicos 16
- Los precios de los medicamentos de prescripción suben; así lo hacen también sus anuncios 17

#### Conflictos de Interés

- Los grupos de pacientes apoyados por las farmacéuticas se organizan para impedir que se apruebe el proyecto de ley sobre los precios de los medicamentos 18

#### Litigación y Multas

- La Corte Suprema de EE UU apoya a Sandoz y aboga por acelerar la entrada de biosimilares 19
- La odisea de Eli Lilly para usar reglamentación y noticias falsas para proteger patentes malas 20
- Una controversia legal entre empresas farmacéuticas define qué es lo que está mal con nuestro sistema de regulación de medicamentos 21
- Pfizer apela una multa grande impuesta por los reguladores del Reino Unido por una subida de precio de 2.600% 22

---

### Ensayos Clínicos

---

#### Investigaciones

- ¿Puede ser realmente cierto que el 50% de la investigación sea inédita?  
P. Glasziou y I. Chalmers 24
- La no-adherencia: influencia directa en la duración y costo del ensayo clínico  
M. Alsumidaie 25

#### Globalización y Ensayos Clínicos

- No solo se trata del ensayo sospechoso de una vacuna contra el herpes: la mayoría de los medicamentos experimentales se testan en el extranjero, aumentando la preocupación por la integridad de los datos 28
- China ha dicho que aceptará datos de ensayos clínicos realizados en el extranjero para acortar el tiempo necesario para aprobar nuevos medicamentos y dispositivos médicos 31
- Ensayos clínicos: ¿Cuán seguros son? 31

#### Valor Científico

- Robert Califf: 'La empresa de ensayos clínicos se ha ido a la deriva' 33
- La revolución de los ensayos clínicos podría cambiar el futuro de la investigación médica 33
- Algunos medicamentos oncológicos aprobados en Europa podrían no contar con suficiente evidencia de que alargan la supervivencia, según un estudio 35

Según un estudio, los tratamientos "estándar" en los ensayos clínicos sobre el cáncer de mama no siempre son estándar	36
<b>Ética de los Ensayos Clínicos</b>	
Según una demanda legal, los ensayos con medicamentos informan incorrectamente los casos de suicidio	37
Ministerio de Salud investiga ensayos de vacunas no autorizadas en SKN	38
Polémica por ensayo de una vacuna contra el herpes en el extranjero	39
Ensayos clínicos no éticos en África - Los casos de Egipto, Kenia, Zimbabwe y Sudáfrica	40
Un ensayo clínico patrocinado por NIH, que involucra a pacientes con ataque cardíaco de Estados Unidos y Canadá, debe suspenderse	41
<b>Regulación, Registro y Disseminación de Resultados</b>	
Tras la tragedia del ensayo de medicamentos en Francia, la Unión Europea emite nuevas reglas para proteger a los voluntarios que participan en estudios	42
Muchas políticas de transparencia farmacéutica son vagas, ambiguas y contradictorias	43
<b>Reclutamiento, consentimiento informado y perspectivas de los pacientes</b>	
Science 37 obtiene fondos para desarrollar ensayos clínicos 'sin centro de investigación'	44
Consentimiento informado para el objetivo del estudio en ensayos clínicos aleatorizados de antibióticos, de 1991 a 2011	44
Los pacientes con cáncer luchan por comprender los ensayos clínicos	45
<b>Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Intereses</b>	
Janet Woodcock de la FDA: el sistema de ensayos clínicos no funciona <a href="#">Ver en Boletín Fármacos, Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en EE UU</a>	46
¿Cuánto cuestan los ensayos clínicos?	46
Observatorio de ensayos: Tendencias en la complejidad del diseño de ensayos clínicos	49
La FDA anuncia un acuerdo para explotar la enorme cantidad de datos de tratamiento de enfermos de cáncer que no participan en ensayos clínicos	50
Por qué el "estándar de oro" de la investigación médica ya no es suficiente	50

---

## Ética y Derecho

### Investigaciones

#### **La publicidad de medicamentos para enfermedades raras. La regulación de la promoción en una era de publicidad sin precedentes**

*(Pharmaceutical marketing for rare diseases. Regulating drug company promotion in an era of unprecedented advertisement)*

Mailankody S, Prasad V

JAMA, publicación digital 18 de mayo de 2017 doi:10.1001/jama.2017.5784

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA distingue entre la publicidad dirigida a los consumidores de medicamentos específicos que regula, y la publicidad para sensibilizar sobre alguna enfermedad que no regula. Otros países, incluyendo el Reino Unido y Holanda, que prohíben la publicidad dirigida a los consumidores permiten los esfuerzos para sensibilizar sobre enfermedades. El reto se presenta cuando los esfuerzos para sensibilizar se centran en problemas de salud para los cuales solo está disponible un medicamento aprobado; en este caso la sensibilización incrementará las ventas de un medicamento específico, y varios países incluyendo EE UU, regulan selectivamente este tipo de publicidad. Recientemente, una forma original de crear conciencia sobre una enfermedad, durante una telenovela que se transmite durante el día, originó preguntas acerca del papel y la regulación en este tipo de publicidad.

Este año, la telenovela más larga transmitida en USA, *General Hospital*, deja ver como la protagonista es diagnosticada con policitemia vera (PV) y un coágulo sanguíneo. En el show se explica que la PV es un neoplasma mieloproliferativo (MPN) y que el coágulo sanguíneo es una secuela de la enfermedad. El médico le advierte a la protagonista que, si no recibe tratamiento, el problema puede derivar en un infarto del miocardio o en un accidente cerebrovascular. Cuando el médico le indica que debe iniciar terapia con anticoagulantes y flebotomía, ella pregunta: “Pero según este protocolo al parecer usted está tratando los síntomas de este cáncer; ¿cómo me puedo curar?” [1]. Un momento después, ella se muestra todavía más preocupada con el tratamiento propuesto y dice: “¿Esto es todo?, ¿tengo que vivir el resto de mis días recibiendo flebotomías?” [1].

La policitemia vera es un cáncer poco común, con una incidencia de 1,9 por 100.000 personas/año [2]. Las formas principales de tratamiento incluyen hidroxiurea, flebotomía y manejo del riesgo cardiovascular. La mención de este tipo de cáncer específicamente representa la culminación de un acuerdo entre Incyte Corporation y los productores de *General Hospital* para sensibilizar sobre el MPN en el contexto de la celebración del mes de las enfermedades raras [3]. Incyte es una compañía farmacéutica de EE UU que tiene un solo producto aprobado por la FDA, ruxolitinib, un inhibidor de janus quinasa 2 (JAK2), para el tratamiento de los MPNs, incluyendo la PV. El ruxolitinib no es la terapia de primera línea para el PV, de hecho, tiene una indicación específica y concreta. Este fármaco solo está aprobado para pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a la hidroxiurea, que sean dependientes de la flebotomía o que tengan agrandamiento del bazo. Por eso, si la PV es rara, el uso apropiado del ruxolitinib en la PV es aún más raro. El acuerdo entre Incyte y *General Hospital* es una manera

de sensibilizar que no tiene precedentes y plantea cuatro preguntas.

Primera, ¿sensibilizar sobre una enfermedad es una forma encubierta de publicidad? Aunque muchos medicamentos antiguos (como la hidroxiurea, aspirina e interferón) se utilizan para tratar la PV, y la anagrelida está aprobada para el tratamiento de la trombocitopenia asociada con la PV, ruxolitinib es el único medicamento aprobado por la FDA que tiene como diana la mutación genética subyacente en el gen JAK2, que está presente en casi todos los pacientes y que se cree que impulsa el proceso de la enfermedad. Los comentarios que se hacen en la novela expresando insatisfacción con la flebotomía o diciendo que solo está tratando “los síntomas” pueden constituir una promoción indirecta del ruxolitinib. Si bien la idea de tratar la mutación subyacente es atractiva, los beneficios clínicos para los pacientes, en particular aquellos en etapa temprana de la enfermedad, siguen siendo motivo de especulación. Se requieren ensayos clínicos cuidadosos, que aún no existen, para justificar el uso más amplio de este medicamento.

Segundo, ¿las campañas de sensibilización promueven ventas de medicamentos específicos? En mayo de 2000, Novartis, el fabricante de terbinafina, llevó a cabo una campaña nacional para sensibilizar sobre la onicomycosis en Holanda. Las cortes holandesas, permitieron la campaña al darse cuenta de que hay varios tratamientos para la enfermedad. Sin embargo, un estudio de cohorte, publicado en 2004 reveló que tras la campaña solo se incrementaron las prescripciones de terbinafina y no las de productos de la competencia [4]. Recientemente, Layton y colegas notaron que las campañas de sensibilización sobre los niveles bajos de testosterona se asociaban con un incremento, inapropiado, de las prescripciones de suplementos de andrógenos. Los autores cuantificaron la asociación, notando que, por cada exposición a un comercial de televisión adicional, se ordenaban 14 pruebas de testosterona y se les prescribía testosterona a siete hombres (a dos sin siquiera hacer análisis) [5].

Tercero, la sensibilización sobre las enfermedades ¿aporta beneficios? Se dice que la meta de la sensibilización sobre las enfermedades es permitir que los individuos enfermos busquen ayuda en las etapas iniciales y mejoren sus resultados. La situación es plausible para problemas frecuentes, que sin la campaña quizás el afectado no reconocería, y para los cuales un tratamiento temprano puede ser superior a una terapia tardía. La policitemia vera y los MPNs son en general raros, difícilmente observables en los exámenes de sangre rutinarios y hay escasa evidencia confiable de que el tratamiento temprano sea beneficioso.

Cuarto, ¿puede esta campaña llevar a un sobrediagnóstico?

Aunque es poco probable que un cáncer que se define genéticamente pueda ser sobrediagnosticado, en el caso de la PV existe esa posibilidad. Considere los criterios de diagnóstico de PV de 2008 de la OMS que incluyen una elevación de la hemoglobina (como medida indirecta de eritrocitosis), la presencia de la mutación JAK2 y otro criterio mayor o menor [6]. Hay muchos problemas con esta definición, incluyendo: (1) la hemoglobina no es ni específica ni sensible para determinar eritrocitosis y puede afectarse por el volumen; (2) las mutaciones JAK2 no son ni sensibles ni específicas de la patología y se ven cada vez más en individuos sanos; y (3) los síntomas experimentados por los pacientes con PV pueden ser vagos, e incluyen dolor de cabeza, fatiga, tinnitus, exceso de sudoración, artralgia y malestar abdominal. Por estas razones, los expertos advierten que “una prueba diagnóstica única y frecuentemente ni la combinación de pruebas diagnósticas, son suficientes para establecer el diagnóstico” de PV [6]. Ante la ausencia de criterios diagnósticos precisos, y la presencia de una reserva relativamente grande de mutaciones genéticas, la sensibilización hacia la PV puede simplemente resultar en que se sobrediagnostique la enfermedad.

Colectivamente, estas preocupaciones resaltan la creatividad de la publicidad para sensibilizar sobre enfermedades y de los anuncios de medicamentos dirigidos al consumidor. En EE UU, el gasto en publicidad de las farmacéuticas alcanzó su nivel anual más alto de gastos en 2016 con US\$5,600 millones [7], y se promocionan medicamentos específicos para indicaciones sin precedentes, como los anuncios televisivos de nivolumab como terapia de segunda línea para el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cual se convirtió en noviembre de 2016 [8] en el tercer medicamento más anunciado en televisión, así como la promoción de un tratamiento anti-fúngico de aplicación tópica y el tratamiento para el síndrome de colon irritable [9] que se anunció durante la final del fútbol americano de 2016, que es muy conocido por la espectacularidad de los anuncios y se considera el espacio publicitario de televisión más popular y costoso.

El reto que enfrenta la profesión médica es equilibrar la necesidad de regular la comunicación médica veraz pero quizás se presta a una interpretación engañosa con la interpretación más conservadora del derecho constitucional a la libertad de decir lo que uno quiere (free speech). No es probable que se logre vetar la publicidad de la industria farmacéutica dirigida al consumidos, y la reciente decisión a favor de Amarny Pharmaceuticals por la promoción del aceite de pescado para usos no aprobados [10] ha debilitado el poder del gobierno en esta área. Pero como el conocimiento sobre una enfermedad tiene efectos tangibles en el cuidado médico y puede tener consecuencias no anticipadas, incluyendo la realización de pruebas diagnósticas innecesarias y el consumo de terapias inapropiadas, hay que encontrar otras formas de regular la publicidad cuyo objetivo es mejorar el conocimiento sobre enfermedades.

Entre las opciones se incluyen esfuerzos legislativos para regular el contenido de las campañas publicitarias, asegurando que incluyen información adecuada sobre los posibles daños de las pruebas o de los tratamientos adicionales y estableciendo una colaboración más estrecha (obligatoria) con de la FDA para acordar el contenido de las campañas publicitarias o de información sobre una enfermedad. Finalmente, el estatus quo parece cada vez más insostenible: la propaganda dirigida directamente al consumidor es una intervención médica masiva que no se ha comprobado que aporte beneficios de salud pública, la posibilidad es muy dudosa, y en cambio si hay evidencia sugestiva de que es perjudicial.

#### Conflictos de interés mencionados por los autores

Dr. Mailankody ha obtenido apoyo parcial del National Cancer Institute MSK Cancer Center

La Laura and John Arnold Foundation financió al Dr. Prasad

#### Referencias

1. ABC. Anna's diagnosis. *General Hospital*. 2017. <https://www.youtube.com/watch?v=PHHh-i0XaDU>. Accessed May 10, 2017.
2. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ III. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol*. 1994;47(2):89-93. [PubMedArticle](#)
3. Incyte raises awareness for myeloproliferative neoplasms as part of Rare Disease Day [press release]. February 28, 2017. <http://www.businesswire.com/news/home/20170228005457/en/Incyte-Raises-Awareness-Myeloproliferative-Neoplasms-Part-Rare>. Accessed May 10, 2017.
4. 't Jong GW, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study. *BMJ*. 2004;328(7445):931. [PubMedArticle](#)
5. Layton JB, Kim Y, Alexander GC, Emery SL. Association between direct-to-consumer advertising and testosterone testing and initiation in the United States, 2009-2013. *JAMA*. 2017;317(11):1159-1166. [PubMedArticle](#)
6. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008;112(2):231-239. [PubMedArticle](#)
7. McCaffrey K. Drugmakers again boost DTC spending, to \$5.6 billion in 2016. March 3, 2017. <http://www.mmm-online.com/commercial/drugmakers-again-boost-dtc-spending-to-56-billion-in-2016/article/642028/>. Accessed May 10, 2017.
8. Snyder Bulik B. BMS' Opdivo jumps back into pharma's top 3 TV ad spenders for November. December 12, 2016. <http://www.fiercepharma.com/marketing/opdivo-jumps-back-into-top-three-pharma-tv-ad-spenders-for-november>. Accessed May 10, 2017.
9. Snyder Bulik B. Valeant, AstraZeneca played the Super Bowl ad game, but did they win? February 8, 2016. <http://www.fiercepharma.com/marketing/valeant-astrazeneca-played-super-bowl-ad-game-but-did-they-win>. Accessed May 10, 2017.
10. Sharfstein JM, Charo A. The promotion of medical products in the 21st century: off-label marketing and First Amendment concerns. *JAMA*. 2015;314(17):1795-1796.

**El marketing de medicamentos en EE UU: ¿Corresponde lo que vale el anuncio al valor del medicamento para la salud?***(US drug marketing: how does promotion correspond with health value?)*

Tyler Greenway and Joseph S Ross

BMJ 2017; 357 doi: <https://doi-org.ezproxy.lib.utexas.edu/10.1136/bmj.j1855> (Published 02 May 2017) Cite this as: BMJ 2017;357;j1855

Traducido por Salud y Fármacos

La industria farmacéutica usa una variedad de técnicas para promocionar sus productos a los médicos, incluyendo obsequios, comidas en restaurantes, anuncios y detalles por parte de los representantes de la compañía. Aunque los fabricantes podrían argumentar que la promoción de medicamentos contribuye a la educación médica, que a su vez resulta en una prescripción más informada, los estudios han demostrado que un mayor contacto con visitadores médicos se correlaciona con una mayor probabilidad de prescribir medicamentos de marca cuando existen alternativas más baratas [1, 2]. Los estudios más recientes han demostrado que los pagos de las compañías farmacéuticas se asocian a una mayor probabilidad de prescribir los medicamentos que las empresas promocionan [3, 4, 5].

En EE UU, los médicos tienen frecuentes relaciones comerciales con la industria farmacéutica [6, 7]. Sin embargo, desde agosto de 2013, la ley Physician Payments Sunshine Act exige que la industria farmacéutica publique todos los pagos que hacen a los médicos de más de US\$10 (£ 8; € 9) o US\$100 en agregado. Esta

legislación resultó en la creación de una base de datos de libre acceso que archiva todos los pagos de la industria a los médicos que trabajan en consulta externa y en hospitales de enseñanza [8].

Los primeros análisis de la base de datos muestran que numerosos obsequios pequeños a menudo pueden sumar una gran cantidad de dinero [9,10], pudiendo generar poderosos incentivos para que los médicos prescriban medicamentos específicos. Entre agosto de 2013 y diciembre de 2014, 1.630 compañías farmacéuticas pagaron en EE UU US\$3.530 millones a 681.432 médicos para promocionar numerosos productos farmacéuticos. Evaluamos el "valor" para la salud de los medicamentos que se promocionan más agresivamente a los médicos, con el objetivo de comprender mejor las consecuencias que tiene la promoción farmacéutica para la atención del paciente.

## Caja 1: Criterios para evaluar el valor de los medicamentos

*La innovación* se evaluó siguiendo un esquema establecido por la FDA [12]. Los medicamentos que ofrecen nuevas vías mecanicistas para tratar las enfermedades indicadas se consideraron las primeras de su clase. Los medicamentos que proporcionaron un avance significativo sobre los tratamientos previamente existentes en la misma clase y que recibieron el estado de "revisión prioritaria" de la FDA se designaron como avanzados en su clase. Los medicamentos que no cumplían con ninguno de estos criterios se consideraron como una adición a la clase.

*La efectividad y la seguridad* se evaluaron mediante el uso de los sistemas de calificación de Prescrire International, revista francesa que califica el valor clínico de los nuevos medicamentos [13]. Prescrire emplea un proceso de evaluación robusto, mediante el cual 10 o más revisores, médicos, farmacéuticos, enfermeras y dentistas sin conflictos de interés que tienen 2 -3 años de capacitación especializada en evaluación de medicamentos, revisan la evaluación de cada medicamento para hacer un control de calidad. Para los medicamentos que Prescrire no había calificado, se extrapolaron las evaluaciones en base a las declaraciones de Prescrire en sus publicaciones y guías. Por ejemplo, muchos medicamentos de uso común como levotiroxina, lisinopril y metoprolol se recomiendan en las guías Prescrire pero no tienen una calificación oficial de Prescrire.

*La disponibilidad genérica* se utilizó como una medida aproximada de asequibilidad para los pacientes. Utilizamos la base de datos Drugs@FDA para determinar si había en el mercado una versión genérica del medicamento de marca o si había en el país otro medicamento genérico disponible de la misma clase con un valor clínico comparable.

*El valor clínico* del medicamento se determinó mediante una medida indirecta: si estaba incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS de 2015. Esta lista incluye medicamentos esenciales que se encuentran en cualquier sistema de atención médica básica y ofrece una simple medida que refleja tanto la utilidad del medicamento como la prevalencia relativa de la enfermedad para la que está indicado. Los medicamentos que contienen varios ingredientes activos se consideraron medicamentos especiales si uno de sus ingredientes estaba en la lista de la OMS, por ejemplo, combinaciones para el asma o para el VIH.

*La clasificación de primera línea*, o si el medicamento fue recomendado como tratamiento de primera línea para una enfermedad, se determinó usando las guías que se acceden desde el Centro de Intercambio de Guías Nacionales (National Guidelines Clearing House) [14]. Si no se podían identificar las guías de la sociedad especializada relevante, se utilizó Upto Date on line, un recurso revisado por pares y basado en la evidencia para determinar si estaba clasificado como de primera línea.

**Evaluando el valor de los medicamentos**

Obtuvimos datos del Open Payments Explorer sobre los principales productos de medicamentos promocionados. Esta base de datos fue creada por el grupo de periodismo de investigación sin fines de lucro ProPublica para facilitar el acceso de los usuarios a la información [11]. Identificamos los 25 medicamentos que se asociaron a los mayores pagos totales a médicos y hospitales de enseñanza entre agosto de 2013 a

diciembre de 2014. Incluimos todos los pagos directos e indirectos, como honorarios por conferencias para programas educativos, pagos por consultorías, y otros honorarios, así como pagos en especie estimando el valor de las comidas en restaurantes y los regalos. Sin embargo, excluimos pagos por trabajos de investigación, regalías y otros honorarios que generalmente no son promocionales.

Cuadro 1. Medicamentos más promocionados, más vendidos y más prescritos en US\*

<b>Más promocionados (2013-14)</b>	<b>Más vendidos (2014)</b>	<b>Más prescritos (2013)</b>
Eliquis (apixaban)	Humira (adalimumab)	Acetaminophen/ hydrocodone
Bydureon (exenatide)	Sovaldi (sofosbuvir)	Levothyroxine
Invokana (canagliflozin)	Remicade (infliximab)	Lisinopril
Xarelto (rivaroxaban)	Rituxan (rituximab)	Metoprolol
Brilinta (ticagrelor)	Enbrel (etanercept)	Simvastatin
Victoza (liraglutide)	Lantus (insulin glargine)	Amlodipine
Latuda (lurasidone)	Avastin (bevacizumab)	Metformin
Brintellix (vortioxetine)	Herceptin (trastuzumab)	Omeprazole
Humira (adalimumab)	Advair (fluticasone, salmeterol)	Atorvastatin
Aubagio (teriflunomide)	Crestor (rosuvastatin)	Albuterol
Abilify Maintena (aripiprazole extended release)	Neulasta (pegfilgrastim)	Amoxicillin
Copaxone (glatiramer)	Neupogen (filgrastim)	Hydrochlorothiazide
Symbicort (budesonide, formoterol)	Lyrica (pregabalin)	Alprazolam
Pradaxa (dabigatran)	Abilify (aripiprazole)	Azithromycin
Botox (onabotulinum toxin type A)	Revlimid (lenalidomide)	Fluticasone
Abilify (aripiprazole)	Gleevec (imatinib mesylate)	Furosemide
Samsca (tolvaptan)	Prevnar (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine)†	Gabapentin
Belviq (lorcaserin)	Copaxone (glatiramer)	Sertraline
Subsys (fentanyl)	Zetia (ezetimibe)	Zolpidem
HP Acthar (repository corticotropin)†	Januvia (sitagliptin)	Tramadol
Xeljanz (tofacitinib citrate)	Symbicort (budesonide,formoterol)	Citalopram
Azilect (rasagiline)	Nexium (esomeprazole)	Prednisone
Seroquel XR (quetiapine fumarate)	Atripla (efavirenz, emtricitabine, tenofovir)	Acetaminophen/ oxycodone
Tecfidera (dimethyl fumarate)	Truvada (emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate)	Ibuprofen
Levemir (Insulin detemir)	Avonex (interferon $\beta$ 1a)	Pravastatin
	Celebrex (celecoxib)	

\*Los más promocionados se identificaron en ProPublica's Open Payments Explorer; los más vendidos y los más prescritos se identificaron a través de la información obtenida de IMS.

†Excluidos del análisis porque no son un medicamento.

Después, estimamos el valor de los medicamentos para la sociedad. En teoría, el valor para la sociedad (en contraste con el valor para el fabricante) depende de la efectividad relativa y la

seguridad del medicamento, su prioridad entre las alternativas terapéuticas disponibles, su nivel de innovación en términos de capacidad terapéutica en relación con la de otros productos



existentes, la prevalencia de la enfermedad para la cual se ha desarrollado, la morbilidad y mortalidad atribuible a la enfermedad y el costo para los pacientes y las aseguradoras. El fármaco ideal sería eficaz, seguro, novedoso, recomendado como terapia de primera línea para enfermedades comunes que causan una morbilidad y mortalidad sustancial, y asequible. Estimamos el valor del fármaco utilizando cinco medidas proxy de estas características, seleccionadas para fueran intuitivas y reproducibles para los médicos (Caja 1)

También determinamos, a partir de los datos de IMSHealth, el valor de los 25 medicamentos de mayores ventas en EE UU en el 2014 y los 25 medicamentos más recetados en EE UU durante 2013 (la información sobre los principales medicamentos recetados en 2014 no estaba disponible cuando hicimos el estudio) [15]. La lista completa de todos los medicamentos incluidos, y cómo cada uno fue clasificado, está disponible en el apéndice en [bmj.com](http://bmj.com). Utilizamos las pruebas exactas de Fisher para comparar las categorías de los 25 medicamentos principales, calculadas usando JMP 10.0 (SAS Institute, Cary, NC), usando un valor de P de 0.025 para tener en cuenta las dos comparaciones realizadas para cada medida.

### Evaluación de productos altamente promocionados

El Cuadro 1 enumera los mejores 25 medicamentos en términos de promoción, ventas y volumen de prescripción. Entre los 25

principales productos promocionados, 24 fueron tratamientos y uno se utilizó para evaluar la función adrenocortical (HP Acthar) y, por lo tanto, lo excluimos de nuestro análisis. Uno de los 25 productos más vendidos fue una vacuna antineumocócica, que también excluimos; otros dos productos, pegfilgrastin y filgrastin, se enumeraron como uno, pero se consideraron como productos distintos. Solo cuatro de los 24 medicamentos más promocionados (17%) se encontraban entre los fármacos más vendidos (adalimumab, glatiramer, aripiprazol y budesonida-formoterol), y ninguno de ellos se encontraba entre los medicamentos más prescritos

El Cuadro 2 proporciona la comparación del valor de los medicamentos identificados. Los medicamentos más promocionados tenían significativamente menos probabilidades de ser innovadores que los medicamentos más vendidos (8/24 (33%) versus 18/25 (72%); riesgo relativo (RR) = 0,46, intervalo de confianza (IC) del 95%: -0,25 a 0,86) pero no que lo medicamentos más recetados (13/25 (52%), 0,64, 0,32 a 1,26). Además, es significativamente menos probable que Prescrire califique a los medicamentos más promocionados como más útiles o que ofrezcan una ventaja; es más probable que califique en esa categoría a los medicamentos más recetados (RR = 0.25, IC 95% 0.10 a 0.62), aunque la diferencia con los medicamentos más vendidos no fue significativa.

Cuadro 2. Características del valor de los medicamentos más promovidos 2013-14, más vendidos 2014 y más recetados en 2013

Características del valor	Más promocionados (%) (n=24)	Más vendidos (n=25)		Más prescritos (n=25)	
		No (%)	Riesgo relativo de los más promocionados 95% CI; P value	No (%)	Riesgo relativo de los más promocionados 95% CI
Rango Innovación 1º o avanzado	8 (33)	18 (72)	0.46, 0.25 to 0.86; 0.01	13 (52)	0.64, 0.32 to 1.26; 0.25
Rango de Prescrire: ofrece una ventaja o posiblemente eficaz	4 (19)*	11 (44)	0.43, 0.16 to 1.16; 0.11	19 (76)	0.25, 0.10 to 0.62; <0.001
Hay genérico equivalente en EE UU	15 (62)	8 (32)	1.95, 1.01 to 3.74; 0.05	25 (100)	0.63, 0.46 to 0.85; <0.001
Está en la lista de medicamentos esenciales de OMS	1 (4)	9 (36)	0.12, 0.02 to 0.85; 0.01	14 (56)	0.07, 0.01 to 0.52; <0.001
Designación de tratamiento de primera línea en guías	8 (33)	15 (60)	0.56, 0.29 to 1.06; 0.09	20 (80)	0.42, 0.23 to 0.76; 0.001

\*Prescrire no tenía calificaciones par tres de los medicamentos más promocionados porque se habían aprobado muy recientemente: vortioxetine, lurasidone, y citrate de tofacitinib.

Solo uno de los medicamentos más promocionados estaba en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, en comparación con los nueve medicamentos más vendidos (RR = 0,12; IC del 95%: 0,02 a 0,85) y 14 fármacos más prescritos (0,07; IC del 95%: 0,01 a 0,52). Menos medicamentos de los que fueron más promocionados se consideraron tratamientos de primera línea comparado con los medicamentos de mayor venta y los más medicamentos recetados, pero la diferencia fue significativa solo para los principales medicamentos recetados (0,42, 0,23 a 0,76). Los equivalentes genéricos estuvieron disponibles para 15 (63%) de los medicamentos más promocionados, ocho (32%) de los

medicamentos más vendidos, y para todos los medicamentos más recetados (Cuadro 2).

### Para entender la promoción

En comparación con los medicamentos recetados más vendidos y más prescritos, los medicamentos más agresivamente promocionados en EE UU son menos innovadores, están peor valorados por Prescrire y tienen menos probabilidades de ser reconocidos como tratamientos de primera línea por las pautas nacionales, incluyendo por la lista de medicamentos esenciales de la OMS, y de estar disponibles como genéricos. Aunque no

todas las diferencias fueron significativas, y los tamaños de la muestra y la comparación múltiple limitan el poder estadístico, la dirección y la magnitud de las diferencias sugieren que los medicamentos más vendidos y los más prescritos, no los más promocionados, tenían más probabilidades de ser el medicamento ideal, es decir el que es efectivo, seguro, asequible, nuevo y representa un avance genuino en el tratamiento de una enfermedad.

Esto plantea preguntas sobre el propósito de la promoción farmacéutica y su influencia en la atención del paciente. Una opinión es que las compañías farmacéuticas no necesitan promover medicamentos de alto valor. Si se dispone de un fármaco genuinamente innovador que mejore notablemente la salud del paciente, como sofosbuvir (un fármaco de grandes ventas), se espera que esta información se propague rápidamente entre los médicos, quizás mediante publicaciones revisadas por pares y presentaciones científicas, requiriendo poca promoción activa por parte del fabricante. Por el contrario, un medicamento "me-too" con un beneficio mínimo sobre los tratamientos previos en una clase con alternativas genéricas, como la rasagilina (el fármaco más promocionado) puede necesitar más promoción para aumentar su uso.

Hace falta más trabajo para evaluar mejor el valor de los medicamentos, asegurando que esta información esté fácilmente disponible para que los que toman decisiones clínicas promuevan los medicamentos de mayor valor. Por supuesto, puede haber criterios diferentes a los que hemos incluido en nuestras clasificaciones, tales como la experiencia del paciente con el tratamiento, el tratamiento previo, la costo-efectividad, los costos de bolsillo o los costos para el plan de salud. Incluso la existencia de una opción terapéutica genérica comparable puede depender del contexto clínico. Por ejemplo, apixiban a menudo puede ser reemplazado por warfarina, pero no en pacientes que tienen contraindicaciones para la warfarina.

Nuestra lista de medicamentos más promocionados solo representó pagos a médicos y hospitales docentes de EE UU entre agosto de 2013 y diciembre de 2014. No incluimos otros esfuerzos promocionales, como la publicidad a los médicos, la publicidad dirigida al consumidor y los esfuerzos de concientización sobre enfermedades coordinados con organizaciones de apoyo a los pacientes, la promoción a través de los visitadores médicos o promoción del producto en reuniones profesionales y científicas que no incluyeron invitaciones a restaurantes o regalos, o la promoción encubierta a través de la educación médica continua a través de terceros. Además, los datos en EE UU sobre pagos de fabricantes farmacéuticos a médicos solo están disponibles desde 2013 y es posible que nuestros resultados no reflejen el comportamiento antes de este momento o fuera de EE UU. Sin embargo, esperamos que los patrones de promoción sean similares, incluso si las políticas de cobertura y reembolso son diferentes en otros sitios.

A pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos sugieren que hay que enfrentarse a la promoción farmacéutica con un saludable escepticismo. Los médicos deben tomar medidas para limitar la influencia que tiene la promoción de la industria, incluyendo los visitadores médicos y eventos educativos patrocinados por la industria [16]. También podrían considerar

participar en programas académicos de divulgación ofrecidos por farmacólogos, enfermeras y médicos que ofrecen, sin influencia comercial, recomendaciones y opciones de tratamiento basadas en la evidencia [17].

### Mensajes clave

- Los médicos estadounidenses reciben miles de millones de dólares cada año de compañías farmacéuticas como parte de la promoción de medicamentos
- Los medicamentos más promocionados tenían menos probabilidades de ser eficaces, seguros, asequibles, novedosos y representar un avance genuino en el tratamiento de una enfermedad.
- Los médicos deben cuestionar el valor de los fármacos más promocionados por los fabricantes farmacéuticos antes de recetarlos

### Referencias

1. King M, Essick C, Bearman P, Ross JS. Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications: difference-in-differences analysis. *BMJ*2013;357:f264. [doi:10.1136/bmj.f264](https://doi.org/10.1136/bmj.f264) [pmid:23372175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372175/).
2. Epstein AJ, Busch SH, Busch AB, Asch DA, Barry CL. Does exposure to conflict of interest policies in psychiatry residency affect antidepressant prescribing? *Med Care*2013;357:199-203. [doi:10.1097/MLR.0b013e318277eb19](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318277eb19) [pmid:23142772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142772/).
3. DeJong C, Aguilar T, Tseng CW, Lin GA, Boscardin WJ, Dudley R A. Pharmaceutical industry-sponsored meals and physician prescribing patterns for Medicare beneficiaries. *JAMA Intern Med*2016;357:1114-10. [doi:10.1001/jamainternmed.2016.2765](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2765) [pmid:27322350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322350/).
4. Fleischman W, Agrawal S, King M, et al. Association between payments from manufacturers of pharmaceuticals to physicians and regional prescribing: cross sectional ecological study. *BMJ*2016;357:i4189. [doi:10.1136/bmj.i4189](https://doi.org/10.1136/bmj.i4189) [pmid:27540015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540015/).
5. Yeh JS, Franklin JM, Avorn J, Landon J, Kesselheim AS. Association of industry payments to physicians with the prescribing of brand-name statins in Massachusetts. *JAMA Intern Med*2016;357:763-8. [doi:10.1001/jamainternmed.2016.1709](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1709) [pmid:27159336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159336/).
6. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, Miller LG, Cleary PD, Blumenthal D. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med*2007;357:1742-50. [doi:10.1056/NEJMs064508](https://doi.org/10.1056/NEJMs064508) [pmid:17460228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460228/).
7. Ross JS, Lackner JE, Lurie P, Gross CP, Wolfe S, Krumholz HM. Pharmaceutical company payments to physicians: early experiences with disclosure laws in Vermont and Minnesota. *JAMA*2007;357:1216-23. [doi:10.1001/jama.297.11.1216](https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1216) [pmid:17374816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374816/).
8. Centers for Medicare and Medicaid Services. Open Payments. <https://www.cms.gov/openpayments/>.
9. Ornstein C, Sagara E, Jones RG. What we've learned from four years of diving into dollars for docs. 2014. <https://www.propublica.org/article/what-weve-learned-from-four-years-of-diving-into-dollars-for-docs>
10. Agrawal S, Brown D. The Physician Payments Sunshine Act—two years of the open payments program. *N Engl J Med*2016;357:906-9. [doi:10.1056/NEJMp1509103](https://doi.org/10.1056/NEJMp1509103) [pmid:26962725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962725/).
11. ProPublica. Open Payments Explorer. <http://projects.propublica.org/open-payments/>.
12. Lanthier M, Miller KL, Nardinelli C, Woodcock J. An improved approach to measuring drug innovation finds steady rates of first-in-class pharmaceuticals, 1987-2011. *Health Aff (Millwood)*2013;357:1433-9. [doi:10.1377/hlthaff.2012.0541](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.0541) [pmid:23918488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918488/).
13. Prescrire International. Prescrire in English. <http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>.

- 14, Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services. National guidelines clearinghouse. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
- 15, IMS Health. Medicines use and spending in the US—a review of 2015 and outlook to 2020. 2014. <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims->

[institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020](http://institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020).

- 16, Fleischman W, Ross JS. Industry support of physician education in the USA. *J Epidemiol Community Health* 2016 [pmid:27612981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612981/).
- 17, Avorn J. Teaching clinicians about drugs--50 years later, whose job is it? *N Engl J Med* 2011;357:1185-7. [doi:10.1056/NEJMp1011713](https://doi.org/10.1056/NEJMp1011713) [pmid:21449781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21449781/).

## Entrevistas

### “Quien paga la factura de la investigación médica ineficaz es la sociedad”

Blanca Blay

*El Diari de la Sanitat*, 7 de mayo de 2017

[http://www.eldiario.es/catalunya/sanitat/modo-factura-investigacion-ineficiente-sociedad\\_0\\_640086676.html](http://www.eldiario.es/catalunya/sanitat/modo-factura-investigacion-ineficiente-sociedad_0_640086676.html)

Iain Chalmers se licenció en medicina hace muchos años, pero la mayor parte de su carrera la ha dedicado a la investigación. Sobre todo, a cuestionarla y a difundir una visión crítica que permita distinguir entre investigación buena, mala e innecesaria.

En 1992 se convirtió en director fundador del Centro Cochrane del Reino Unido, centro que recoge y resume las mejores pruebas provenientes de la investigación para ayudar a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento. Además, es uno de los autores de *Cómo se prueban los tratamientos*, un libro que hace hincapié en que la investigación médica se realice correctamente, sea capaz de distinguir entre tratamientos nocivos y útiles, y se diseñe con el objetivo de responder las preguntas que les importan a los pacientes, a la población y a los profesionales de la salud.

Los otros autores de esta segunda edición del libro, publicada en 2011, son Imogen Evans (fue editora de *The Lancet*), Paul Glasziou (investigador y médico de atención primaria) y Hazel Thornton, una paciente con cáncer de mama. Hablamos con Chalmers aprovechando su paso por Barcelona, donde hace unos días presentó en el Hospital Sant Pau la traducción del libro *Testing Treatments* al catalán.

### ¿Qué os llevó a escribir un libro sobre cuestionar los tratamientos?

Creíamos que a menos que mejorase el conocimiento general sobre cómo los tratamientos médicos deben ser cuestionados, continuaríamos cometiendo errores evitables. Si no fuera así, estudiaríamos los temas erróneos, obtendríamos resultados incorrectos y no lo haríamos suficiente para tener la información necesaria para que tanto pacientes como médicos tomen las decisiones adecuadas.

### ¿Cómo nos aseguramos de que una investigación es independiente y no está influenciada por los intereses del patrocinador, el promotor o el autor de esta?

En algún sentido, todos los investigadores tienen algún tipo de interés, algunos para publicar, otros para obtener fama para su institución... Los que a mí me preocupan realmente son los que tienen como objetivo vender algo. Por ejemplo, una máquina como puede ser la que sirve para hacer mamografías o para la prescripción o la venta de un medicamento, que supone un montón de dinero para quien lo produce. Hay que vigilar en

especial la investigación que es relevante para que alguien haga dinero a base de vender una mercadería o producto. Esta es la que más me preocupa sin embargo tampoco podemos asegurar que nadie esté absolutamente limpio.

### Hace unos meses se destapó que durante los sesenta la industria azucarera patrocinó varios estudios científicos que pasaban por alto la relación entre el azúcar y las afecciones cardíacas.

Sí, omitieron información. También es especialmente preocupante cuando una investigación no se publica porque los resultados obtenidos no son útiles para comercializar un producto. Me he estado quejando de esto desde mitades de los ochenta, pero nadie me hizo caso. Sin embargo, la cosa cambió cuando Ben Goldacre publicó *Bad Pharma*. De repente la gente se dio cuenta de que existía un problema y los periodistas empezaron a publicar sobre cómo las empresas farmacéuticas engañan a los médicos y perjudican a los pacientes. La gente es quien pierde si sólo está disponible información sesgada.

### ¿En quién podemos confiar?

Básicamente tienes que tener claros conceptos clave y saber las respuestas de algunas preguntas clave sobre una investigación o estudio que te permitan entender hasta qué punto es fiable.

### ¿Entonces se trata de que cada uno desarrolle una visión crítica?

Sí y hay un montón de gente que no quiere que te hagas preguntas porque tienen intereses creados. La sociedad necesita debatir sobre si quiere que las personas permanezcan ignorantes e incapaces de participar o no. Necesita herramientas para valorar si una afirmación tiene más números de ser fiable o no, pero esto no pasará de la noche a la mañana, hay que enseñar a tener esa visión crítica desde pequeños en las escuelas. En Uganda hemos hecho un proyecto de investigación en el que hemos enseñando a niños de diez años a aprender a ser críticos y quizás nos hemos concentrado en un grupo que ya es demasiado mayor. Los jesuitas, orden fundada por Ignacio de Loyola, lo recogen en su conocido precepto "dame un niño antes de los siete años y será mío para toda la vida". Los niños a esta edad se hacen muchas preguntas y es bueno que así sea, el problema es cuando en la escuela se enseña cuál es la respuesta correcta a una pregunta y no se enseña a encontrar una respuesta a esa pregunta.

### ¿Qué actores son clave en ayudar a desarrollar una visión crítica?

Los padres, las escuelas, los niños (hay evidencia que los niños mayores pueden enseñar a niños más pequeños este tipo de cosas), etc. En nuestra investigación en Uganda hemos visto resultados y se trata de una situación que de entrada es poco

prometedora puesto que hay 70 alumnos por clase y tienen el inglés como lengua secundaria, a veces como tercera.

### **¿Y qué hay de los médicos, como usted?**

Cuando fui a la escuela de medicina, a principios de los sesenta, nadie me enseñó este tipo de cosas. Estaba confundido por el hecho que un especialista en cáncer de mama decía que todas las mujeres necesitan una mastectomía radical con una disección de la axila en la parte afectada mientras otro decía que extraer la parte afectada por el tumor y seguir un tratamiento de quimioterapia era lo más adecuado. ¿Quién tenía razón? Dependiendo de quién me examinaba debía recordar de qué proceso era partidario ese profesor. Cuando los médicos tienen posiciones muy variadas sobre qué tratamiento seguir después de una diagnosis, debes preguntarte si hay evidencia sobre cuál es mejor, y si no la hay y es una pregunta importante para los pacientes debería investigarse esa cuestión para reducir la incertidumbre. En los noventa empezó a haber más información disponible y también más crítica al respecto de algunas afirmaciones. Deberíamos estar contentos, ya es un progreso.

### **En su conferencia comentó que cuando ejerció como médico en Palestina se dio cuenta que algunas de las cosas que había aprendido en la facultad no tenían por qué funcionar allí. Usted tiene claro, y tomo sus palabras, que llevar una bata blanca puesta no es garantía de que no hará daño a sus pacientes. ¿Cree que todos los médicos lo ven así?**

Quizás los médicos que no se han dado cuenta que pacientes suyos han sufrido o muerto porque no estaban atentos a la investigación al respecto o que sencillamente no se han encontrado en una situación así, como sí que hice yo, entonces no tienen por qué haber tenido esa necesidad de cuestionar o cambiar algo. Por ejemplo, yo solía decir a madres y padres de bebés recién nacidos que pusieran sus bebés a dormir boca abajo porque había un pediatra norteamericano muy famoso llamado Benjamin Spock que lo recomendaba [consideraba así que si el bebé vomitaba no había riesgo de que se ahogara]. Ahora sabemos que esa posición era un factor que podía llevar a la muerte de un bebé [Síndrome de Muerte Súbita Infantil - SIDS por sus siglas en inglés]. Años después se investigó y se supo que esa posición era mala para el bebé (es mejor ponerlos boca arriba o de un lado) y que sólo en el Reino Unido había cerca de 10.000 muertes en bebés asociadas a ello. No necesitas una operación quirúrgica complicada o un medicamento para matar a alguien, puedes hacerlo con un mal consejo. Después de la evidencia, cinco países iniciaron la campaña 'Back to sleep' para concienciar a las familias que la posición correcta para el sueño de sus bebés era estar boca arriba.

[Después de la campaña que hizo difusión del descubrimiento liderado por el doctor Peter Fleming las muertes por Síndrome de Muerte Súbita Infantil bajaron de forma significativa].

### **En la página web interactiva de Testing Treatments se afirma que “las aseveraciones sobre qué es bueno y qué es**

### **nocivo para la salud están por todas partes”. En especial hoy que tenemos a nuestra disposición tanta información. ¿Hay algún ejemplo reciente?**

Pues por ejemplo en el Reino Unido hay un debate sobre las estatinas [grupo de fármacos usados para disminuir el colesterol] y puedes leer titulares que apuntan que estos fármacos pueden salvar vidas mientras que otros aseguran que tienen tantos efectos secundarios que no deberían ser usadas. ¿Cuál es la verdad? Necesitamos saberlo, yo necesito saberlo porque tomo este fármaco y necesito tomar la decisión de seguir tomándolo o no basándome en evidencia científica. Mucha gente que toma estatinas se queja a sus médicos de dolor muscular, por ejemplo, pero no hay ninguna investigación sobre este efecto secundario. Quizás no tenga nada que ver con el medicamento y sea sólo la edad.

### **¿Qué debemos hacer ante el bombardeo de afirmaciones?**

En la página web de Testing Treatments proponemos una serie de preguntas que es bueno hacer cuando uno es periodista. Por ejemplo, algunas preguntas son: ¿Se trata de un estudio singular? ¿Es una revisión? ¿La investigación se hizo en humanos o en ratones? ¿Cuán largo fue el seguimiento? Si quieres ser un periodista honesto a veces debes ir en contra de los grandes titulares si no hay grandes certezas detrás.

### **¿Cómo se combate la llamada “mala ciencia”?**

La mala ciencia es ciencia desaprovechada o engañosa y se combate haciéndose las preguntas correctas. Por ejemplo, la primera pregunta a responder debe hacerse antes de iniciar una investigación. Cabe preguntarse si la tesis o cuestión principal a investigar viene a raíz de dudas e información de pacientes y médicos y si tiene en cuenta lo que ya se sabe sobre esa cuestión a través de una revisión de las investigaciones publicadas [así se evita estudiar algo que ya se ha estudiado previamente]. La segunda pregunta tiene que ver con el diseño de la investigación; ¿reducirá los prejuicios y la posibilidad de engaño? La tercera es si la propuesta de investigación es eficiente desde el punto de vista de ser llevada a cabo. Es decir, los comités de ética toman semanas y semanas para volver a los investigadores y las oportunidades pueden perderse según cómo.

Finalizada la investigación, la cuarta pregunta es: ¿se publicó? Cerca del 50% de los estudios llevados a cabo en proyectos de investigación no llegan a publicarse. Eso es una traición para los intereses de los pacientes que han participado en el estudio. Y por último, como quinta pregunta, ¿se publicaron los resultados de modo que una persona pueda interpretarlos, entenderlos y hacerse una opinión al respecto? En 2009 estimamos que más del 85% de la inversión en investigación médica estaba siendo malgastada. La gente debe pedir mejor investigación, al final del día paga por esta investigación ya sea a través de universidades públicas, medicinas, impuestos, subvenciones u organizaciones. De un modo u otro, quien paga la factura de la investigación ineficaz es la sociedad.

## Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

**Años de acusaciones de violaciones éticas, pero la estrella de investigación en cáncer recibe un aprobado** (*Years of ethics charges, but star cancer researcher gets a pass*)

James Glanz y Agustin Armendariz

*The New York Times*, 8 de marzo de 2017

[https://www.nytimes.com/2017/03/08/science/cancer-carlo-croce.html?emc=edit\\_ta\\_20170308&nl=top-stories&nid=71490940&ref=cta&r=0](https://www.nytimes.com/2017/03/08/science/cancer-carlo-croce.html?emc=edit_ta_20170308&nl=top-stories&nid=71490940&ref=cta&r=0)

Traducido por Salud y Fármacos

El Dr. Carlo Croce es uno de los científicos más prolíficos en un área emergente de la investigación en cáncer que está relacionada con lo que algunas veces se llama “materia negra” del genoma humano. Dr. Croce, jefe de un departamento de Ohio State University y miembro de la National Academy of Science, ha convertido sus muchas décadas en busca de tratamientos para el cáncer en un imperio de investigación: ha recibido más de US\$86 millones en becas federales como investigador principal, y según sus propios datos más de 60 premios.

Con este ostentoso éxito se ha creado una gran controversia. Algunos científicos proclaman que el Dr. Croce ha hecho afirmaciones exageradas sobre las promesas terapéuticas de su trabajo, y que su laboratorio está más enfocado en la producción masiva de artículos que en una evaluación cuidadosa de sus datos experimentales.

Pero en la torre de investigación biomédica (Biomedical Research Tower) donde se ubica el laboratorio en continua expansión del Dr. Croce del campus de Ohio State en Columbus, se está desarrollando un drama científico menos conocido.

Según informes estatales y federales, quejas de chivatos (wistle-blowers) y la correspondencia con revistas científicas que ha obtenido en New York Times, durante los últimos años, el Dr. Croce se ha estado defendiendo de un número creciente de acusaciones de falsificación de datos y otras malas conductas científicas.

En 2013, un crítico anónimo contactó al Ohio State y a las autoridades federales acusando al Dr. Croce de falsificar datos en más de 30 de sus artículos. Desde 2014, otro crítico, David A. Sanders, un virólogo que enseña en Purdue University, ha comunicado directamente a las revistas científicas en que el Dr. Croce ha publicado más de 20 artículos que los datos han sido falsificados y que ha plagiado.

El Dr. Sanders dijo en una entrevista: “No tiene ninguna consideración por la verdad”.

El resultado de las denuncias del Dr. Sanders y otros es que las revistas han estado diseminando, cada día con más frecuencia, notas explicando los problemas de los artículos del Dr. Croce. Según los editores, hasta el 2013 había un puñado de notas- en forma de correcciones, retracciones y avisos de los editores- pero ahora hay por lo menos a 20, y según los editores de las revistas, hay tres más en proceso de publicación. Mucha de la información se refiere a la manipulación indebida de una técnica de laboratorio sencilla y de uso universal que se llama “western blotting”, que mide la función de los genes en la célula y con

frecuencia indica si el experimento ha fracasado o ha sido exitoso.

La historia del Dr. Croce es un estudio de caso de las complicadas y con frecuencia contraproducentes consecuencias que surgen cuando la ciencia intenta autorregularse.

El descubrimiento de fraude en la investigación biomédica se ha disparado en los últimos años, ya sea porque ha aumentado o porque en nuestros días hay más vigilancia quizás en parte inspirada por el fenómeno del internet: “los vigilantes digitales” que cuelgan críticas de artículos científicos en páginas web anónimas. Pero el peso principal de investigar y castigar la mala conducta recae en árbitros que tienen conflictos de intereses: las universidades como Ohio State que ingresan millones de dólares de las becas federales que obtienen sus investigadores famosos, como es el caso del Dr. Croce.

A pesar de las críticas virulentas a su trabajo, el Dr. Croce nunca ha sido penalizado por su mala conducta, ya sea por las agencias federales que deben vigilar o por Ohio State University, que lo ha absuelto al menos en cinco casos relacionados con su trabajo o con el dinero que recibe de las becas

Los administradores de Ohio State dijeron que no estaban al tanto de las denuncias que el Dr. Sanders había hecho contra el Dr. Croce hasta que les preguntamos para escribir este artículo. Ahora, como resultado de estas preguntas y por otras del The Times, la universidad ha decidido estudiar si ha manejado correctamente estos casos. Su vocero, Christopher Davey dijo: “La universidad está organizando una revisión externa independiente” y añadió: “Esto no indica que hayamos descubierto evidencia alguna de mala conducta científica o que haya aparecido algo nuevo relacionado con sus cuestionamientos”.

Cualquiera que sea el resultado de esta investigación, dijo Davey, en Ohio State, las decisiones sobre la mala conducta en la investigación se basan exclusivamente en “los hechos y méritos de cada caso específico,” y no en el dinero de las becas de un investigador. Y añadió que sugerir cualquier otra cosa sería “falso y ofensivo”, ya que la universidad ha gastado “una cantidad mucho mayor en apoyar su programa de investigación que lo que él ha traído de fuentes externas”.

En una entrevista en octubre de 2016 y en una declaración posterior, el Dr. Croce de 72 años negó haber hecho nada malo, dijo que se le había nombrado en algunas de las acusaciones simplemente porque era una persona muy reconocida, y echó la culpa de los problemas de algunas figuras o textos a investigadores jóvenes o a colaboradores de otros laboratorios. Los artículos académicos frecuentemente tienen múltiples autores, y generalmente los científicos que hacen el trabajo aparecen el principio y los científicos senior, responsables de la investigación, aparecen al final.

El Dr. Croce dijo en una declaración que hizo por medio del bufete de abogados Kegler Broan Hill & Ritter de la ciudad de Columbus: “Es verdad que a veces hay errores en la preparación de las figuras para la publicación”. Los errores en las figuras no

fueron intencionados, dijo, añadiendo que no está de acuerdo con el plagio pero que debe confiar en los coautores para que incluyan las referencias adecuadamente.

Incluso antes de que empezara a trabajar en Ohio State en 2004, el Dr. Croce ya había cruzado el límite de lo que en general se espera en la investigación del cáncer. En 1994, formó parte del consejo asesor científico del Council for Tobacco Research, que las empresas tabacaleras crearon para luchar contra la percepción pública—apoyada en evidencia científica cada vez más abrumadora—de que fumar causa cáncer. En una entrevista, el Dr. Croce dijo que él siempre había creído que fumar causaba cáncer.

Durante ese mismo periodo, el Dr. Croce y sus colegas se enfrentaron a acusaciones del gobierno federal por haber presentado facturas a una beca de investigación científica por de gastos no incurridos y que debían haber sido supervisados por un científico que se había ido de EE UU y vivía en Italia. Después, este caso se combinó con otra investigación por fraude, un acuerdo civil forzó a Thomas Jefferson University de Filadelfia, donde entonces trabajaba el Dr. Croce, a pagar US\$2,6 millones al gobierno. Ni el Dr. Croce ni ninguna otra persona de las imputadas en este juicio admitieron haber hecho algo malo.

En un mundo en el que la mayoría de los científicos son tan conscientes de no crear conflicto público que parece que distribuyen la crítica con una pipeta, las nuevas dudas sobre el trabajo del Dr. Croce suscitan opiniones cuidadosamente sopesadas de los investigadores más importantes.

Randy Schekman, un premio Nobel de biología de la Universidad de California en Berkeley, dijo que en 2015 había informalmente sugerido al Dr. Sanders que presentara una denuncia sobre el trabajo del Dr. Croce al Proceedings of the National Academy of Sciences, que en el pasado él había editado y que según la base de datos PubMed, era el lugar donde el Dr. Croce más publicaba. Schekman añadió: “Estoy al tanto de las acusaciones y también de otras sospechas que se han suscitado alrededor del trabajo de Croce que no tienen nada que ver con estas acusaciones específicas”.

Otro premio Nobel de biología, Phillip Sharp del Massachusetts Institute of Technology (MIT), quien antes había dicho desconocer las acusaciones de mala conducta, ofreció apoyo matizado.

“Diría que Carlo ha hecho contribuciones importantes a las causas moleculares del cáncer. No puedo aprobar su frecuente conducta chapucera. Pero cuando observo el conjunto de lo que Carlo ha hecho a lo largo de la historia, si borrara a Carlo de la comunidad científica, pienso que la comunidad científica perdería algo, y eso no se puede decir de todos los que publican artículos”.

Lo que no le falta al Dr. Croce es confianza. Vestido con una camisa polo y vaqueros, el otoño pasado habló largo y tendido sobre su carrera durante una entrevista en su oficina, donde la pantalla de una ordenadora sobresalía sobre montañas de papeles que cubrían una mesa de reuniones.

Dijo que los viajes por razones profesionales hacían que pasara más tiempo fuera que en el campus de la universidad, en parte porque, según explicó, despreciaba la falta de cultura de Columbus [ciudad en donde está la Universidad]. Nació y se educó en Italia, y es conocido por tener una colección de cuadros del renacimiento y barroco italiano. La revista Smithsonian escribió en 2009 que tenía buen ojo para identificar cuadros de pintores famosos y comprarlos por una fracción de lo que realmente costaban. Por otra parte le tenía sin cuidado la pasión de su ciudad de residencia por el equipo de fútbol de la universidad. Tampoco tiene mucha paciencia con sus colegas científicos que tienen dificultades para abandonar lo que se acepta como cierto.

El Dr. Croce es médico, pero no tiene un doctorado, demostró su propia disposición para jactarse del consenso científico cuando se convirtió en consejero del Council for Tobacco Research. Una corte federal después descubrió que el Council había sido el centro de un complot para engañar al público sobre los peligros de fumar. El Dr. Croce permaneció como miembro del Council hasta que se disolvió en 1998 cuando la industria llegó a un acuerdo extrajudicial con los demandantes y pagó más de US\$100.000 millones.

Durante la entrevista, el Dr. Croce dijo que él creía que fumar era la causa primaria del cáncer de pulmón; y en su último pronunciamiento dijo que eso lo creía desde mucho antes de unirse al Council for Tobacco Research.

De otra parte, la industria tabacalera utilizó parte de la investigación que el Dr. Croce liderara durante aquellos años para negar que fumar producía cáncer.

En 1996, el Dr. Croce y sus colaboradores se hicieron internacionalmente famosos al descubrir un gen llamado triada de histidina frágil (FHIT). Las declaraciones del Dr. Croce sobre su importancia no podían haber sido más ambiciosas: el Dr. Croce dijo a la Associated Press que el daño del gen era probablemente “el punto de partida de la mayoría de los cánceres humanos más frecuentes, incluyendo el cáncer de pulmón, esófago y colon”.

El Dr. Croce fue cuidadoso en señalar en sus trabajos científicos que los carcinógenos de los cigarrillos podrían en realidad ser los agentes que dañaran el gene FHIT, y no hay evidencia de que públicamente defendiera a la industria tabacalera. Dijo en su declaración a The Times que: “Nada del trabajo que se relata en estos artículos sugería, afirmaba o implicaba que la causa del cáncer era un problema genético heredado”.

William Farone, quien fue un científico de la industria tabacalera y que muchas veces ha testificado contra ella, dijo que para la industria no hubiera tenido consecuencias: “Croce sabe muy bien como alguien de la industria tabacalera utilizaría la información genética”. Y los archivos del caso litigado demuestran que la junta asesora científica y el nombre del Dr. Croce fueron invocados muchas veces para dar credibilidad a los expertos de la industria tabacalera que testificaron en el juicio.

El Dr. Croce ha dicho que entonces no sabía que su nombre se utilizaba para dar credibilidad a la afirmación de que fumar no causaba cáncer o que la causalidad no se había probado. En su

declaración dijo que este uso de su nombre: “era falso y fraudulento”. Y añadió: “Los científicos son como las vacas. Les gusta seguir lo que ya está establecido”.

Entre los colegas del Dr. Croce había escepticismo entorno a las afirmaciones tan amplias que hizo sobre el gen FHIT, y hoy algunos científicos dicen que es más un marcador de cáncer que la clave de la investigación de cáncer, como algunos noticieros se refirieron al descubrimiento en ese momento.

Durante la entrevista, el Dr. Croce continuó promoviendo la investigación del FHIT, pero admitió “que ya no estaba de moda”.

Dr. Croce, jefe del departamento de genética y biología del cáncer en la Ohio State University, está ahora trabajando en una de las áreas que están más de moda: la genómica y la investigación del cáncer. No se ha quedado con estudiar solo la fracción del DNA humano que codifica las proteínas – menos del 2%- sino que ha estudiado también el resto del DNA, que en un momento que fue casi ignorado por pensar que contribuía muy poco al funcionamiento de una célula.

Los científicos empezaron a darse cuenta de que este DNA podía crear moléculas pequeñas que influyen en la forma en que los genes, y por tanto las células vivas, funcionan. Si los genes son las notas de un teclado, estas moléculas actúan como los controles del sonido, es decir como reguladores de la expresión del gen.

Algunas de esas pequeñas moléculas se llaman microRNAs. El trabajo de Dr. Croce ha atribuido varios cánceres a la deficiencia o sobre abundancia de ciertos microRNAs. En un artículo publicado en 2009 afirmó que estos efectos contribuyen sino a todos a la mayoría de los cánceres humanos. Afirmó que los MicroRNAs podrían llevar a terapias totalmente distintas para el cáncer.

Una vez más, las afirmaciones del Dr. Croce han dejado preocupados a sus colegas. Aunque pocos investigadores cuestionan el rol de los MicroRNAs como marcadores del cáncer, hay escepticismo cuando se habla de su potencial terapéutico.

Graham-Brock, un investigador del cáncer que ha estudiado las moléculas dijo “Usted encontrará a científicos que dicen que es bombo”. Si bien el Dr. Croce no es el único que exagera sus resultados, “quizás sea el que los defiende más fuertemente”, añadió.

### **Se hacen acusaciones y no pasa nada**

El e-mail, enviado el 1 de noviembre de 2007, provenía de un funcionario de los National Institutes of Health, y no pudo ser más claro: Secciones importantes de una propuesta preparada por el Dr. Croce eran esencialmente idénticas a otra propuesta que cuatro meses antes había presentado un colega junior de Ohio State.

El funcionario escribió: “Retiraremos la segunda solicitud”.

Entonces, según los documentos, sucedieron dos cosas que acabarían siendo normales en el record del Dr. Croce. La

primera, la universidad tuvo que hacer lo que se llama “una revisión por posible mala conducta en investigación”, en este caso involucrando posible plagio de una propuesta para una beca federal. La segunda, la universidad lo absolvió, porque el investigador junior presentó una explicación algo tortuosa.

Los dos habían trabajado juntos en un proyecto anterior, dijo el colega, y el Dr. Croce había reutilizado algunos de aquellos materiales. El resultado fue que Caroline C. Whitacre, entonces vicedecana de investigación, concluyó: “Según la definición de la universidad, el incidente no parece sugerir que hubo mala conducta”.

Durante los siguientes años, hubo más acusaciones, investigaciones, y nunca pasó nada.

Un delator dijo que, durante varios años, un funcionario del laboratorio del Dr. Croce utilizó dinero de una beca para viajes personales al extranjero, y presionó a los miembros del laboratorio para que incluyern su nombre en los artículos de investigación.

En otra serie de acusaciones y subsecuentes apelaciones, un antiguo colega de investigación del Dr. Croce lo acusó de mala conducta científica, entre otras cosas por usar su trabajo sin darle crédito en las patentes.

En ambos casos, el Dr. Croce quedó libre de cargos. Pero esto era solo el principio.

Para 2013, según la correspondencia oficial de la universidad, los funcionarios de Ohio State y la Oficina de Integridad en la Investigación del gobierno federal habían recibiendo acusaciones de que más de 30 artículos, en los que el Dr. Croce figuraba como autor, incluían datos de western blots y otros que habían sido incorrectamente manipulados.

Las nuevas acusaciones estaban firmadas por un pseudónimo bien conocido y odiado en los círculos biomédicos: un irritante científico conocido por el nombre de Clare Francis. Quiquiera que fuere Clare Francis, él o ella tiene la asombrosa capacidad de identificar imágenes alteradas inapropiadamente, así como también pequeños errores que algunos editores tienden a pasar por alto.

Clare Francis tiene un estilo particular y fuerte. “Ud. piensa que Carlo Croce es un gran científico” escribió Clare Francis en una nota a John Dahlberg, entonces subdirector de la oficina de integridad de la investigación. “Mi respuesta fue que ha publicado más de mil artículos. Esto no es lo mismo. Ud. sencillamente no entiende lo que es la ciencia. Haga el favor de dejar de hablar sobre la reputación y mire a la realidad”.

Sabiendo los problemas que una investigación sobre mala conducta puede detonar en Ohio State, así como con el gobierno federal, el Dr. Dahlber limitó la lista inicial de acusaciones hechas por Clare Francis a las dos que pensaba serían las más procesables. Un artículo era sobre el gen FHIT y el otro sobre investigación de microRNA.

Incluso en ese caso, el Dr. Dahlberg sabía que cualquier investigación de Ohio State a una persona que genera mucho

dinero para la universidad presentaría serios obstáculos. Con el número de investigadores jóvenes que estaban involucrados en el trabajo, el Dr. Dahlberg tenía pocas esperanzas de lograr identificar fácilmente cualquier evidencia de que el Dr. Croce supiera de alguna falsificación, por ejemplo, a partir de datos y archivos en su propio ordenador.

En una entrevista, el Dr. Dahlberg dijo: “Pensé que Carlo Croce es demasiado importante para poder confirmar la existencia de mala conducta. No iba a ser posible”.

### Un enorme conflicto de intereses

En el mundo de las ciencias biomédicas corresponde a la Oficina de Integridad en la Investigación informar sobre los hallazgos de mala conducta que pueden ocasionar la suspensión del financiamiento federal y terminar con la carrera del investigador. La oficina trabaja con una limitante extraña: no realiza su propia investigación, sino que confía en los resultados que le remiten las instituciones en donde trabajan los investigadores que han sido cuestionados.

Cuando se pone en peligro su reputación, las instituciones “tienen un tremendo conflicto de intereses”, dijo el Dr. Richard Smith, ex editor del *British Medical Journal* y miembro fundador del Comité de Ética en las Publicaciones (Committee on Publication Ethics) en Gran Bretaña. Y añadió: “Existe la terrible tentación de ocultarlo todo”.

También hay algo importante en juego: dinero. De los US\$29,1 millones que el Dr. Croce ha recibido de fondos federales como investigador principal mientras estaba en Ohio State, los documentos indican que US\$8,7 millones ingresaron directamente a la universidad en concepto de gastos indirectos, que es un porcentaje bastante estándar para instituciones de investigación.

En 2011, parece que aparecieron conflictos de intereses similares en otro caso no relacionado en Ohio State, cuando un delator acusó a Terry Elton, un investigador de farmacia, de fabricar datos. La universidad, después de una breve indagación le dejó libre de cargos, pero el responsable de la oficina de integridad jugó la única carta fuerte que posee: se negó a aceptar lo que considera investigaciones de mala calidad o con equivocaciones. Ohio State tuvo que volver a hacer la investigación y se declaró culpable al Dr. Elton.

El Dr. Dahlberg dijo que la primera investigación estaba seriamente comprometida porque se basaba únicamente en las declaraciones que había hecho el acusado. El Dr. Dahlberg añadió: “Cuando uno es acusado de ser deshonesto, ¿cómo puede creer todo lo que dice?”

Como en el caso de Elton, y en la forma en que anteriormente la universidad había manejado las acusaciones contra el Dr. Croce, los documentos sugieren que había muy poco interés en tomar en serio las acusaciones de Clare Francis.

En mayo de 2013, la encargada de la oficina de integridad de la investigación de la universidad, supuestamente una observadora imparcial, escribió al Dr. Dahlberg fundamentalmente para darle información denigrante sobre Clare Francis, incluyendo la irritación que su persistencia había causado a algunos editores de

revistas. La funcionaria, Jennifer Yucel, que había estado involucrada en la investigación inicial del Dr. Elton, explicó que había recibido la información de “Carlo” - El Dr. Croce.

Entre los documentos adjuntos había una nota previa del Dr. Croce al editor del *British Medical Journal*, quien había recibido quejas de Clare Francis. El Dr. Croce escribió: “Está claro que estamos tratando con una persona que está loca y debería ser recluida en un sanatorio mental”.

Con esta introducción, empezó lo que Ohio State tildó de “evaluación preliminar” de posible mala conducta. Los correos electrónicos obtenidos por *The Times* indican que dos jóvenes científicos que trabajaban con el Dr. Croce admitieron haber duplicado inadecuadamente, mal utilizado y clasificado incorrectamente un número de gráficas de datos western blot y otros datos en los artículos. Los científicos explicaron que estos problemas no fueron malintencionados.

Ohio State aceptó la explicación de los científicos. Pero en julio de 2013, en un documento clasificado como “confidencial y delicado” la universidad pidió al Dr. Croce que preparara un plan detallando “su respuesta a las deficiencias sistémicas identificadas en este caso relacionadas con la recolección de datos, el manejo y la retención de datos”. Además, tenía que ayudar a sus colegas junior a “corregir o retractar los dos artículos”.

En una declaración que prepararon sus abogados, el Dr. Croce dijo que él y sus colegas “prepararon y llevaron a cabo un plan de acción que pusieron por escrito”. Pero, aparentemente, la universidad nunca se aseguró de que cumpliera con sus exigencias.

Por ejemplo, en el artículo FHIT no se hizo ninguna corrección hasta noviembre de 2016, después que *The Times* se pusiera en contacto con la revista *Clinical Cancer Research*. Una portavoz de la revista dijo que fue un lector, no los autores, el que inició la corrección, que se habían retrasado debido a “un descuido administrativo”. La declaración del Dr. Croce decía que “El Dr. Croce entendía” que un científico junior “había entregado toda la información pertinente a la revista hacía tiempo, cuando se identificó el problema”.

Para dar por terminado el episodio, Ohio State caracterizó sus resultados como “resolución alternativa” bajo la política de la universidad, es decir que no se detectó un fraude ni mala conducta científica. De hecho, Ohio State decidió no convocar un comité formal para investigar lo sucedido, en parte “porque hay muy pocos datos que el comité pueda revisar”, - refiriéndose al fracaso de los científicos para localizar casi ninguno de sus datos originales. Estas decisiones permitieron que el caso permaneciera prácticamente confidencial. La oficina para la integridad científica aceptó los resultados.

Públicamente, el Dr. Whitacre, quien desde entonces ha sido nombrado vicepresidente de investigación, no ha cedido en nada. Muy poco ha sucedido desde que se hicieron las acusaciones. El Dr. Whitacre escribió a Clare Francis después de que enviara acusaciones adicionales en diciembre de 2013. El Dr. Whitacre escribió en su mensaje: “Por favor tome nota de que esta institución considera que continuas actividades de esta índole



constituyen acusaciones frívolas y una pérdida de recursos de la universidad y del estado.

Para responder a las preguntas de The Times, Ohio State publicó en nombre del Dr. Whitacre y del Dr. Yucel una declaración diciendo que ellos “creían que habían seguido todas las políticas y procedimientos que les imponían sus cargos al responder a los asuntos relacionados con el Dr. Carlo Croce según los hechos que se conocían hasta aquel momento”. David A. Sanders, un virólogo que enseña en Purdue University, ha denunciado plagios y falsificación de datos directamente a las revistas que publicaron más de 20 artículos del Dr. Croce

### Hay preguntas más importantes

El Dr. Sanders, el virólogo de Purdue, cuestiona su análisis de la falsificación de datos en los artículos de Dr. Croce de una forma muy directa: Enseña una de ellas a sus alumnos de segundo año de biología como un ejemplo de mala conducta científica. Pero en vez de decirles lo que tienen que buscar, solamente proyecta en una pantalla una serie de western blots y pregunta a los estudiantes si ven que falta algo.

El artículo publicado en 2005 en el Proceedings of the National Academy of Sciences, es sobre algo que se llama gen WWOX, que se cree que es un supresor tumoral. El Dr. Sanders dijo que los estudiantes siempre notan que las líneas 6,7 y 8 en una de las líneas horizontales de blots ha sido aparentemente duplicada en las líneas inmediatamente adyacentes 3,4, y 5 que se supone que provienen de muestras experimentales diferentes.

El Dr. Sanders dijo que “empieza con este ejemplo porque es tan obvio. Hay risas molestas entre los estudiantes. Y preguntan ‘¿Cómo pueden estas personas hacer estas cosas y no les pasa nada?’” Cuando añade que la revista ha decidido no hacer nada, dice: “Se quedan asombrados que este tipo de cosas sucedan”.

En respuesta a las preguntas de The Times, la revista dijo que dos “personas expertas” que consultó después de que el Dr. Sanders cuestionara el artículo en 2014 “no estaban de acuerdo en si las imágenes eran copias duplicadas”. Consecuentemente, la revista dijo que los editores “no podían determinar de forma concluyente” si correspondía emitir un aviso.

El Dr. Sanders, de 56 años, estudia cómo versiones modificadas de virus, por ejemplo, del Ebola, se pueden utilizar para tratar enfermedades. También dirige el Senado de profesores de la universidad, es concejal del ayuntamiento y presidente de su sinagoga. Ha realizado varias campañas quijotescas como candidato demócrata a representante en el Congreso federal en un distrito que es profundamente republicano de Indiana y siempre las ha perdido.

Después de recibir varias notificaciones sobre el trabajo de Dr. Croce, el Dr. Sander dijo que decidió tomarse una tarea más en su tiempo libre: “ser éticista autónomo”. Dijo que “un laboratorio que se dedica a violar normas científicas recibe premios por ese mismo esfuerzo”.

En su declaración, el Dr. Croce dijo que no sabía del Dr. Sanders hasta que se puso en contacto con él por este artículo, “ni de su rol en el envío de las acusaciones a las revistas”. En cuanto al artículo sobre WWOX, la respuesta del Dr. Croce parece haber

cambiado. Diane Sullenberger, editora jefe de los Proceedings, dijo que la revista contactó al Dr. Croce sobre las acusaciones de la manipulación de la gráfica en el artículo.

Ms. Sullenberger dice que “el Dr. Croce no está de acuerdo”.

Pero en su comunicación a The Times, el Doctor Croce respondió de otra forma: “Es posible, pero no es seguro, que se cometió un error”, añadiendo que si había un error “no cambia nada”, porque se confirmaron los resultados en experimentos separados.

The Times enseñó el artículo a cuatro expertos en análisis forense de imágenes en artículos de investigación, y todos estuvieron de acuerdo que era casi seguro que los blots habían sido duplicados por los autores.

James O’Brien, profesor de ciencias de la computación de la Universidad de California-Berkeley dijo: “Quizás ellos tengan una explicación sobre esto, pero yo no puedo pensar en ninguna”. Añadió que, aunque la evidencia de la duplicación era arrolladora, no podía afirmar categóricamente que era deliberada. De todas formas, dijo, este descubrimiento lleva a que uno se pregunte cuestiones más importantes sobre el laboratorio.

El Dr. O’Brien comentó: “Para mi es difícil creer que no puedan asegurar que sus imágenes sean correctas, pero si pueden asegurar que su investigación lo es”. ¿Cómo puedo confiar en sus resultados y conclusiones?

Las preocupaciones sobre la falsificación de datos en la literatura científica van más allá de los artículos del Dr. Croce.

En una publicación de junio de 2016, científicos que examinaron más de 20.000 artículos de investigación biomédica encontraron que casi 800 presentaban evidencia de manipulación inapropiada de imágenes de western blots, esencialmente, blots que se habían obtenido en un experimento, se habían duplicado para probar un punto en otro experimento no relacionado. Los científicos encontraron signos de manipulación deliberada en por lo menos la mitad de esos casos.

The Times entregó a uno de los autores del estudio, Elisabeth Bik, entonces en la Universidad de Stanford, una lista de correcciones publicadas relacionadas con los blots de los artículos del Dr. Croce. Ella dijo, “Sí, los problemas de imagen en la mayoría de estos son muy parecidos a los que yo he encontrado”.

El que el estudio se centrara en algo muy específico de la literatura permitió que los investigadores identificaran los problemas inmediatamente—duplicaciones de western blots—las implicaciones potenciales son preocupantes, dijo otro autor, el Dr. Arturo Casadewall, jefe del departamento de microbiología molecular e inmunología de la facultad de salud pública de Johns Hopkins University

El Dr. Casadewall dijo: “La ciencia se construye con la ciencia. Nada nuevo se sostiene por sí solo. Trabajos que no están bien hechos o que son fraudulentos pueden reducir el ritmo del progreso científico”.

El Dr. Bik daba fe de la dificultad en poner presión a las revistas para que actúen frente cuando hay evidencia de que los datos son malos. En octubre, este era el resultado después de contactar revistas sobre los artículos con imágenes problemáticas: 32 retracciones, 111 correcciones, 52 comunicaciones de que las revistas habían decidido no hacer nada; y cerca de 600 casos de no respuesta, reconocieron haber recibido el mensaje o hicieron una declaración general de que la revista estudiaría el problema.

Otro autor del estudio, el Dr. Ferric Fang, un profesor de microbiología y editor de revista en la Universidad de Washington dijo que imágenes inapropiadas empezaron a aparecer en la década de 1990. Después, alrededor de 2003, hubo un incremento fuerte.

Anteriormente, para presentar sus investigaciones, los científicos tenían que llevar las fotografías Polaroid de sus datos a un especialista externo de producción. Sin culpar a ningún paquete específico de software, el Dr. Fang señaló que el Adobe Creative Suite se puso a la venta en 2003, lo que permitió a los científicos producir sus propias imágenes en su computadora.

“Hubo una expansión creciente de programas software”, dijo, lo que aumentó la facilidad—y quizá la tentación—de alterar o fabricar imágenes.

David E. Wright, un exdirector general de la oficina federal de integridad, dijo que casos de fraude podrían resonar en muchos campos de investigación.

“Cuando Ud. encuentra a alguien que es una persona importante en un campo como ese, es como un jarro de agua fría en esa parte de la comunidad”, dijo. “No impedirá que los colegas sigan su propia investigación, pero desanima mucho. Cuestiona la reputación de la ciencia en general y en particular a los científicos en ese campo”.

Sobre el trabajo del Dr. Croce, el Proceedings of the National Academy of Sciences ha cambiado su posición.

Después de que fuera contactada por The Times, la editora de la revista Ms. Sullenberger, consultó con el Dr. O’Brien en Berkeley y otros analistas. El experto que en 2014 dijo que pensaba que la duplicación era improbable, dijo ella, ahora “acepta el nuevo análisis por su sofisticación”.

La revista, dijo Ms. Sullenberger, está ahora planeando emitir una notificación a los lectores sobre las preocupaciones en torno al artículo sobre WWOX.

## Conducta de la Industria

### La Corte Suprema de EE UU apoya a Sandoz y aboga por acelerar la entrada de biosimilares

Marta Riesgo

*El Global*, jul 2017

<http://www.elglobal.net/suplementos-y-especiales/biosimilares/la-corte-suprema-de-ee-uu-apoya-a-sandoz-y-aboga-por-acelerar-la-entrada-de-biosimilares-MA1031079>

La Corte Suprema de EE UU ha dictaminado por unanimidad que las compañías productoras de biosimilares no tendrán que esperar seis meses más tras la aprobación por parte de la FDA para lanzar los nuevos biosimilares al mercado.

Esta decisión llega tras el proceso legal iniciado por la compañía Sandoz por el que solicitaba al Tribunal Supremo norteamericano que revisase el fallo del Tribunal de Apelación, que forzó el retraso en la comercialización de su biosimilar Zarxio, el primero de este tipo disponible en el mercado estadounidense y cuyo biológico de referencia es filgrastim, de Amgen.

Con este proceso Sandoz pretendía modificar en parte la denominada BPCIA (Biologics Price Competition and Innovation Act) y evitar que las corporaciones desarrolladoras de biológicos originales gocen de seis meses más de exclusividad al bloquear, mediante una reclamación judicial, la comercialización de biosimilares. En concreto, la sentencia que Sandoz propuso revisar es aquella por la que en verano de 2015 se paralizó la comercialización de Zarxio a instancias de Amgen alegando que se había incumplido la normativa que obliga a informar a la compañía innovadora 180 días antes de la comercialización del medicamento biosimilar.

Sandoz informó a Amgen de sus intenciones antes de la autorización de la agencia del medicamento FDA y este hecho fue entendido por el tribunal de apelación como una violación de la normativa. Meses después, el Supremo sentenció que no había habido incumplimiento y dio luz verde a la comercialización del primer biosimilar en el principal mercado farmacéutico del mundo.

En el recurso planteado por Sandoz se pedía revisar la primera sentencia y que se permita expresamente dar el plazo de 180 días antes de la autorización de la FDA.

### Retrasos en el acceso

La situación hasta ahora provocaba que pese a que el medicamento biosimilar cumpliera con todos los requisitos exigidos por la agencia norteamericana aún debía retrasar su llegada al mercado. De esta forma y según alegaba Sandoz en su recurso, se desvirtuaba la intención por la que nació el BPCIA que busca promover y controlar una correcta irrupción de los medicamentos biosimilares en Estados Unidos, haciendo más accesible a la ciudadanía este tipo de fármacos y democratizando el acceso a terapias innovadoras.

Tras conocer la decisión adoptada por la Corte Suprema, Carol Lynch, directora mundial de productos biofarmacéuticos de Sandoz, aseguraba a través de un comunicado que “los biosimilares ofrecen un valor significativo a los pacientes, proveedores y contribuyentes, aumentando el número de opciones de tratamiento disponibles para los pacientes en muchas áreas terapéuticas a un coste reducido para el sistema de salud”. Por ello, considera que “la decisión unánime de los jueces sobre el aviso de mercadeo comercial ayudará a acelerar el acceso de los pacientes a tratamientos que mejoren su vida”. Además, la

directora mundial de la compañía farmacéutica quiso agradecer la claridad proporcionada en lo que se denomina la danza de patentes, que ayudará a la industria biosimilares a avanzar”.

“Como compañía líder mundial en el mercado de biosimilares, es nuestra responsabilidad ayudar a eliminar las barreras que existen hoy en día para que los pacientes puedan acceder a medicamentos más asequibles”, agrega Lynch en el comunicado. Por último, la directiva de la compañía apunta que “los resultados de este caso de la Corte Suprema refuerzan que el trabajo que estamos haciendo cada día tiene significado para los pacientes y clientes y demuestra que estamos aquí para ayudar”.

### **Un medicamento costoso, y una omisión de una declaración importante** (*A Costly Drug, Missing a Dose of Disclosure*)

Gretchen Morgenson

*The New York Times*, 27 de enero de 2017

[https://www.nytimes.com/2017/01/27/business/gretchen-morgenson-mallinckrodt-drug-disclosures.html?smprod=nytcare-ipad&smid=nytcare-ipad-share&\\_r=0](https://www.nytimes.com/2017/01/27/business/gretchen-morgenson-mallinckrodt-drug-disclosures.html?smprod=nytcare-ipad&smid=nytcare-ipad-share&_r=0)

Traducido por Salud y Fármacos

Las leyes de valores de nuestro país giran en torno a la provisión de información completa y correcta. Cuando una empresa omite hechos de interés para los inversionistas saltan las alarmas.

Esa verdad tan importante para los inversionistas nos vino a la mente hace poco más de una semana, cuando la gigante farmacéutica Mallinckrodt llegó a un acuerdo con la Comisión Federal de Comercio (FTC) que había estado investigando a la compañía durante un año. En la demanda del 18 de enero, la Comisión sostenía que Mallinckrodt y su subsidiaria Questcor habían utilizado una práctica anticompetitiva al adquirir un medicamento que competía con su costoso H.P. Acthar Gel—que se vende por US\$38.000 por vial— para luego sacarlo del mercado y así proteger sus beneficios.

Mallinckrodt no aceptó las conclusiones de la FTC pero acepto pagar US\$100 millones. También tiene que otorgar los derechos de venta del medicamento rival, conocido como Synacthen Depot, a un competidor para dos indicaciones. En otros países Synacthen se vende por una pequeña fracción del precio de Acthar (que es el medicamento más caro que cubre Medicare)

Los dos medicamentos se prescriben para varios problemas autoinmunes graves, tales como espasmos en los bebés y síndrome nefrítico, una enfermedad renal.

Mallinckrodt dijo que el acuerdo no tendría un impacto en sus ventas. Y varios analistas entusiastas de Wall Street dijeron que el que el acuerdo con la FTC no afectaría, y reiteraron sus recomendaciones de comprar acciones de la empresa.

Sin embargo, en el acuerdo con la FCT hay algo preocupante para los accionistas de Mallinckrodt: sus datos subrayan un fallo en la información que la compañía entregó en respuesta a la investigación de la FTC en el verano de 2014. En junio de 2014, Questcor había recibido una citación de la FTC, que estaba investigando sus actividades anticompetitivas. Pero los inversionistas no se enteraron hasta un mes más tarde/

¿Por qué haber ocultado información en 2014 es ahora relevante? Por dos razones. La primera, esto ocurrió en medio del proceso de compra: Mallinckrodt había hecho una oferta de US\$5.600 millones para comprar Questcor. Es lógico pensar que los accionistas de Mallinckrodt hubieran tenido interés en saber que Questcor había sido citado mientras decidían si aprobaban la compra de una empresa con un solo medicamento.

El incidente reveló que Mallinckrodt fue minimalista al compartir información. Esto es importante que se conozca, sobre todo porque los abogados del gobierno federal están investigando las prácticas de marketing de Questcor en dos distritos diferentes.

Volvamos a los hechos de 2014. Aquel abril, Mallinckrodt anunció su oferta para adquirir Questcor, una empresa con US\$800 millones de ingresos, casi todos por las ventas de Acthar, un producto sin patente y que estaba en el mercado desde hacía 60 años.

Questcor había comprado los derechos a Acthar por US\$100.000 en 2001 y enseguida subió su precio a US\$40 por vial.

En junio de 2013, cuando Acthar costaba US\$28.000 por vial, Questcor pagó US\$135 millones a Novartis para comprar los derechos de Sybactgen, un medicamento competidor sintético, significativamente más barato que se prescribe en Canadá y Europa. Aunque Questcor dijo que desarrollaría Synacthen para condiciones en que “potencialmente ofreciera un beneficio clínico superior a Acthar” no cumplió su promesa. Synacthen se quedó en la estantería y los precios de Acthar siguieron aumentando.

Menos de un año después, Mallinckrodt llamó a la puerta de Questcor, ofreciendo a sus accionistas un 27% adicional al precio de las acciones antes de que se anunciara la fusión.

Durante los siguientes meses, mientras los accionistas de Mallinckrodt decidían si aprobaban la compra, recibieron información de la empresa detallando los riesgos de la adquisición. En ningún sitio se mencionaba la citación del FTC.

Los accionistas de Mallinckrodt aprobaron la compra en agosto de 2014. Pero no se enteraron hasta noviembre de que Questcor había recibido una citación de la FTC en junio de 2014. En un archivo 10-K de Mallinckrodt, los accionistas se enteraron de que la FTC solicitaba materiales e información de Questcor relacionados con si su adquisición “de ciertos derechos para desarrollar, vender, manufacturar, distribuir y comercializar Synacthen Depot de Novartis violaba las leyes anticompetitivas” [1].

Una semana después de que se conociera esta información, Matthew K. Harbaugh, el director de finanzas de Mallinckrodt, dijo a los participantes en la conferencia sobre atención médica Piper Jaffray que la compañía había incluido la información sobre la citación de la FTC en el archivo 10-K “solo para asegurarse que eran totalmente transparente con sus accionistas”.

Ahora sabemos que la FTC concluyó que Questcor, y después Mallinckrodt utilizaron prácticas anticompetitivas.

Los inversionistas, especialmente aquellos que deciden sobre las fusiones corporativas, esperan que la compañía presente toda la información que podría influir su decisión. El concepto de 'materialidad' es central para entender la información que se debe presentar [2]; si una empresa no presenta la información material, puede que viole la legislación que protege a los inversionistas. Las empresas tienen que decidir regularmente sobre materialidad, y la gente puede no estar de acuerdo en esas evaluaciones.

Esto lleva a que los accionistas de Mallinckrodt se pregunten: ¿Debería la farmacéutica haberles informado sobre la citación mientras consideraban la aprobación de la compra de Questcor?

Lewis D. Lowenfels, una autoridad sobre legislación de inversiones en bolsa y profesor adjunto en la facultad de derecho de la Seton Hall University dijo: "En mi opinión sí. Hay dos pruebas para determinar si hay materialidad y se debe informar: si existe la probabilidad de que un inversor razonable hubiera considerado que se trataba de información importante para decidir cómo votar, y/o si un inversor razonable hubiera considerado que la información omitida hubiera alterado significativamente la diversidad total de la información que se presentó".

"En cualquiera de las dos situaciones", añadió, creo que la existencia de una citación de la FTC, en el contexto de esta fusión, es pertinente".

Daniel Yunger, un vocero de Mallinckrodt, dijo que en todas las decisiones de proveer al público información relacionada con el asunto de la FTC había cumplido con todos los requisitos legales y con todas las regulaciones.

Aún más, dijo que la empresa "continúa sin estar en absoluto de acuerdo con las alegaciones presentadas por la FTC y cree que las principales demandas no tienen ninguna base e incluso contradicen los datos científicos y la realidad de los mercados.

Sorprendentemente, la decisión de no decir nada sobre la citación de la FTC tuvo lugar incluso cuando Mallinckrodt y Questcor estaban respondiendo a las preocupaciones expresadas por la Comisión Nacional del Mercado de Valores (Securities and

Exchange Commission EC) sobre la divulgación inadecuada del riesgo en sus documentos de fusión.

Por ejemplo, los documentos federales contienen cartas de la SEC a Mallinckrodt y Questcor, fechadas el 19 de junio de 2014 pidiendo información adicional. Una de las cosas que interesaba a la SEC era si las empresas habían informado a los inversionistas sobre el riesgo de que los seguros privados decidieran disminuir el reembolso de Acthar, debido a su alto precio. La SEC también pidió a las empresas que proveyeran más información sobre las reacciones adversas en los pacientes usaban Acthar, tales como muertes o invalideces, que el New York Times había descrito unos pocos días antes.

La SEC dijo a las farmacéuticas: "Suplicamos a todas las personas responsables de que la información que se presenta en los documentos sea precisa y adecuada que se aseguren de que la documentación incluye toda la información que requiere la Ley de 1933 sobre Valores y todas las regulaciones aplicables de la Ley de Valores".

Tanto Questcor como Mallinckrodt contestaron a la SEC dando más información. Pero como la SEC no publica esta correspondencia en su página Web hasta varios meses después de que se escribe, los inversionistas no se enteraron de la preocupación del regulador hasta febrero de 2015.

Es probablemente correcto decir que los inversionistas siempre preferirán tener acceso a más información sobre las compañías de la que los gestores quieren compartir. De todas formas, está bien saber cuándo una empresa parece pensar que menos es más cuando se trata de compartir información. De esta forma, por lo menos, los inversionistas se pueden librar de sorpresas desagradables.

#### Notas de los editores de Salud y Fármacos

1. Una Forma 10-K es un informe anual que requiere la US Securities and Exchange Commission (SEC), que incluye un resumen comprensivo del desempeño financiero de la empresa.
2. Información material, sobre ciertos aspectos de una empresa, es la información que todavía no se ha hecho pública pero que tendrá por lo menos un impacto pequeño en el precio de las acciones de la empresa una vez que se dé a conocer.

## Publicidad y Promoción

**Novartis amplía Vivinda TV y ofrece a los médicos acceso digital de congresos médicos** (*Novartis expands Vivinda TV, offering docs digital access to medical conferences*)

Beth Snyder Bulik |

*FiercePharma*, 13 de febrero de 2017

[http://www.fiercepharma.com/marketing/novartis-vivinda-tv-offers-docs-digital-access-to-med-conferences?utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal&mrkid=773439&mkt\\_tok=eyJpJjoiTW1Jek5EVmpabUI6TORFNSIsInQiOiJlcHoxMkMjYnlJNjVMSDJBG0rRk5xVENQXC9UXC9ERTYxbVFXenNEMFhBTnYxMXZFRERUNzZKaEtWanN0ZERaeHptSGNcL0k3RFITY25rOUoxdGRsdHhV0dFZjhsdTdyZEduUXo2VE8zd2hIM1wvNIBqQ0ZkaVV3ZlwwUjhVdGI0cXdrIn0%3D](http://www.fiercepharma.com/marketing/novartis-vivinda-tv-offers-docs-digital-access-to-med-conferences?utm_medium=nl&utm_source=internal&mrkid=773439&mkt_tok=eyJpJjoiTW1Jek5EVmpabUI6TORFNSIsInQiOiJlcHoxMkMjYnlJNjVMSDJBG0rRk5xVENQXC9UXC9ERTYxbVFXenNEMFhBTnYxMXZFRERUNzZKaEtWanN0ZERaeHptSGNcL0k3RFITY25rOUoxdGRsdHhV0dFZjhsdTdyZEduUXo2VE8zd2hIM1wvNIBqQ0ZkaVV3ZlwwUjhVdGI0cXdrIn0%3D)

Traducido por Salud y Fármacos

En lugar de llevar a los médicos a los congresos a la vieja usanza, Novartis ahora trae el congreso al médico.

Sintonicen señores médicos. Novartis está conectado. Su Vivinda TV, una plataforma virtual de conferencias creada para ofrecer temas médicos a quien lo pida, recientemente retrasmirió todas las ponencias presentadas en el Congreso Europeo de Cáncer celebrado el mes pasado en Amsterdam. Y la plataforma funcionó tan bien que Novartis está ampliando las ofertas.

Como dijo el CEO Joe Jimenez durante la última conferencia sobre las ganancias financieras trimestrales de Novartis, "en lugar de llevar a los médicos a los congresos a la vieja usanza, ahora estamos llevando el congreso al médico, y lo hacemos a través de un dispositivo, un medio, que llamamos Vivinda TV.

Estamos descubriendo que podemos aumentar exponencialmente la cantidad de médicos a los que podemos ofrecer esta información médica a una fracción del costo".

Una portavoz de Novartis dijo a FiercePharma por correo electrónico que Vivinda TV es parte de Novartis "invirtiendo más que nunca en desarrollar y adoptar herramientas innovadoras de comunicación digital que proporcionarán información importante sobre la seguridad y eficacia de sus productos a un creciente número de médicos de todo el mundo "

Novartis informó que, por ejemplo, para la conferencia de la American Society of Clinical Oncology en junio se registraron en Vivinda TV 4.600 delegados virtuales de 103 países. Y para la conferencia de la Escuela Europea de Estudios Avanzados en Oftalmología, Vivinda TV atrajo a 1.800 delegados virtuales, en comparación con los 500 a 600 que asisten en persona. Como señaló Novartis en su sitio web, "es una signo de que hay que hacer más de lo mismo en el futuro".

Actualmente, los proveedores de servicios de salud pueden acceder a la plataforma desde cualquier país, excepto Canadá, Japón, Noruega, Suecia y EE UU.

Si bien gran parte de la conversación sobre educación médica y la industria farmacéutica se ha centrado en la controversia sobre la falta de transparencia, ha habido un cambio y cada vez hay más compañías farmacéuticas que están dejando de pagar a los médicos para dar conferencias y en su lugar ofrecen seminarios webinar y conferencias virtuales y reuniones para transmitir información a los médicos. GlaxoSmithKline, por ejemplo, dejó de pagar a médicos para que asistieran a conferencias a partir del 1 de enero de 2017 y en cambio ha escogido plataformas digitales para que los médicos sintonicen cuando les sea más conveniente.

La presión de los médicos para no recibir visitantes médicos también influye en el crecimiento de las plataformas de información virtual de las compañías farmacéuticas.

**Los precios de los medicamentos de prescripción suben; así lo hacen también sus anuncios** (*Prescription drug costs are up; so are TV ads promoting them*)

Bruce Horovitz y Julie Appleby, Kaiser Health News  
*US Today*, 16 de marzo de 2017

<http://www.usatoday.com/story/money/2017/03/16/prescription-drug-costs-up-tv-ads/99203878/>

Traducido por Salud y Fármacos

Laura Ries tomó nota cuando vio un anuncio en la de televisión que presentaba a una mujer que disfrutaba jugando con sus nietos después de tomar Lyrica, un medicamento que se receta para la neuritis diabética. La anciana madre de Ries sufría justamente ese problema.

"El anuncio mostraba a alguien que disfrutaba de la vida nuevamente", dijo Ries, presidenta de una firma de estrategias de mercadotecnia en Atlanta, quien luego investigó el medicamento y habló con el médico de su madre. "Esto... estaba muy relacionado con lo que mi madre estaba experimentando".

Su reacción fue precisamente lo que intentaba conseguir el anuncio en TV: lograr que los pacientes o los miembros de su familia recuerden el nombre de un medicamento y pidan una receta utilizando ese nombre.

El gasto en este tipo de anuncios ha crecido un 62% desde 2012, incluso cuando el gasto publicitario a través de otras estrategias ha permanecido estable.

"La publicidad farmacéutica ha crecido más en los últimos cuatro años que cualquier otra categoría publicitaria", dijo Jon Swallen, jefe de investigación de Kantar Media, una firma de consultoría que estudia la publicidad multimedia. En 2016, superó US\$6.000 millones, y la televisión absorbió la mayor parte de este gasto, según datos de Kantar. Los programas nocturnos de noticias de las cadenas principales, la comedia de CBS *Mike & Molly* y el drama diurno de ABC *Hospital General* están llenos de anuncios de medicamentos, según muestran los datos de Kantar.

Pero la proliferación de anuncios de medicamentos ha generado una nueva controversia, en parte porque los anuncios inevitablemente promueven los de alto precio, algunos de los cuales según los médicos tienen una utilidad práctica limitada para la mayoría de los televidentes. El costo de Lyrica, es de aproximadamente US\$400 por 60 cápsulas, por ejemplo. Los críticos dicen que los anuncios promueven que los pacientes pidan a sus médicos medicamentos costosos, a menudo de valor terapéutico marginal y, en ocasiones, inapropiados, que están aumentando mucho el gasto de la atención médica.

En 2015, la Asociación Médica Estadounidense (American Medical Association) adoptó una posición crítica dura sobre estos anuncios al solicitar que fueran prohibidos por completo, diciendo que "la publicidad dirigida al consumidor aumenta la demanda de medicamentos nuevos y más costosos, incluso cuando estos medicamentos pueden no ser apropiados".

No es nada probable que se prohíban estos anuncios. Los esfuerzos anteriores para impulsar su prohibición se han estancado, en general, utilizando el argumento del poderoso lobby de la industria farmacéutica de que la constitución defiende la libre expresión de cualquier idea, y afirmando al mismo tiempo que los anuncios ofrecen información terapéutica valiosa para los pacientes.

### La aceleración del gasto

Una cosa es cierta: la publicidad dirigida al consumidor es enorme. Y, como casi todos los que miran TV saben, está aumentando aun más.

Algunos programas -las noticias nocturnas y las comedias dirigidas a los televidentes de la tercera edad- obtienen la mayor parte de su publicidad de los fabricantes de medicamentos. Un análisis de Kantar muestra que el 72% de las pausas comerciales en los programas nocturnos de noticias de la cadena CBS tienen al menos un anuncio de un medicamento. Comúnmente, los anuncios se enfocan en una variedad de condiciones que suelen afectar a este grupo demográfico, como ojos secos, disfunción eréctil, dolor y estreñimiento. Sesenta y dos por ciento de los anuncios durante el programa Hospital General incluyen un medicamento.

"Muchos de estos anuncios se dirigen a los cuidadores y a los hijos de personas mayores", dijo el consultor Tom Lom, un ex socio gerente de Saatchi & Saatchi Consumer Healthcare, que creó anuncios para las farmacéuticas gigantes desde Pfizer hasta Merck.

En 2016, los fabricantes de medicamentos gastaron en EE. UU aproximadamente US\$6.400 millones en publicidad dirigida a los consumidores, un 5% más que en 2015, según Kantar. En 2012, el gasto en anuncios de medicamentos en televisión fue la 12ª categoría más alta, en 2016 fue la sexta. Si bien el gasto es elevado, fue inferior a lo que gasta la industria automotriz y los restaurantes. Las grandes cadenas ABC, CBS, NBC junto con los canales de cable como CNN obtienen muchas ganancias de la publicidad farmacéutica. Según Swallen, el efecto de la prohibición de la propagnada televisiva representaría una abrumadora pérdida del 8% del total de los ingresos publicitarios, y la pérdida sería más evidente en las programaciones que cuentan con mayor audiencia de personas mayores de 60 años, por ejemplo, los programas nocturnos de noticias.

### Por qué se anuncian algunos medicamentos

Durante años, los anuncios se centraron en medicamentos para enfermedades crónicas, tales como acidez estomacal (Nexium), alergias (Claritin) y colesterol (Lipitor).

Más recientemente, dijo Lom, la publicidad se ha centrado en el cáncer y las enfermedades que afectan a las personas mayores, como el Alzheimer. Los anuncios de medicamentos para el estreñimiento causado por otros medicamentos—los opioides—empezaron a aparecer el año pasado, reflejando la gran cantidad de personas que toman analgésicos.

Según Kantar, en 2016, los tres medicamentos que ocasionaron el mayor gasto fueron: Lyrica, con US\$313 millones; Humira, para la artritis reumatoide con US\$303 millones; y Eliquis, para un tipo de arritmia cardíaca con US\$186 millones.

Las razones por las que algunos medicamentos se anuncian más que otros varían, y las farmacéuticas evalúan la rentabilidad de los anuncios.

### Los grupos de pacientes apoyados por las farmacéuticas se organizan para impedir que se apruebe el proyecto de ley sobre los precios de los medicamentos (*Patient groups, backed by pharma, organize to fight Nevada drug pricing bill*)

Ed Silverman

Statnews, 17 de abril de, 2017

<https://www.statnews.com/pharmalot/2017/04/17/nevada-drug-prices-patient-groups/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un proyecto de ley que se introdujo recientemente en Nevada para combatir el costo de los medicamentos para la diabetes ha generando rápidamente una fuerte oposición de varias organizaciones de pacientes, algunas de las cuales reciben apoyo financiero de la industria farmacéutica.

A las empresas no les importa "si es un fármaco raro, costoso o un medicamento barato popular", dijo Amanda Starc, profesora asociada de estrategia en Kellogg School of Management de Northwestern University. "Están mirando el rendimiento marginal de la publicidad". Una pequeña cantidad de clientes que gastan mucho o un gran número que gastan poco".

### Las ventajas de la publicidad a los consumidores

EE UU es uno de los dos países, el otro es Nueva Zelanda, que permite la publicidad de medicamentos dirigida a los consumidores, algo que empezó hace mucho tiempo pero que creció mucho a partir de mediados de la década de 1980, después de que la FDA emitiera nuevas reglas. Hasta entonces, la mayoría de la publicidad era impresa. Pero más anuncios de televisión comenzaron a aparecer cuando algunas de las reglas se relajaron una década más tarde.

Lom dijo que los anuncios ofrecen a los consumidores una "primera idea" sobre los medicamentos que están disponibles para sus enfermedades, acelerando la educación del consumidor.

Pero, sorprendentemente, el 62% de los médicos, por ejemplo, dijeron—en una encuesta realizada en 2016 por Medscape, una página web para los médicos—que recetarían o podrían recetar un tratamiento inocuo, incluso un placebo, pacientes que no lo necesitaran pero que lo exigían.

Las reglas actuales requieren que, si se nombra un medicamento en un anuncio, se debe incluir información sobre los efectos secundarios y las reacciones adversas. Eso hace que sea aún más importante que la publicidad de medicamentos por televisión sea visualmente cautivadora si no sorprendente, dicen los consultores.

El anuncio de Spiriva, un medicamento para personas con enfermedades pulmonares que dificultan la respiración muestra a un elefante sentado en el pecho de la actriz Jeanette O'Connor. Durante el Super Bowl 2016 (el espectáculo deportivo con más audiencia en todo el año), los espectadores vieron a un hombre salir de un baño con expresión de satisfacción en un anuncio sobre el estreñimiento inducido por opiáceos. Cialis, que trata la disfunción eréctil, usa imágenes de parejas en bañeras, que se quedan en las mentes de los consumidores.

## Conflictos de Interés

Los grupos incluyen la Organización Nacional de Trastornos Raros, Caregiver Voices United, la Asociación de la Miositis, la Fundación Internacional del Dolor, RetireSafe y la Fundación contra la Epilepsia. Y la mayoría de sus cartas, que fueron enviadas a senadores estatales de Nevada, usan un lenguaje casi idéntico para dar a conocer sus preocupaciones.

Las objeciones no son sorprendentes, dado que el grupo comercial de la industria farmacéutica se opone a la legislación, que requeriría que los fabricantes de medicamentos reporten la historia de los precios, revelen diversos costos de producción y notifiquen a los funcionarios estatales y aseguradores sobre su intención de aumentar el precio por encima de la inflación al menos 90 días antes. Las cartas de las organizaciones fueron

divulgadas por primera vez en el periódico The Nevada Independent.

Como notamos recientemente, el proyecto de ley también incluye otras estipulaciones, como exigir que un fabricante de medicamentos reembolse a un paciente si su tratamiento está en una lista de medicamentos esenciales para la diabetes y el costo de adquisición al por mayor excede el precio más alto pagado en ciertos países extranjeros.

Un creciente número de legisladores estatales han introducido diferentes tipos de proyectos de ley para presionar a los fabricantes de medicamentos a que contengan los precios, un tema candente que ha enfurecido a muchos estadounidenses y puesto a la industria farmacéutica a la defensiva.

En California, un proyecto de ley prohibiría el uso de cupones en algunas circunstancias y otro requeriría que los fabricantes de medicamentos reporten aumentos de precios de un 10% o más. En Maryland y Nueva York, la legislación penalizaría a los fabricantes de medicamentos por la manipulación de precios.

Sin embargo, la legislación de Nevada tiene un giro, porque es la única que distingue medicamentos para tratar una enfermedad en particular. La senadora estatal de Nevada, Yvanna Cancela, quien presentó el proyecto de ley, cree que se necesita legislación porque los precios están subiendo, particularmente los de la insulina, a pesar de ser un tratamiento muy antiguo.

Pero los grupos de apoyo a los pacientes argumentan que el proyecto de ley sería perjudicial.

La legislación "puede inadvertidamente amenazar el acceso de un paciente a los medicamentos". Si los avisos previos sobre los aumentos de precios llevan a los mayoristas a acaparar, esta escasez puede ocasionar interrupciones en el acceso a los medicamentos que pueden amenazar la salud de las personas que

padecen enfermedades crónicas", escribió la Fundación Internacional del Dolor en su carta del 11 de abril.

El grupo, que acepta el respaldo de la industria, también escribió que "una notificación de un aumento de precios desencadenará la demanda repentina de los mayoristas para poder almacenar medicamentos a un menor precio. Estas oscilaciones repentinas de la demanda solo agregarán más costos a los medicamentos, porque el fabricante tendrá que responder a estos cambios súbitos".

En una carta redactada de forma similar, RetireSafe, que supuestamente en el pasado ha recibido fondos de la industria, escribió que el proyecto de ley "muy probablemente no le ahorrará dinero al paciente". Los complicados subsidios y la fijación de precios beneficiarán a los gerentes de beneficios farmacéuticos y a las compañías de seguros, pero no le ahorrarán dinero al paciente".

Y al igual que Pharmaceutical Research & Manufacturers of America, la cámara de comercio de las grandes empresas innovadoras, la Fundación para la Epilepsia, se quejó de que la legislación de Nevada podría frenar la innovación, un estribillo común de los fabricantes de medicamentos sobre cualquier legislación que encare el problema de los altos precios.

Un estudio reciente en The New England Journal of Medicine descubrió que 86 de las 104 organizaciones de defensa de los pacientes, o el 83%, informaron que habían recibido apoyo financiero de la industria farmacéutica. Puede ver la lista de patrocinadores corporativos de Caregiver Action Network (<https://caregiveraction.org/sites/default/files/Caregiver%20Action%20Network%20FY15%20Annual%20Report.pdf>) y de la Organización Nacional de enfermedades Raras (<https://rare diseases.org/wp-content/uploads/2014/11/nord-2015-annual-report.pdf>).

## Litigación y Multas

### La Corte Suprema de EE UU apoya a Sandoz y aboga por acelerar la entrada de biosimilares

Marta Riesgo

*El Global*, jul 2017

<http://www.elglobal.net/suplementos-y-especiales/biosimilares/la-corte-suprema-de-ee-uu-apoya-a-sandoz-y-aboga-por-acelerar-la-entrada-de-biosimilares-MA1031079>

La Corte Suprema de EE UU dictaminado por unanimidad que las compañías productoras de biosimilares no tendrán que esperar seis meses más tras la aprobación por parte de la FDA para lanzar los nuevos biosimilares al mercado.

Esta decisión llega tras el proceso legal iniciado por la compañía Sandoz por el que solicitaba al Tribunal Supremo norteamericano que revisase el fallo del Tribunal de Apelación, que forzó el retraso en la comercialización de su biosimilar Zarxio, el primero de este tipo disponible en el mercado estadounidense y cuyo biológico de referencia es filgrastim, de Amgen.

Con este proceso Sandoz pretendía modificar en parte la denominada BPCIA (Biologics Price Competition and Innovation Act) y evitar que las corporaciones desarrolladoras de biológicos originales gocen de seis meses más de exclusividad al bloquear, mediante una reclamación judicial, la comercialización de biosimilares. En concreto, la sentencia que Sandoz propuso revisar es aquella por la que en verano de 2015 se paralizó la comercialización de Zarxio a instancias de Amgen alegando que se había incumplido la normativa que obliga a informar a la compañía innovadora 180 días antes de la comercialización del medicamento biosimilar.

Sandoz informó a Amgen de sus intenciones antes de la autorización de la agencia del medicamento FDA y este hecho fue entendido por el tribunal de apelación como una violación de la normativa. Meses después, el Supremo sentenció que no había habido incumplimiento y dio luz verde a la comercialización del primer biosimilar en el principal mercado farmacéutico del mundo.

En el recurso planteado por Sandoz se pedía revisar la primera sentencia y que se permita expresamente dar el plazo de 180 días antes de la autorización de la FDA.

### Retrasos en el acceso

La situación hasta ahora provocaba que pese a que el medicamento biosimilar cumpliera con todos los requisitos exigidos por la agencia norteamericana aún debía retrasar su llegada al mercado. De esta forma y según alegaba Sandoz en su recurso, se desvirtúa la intención por la que nació el BPCIA que busca promover y controlar una correcta irrupción de los medicamentos biosimilares en Estados Unidos, haciendo más accesible a la ciudadanía este tipo de fármacos y democratizando el acceso a terapias innovadoras.

Tras conocer la decisión adoptada por la Corte Suprema, Carol Lynch, directora mundial de productos biofarmacéuticos de Sandoz, aseguraba a través de un comunicado que “los biosimilares ofrecen un valor significativo a los pacientes, proveedores y contribuyentes, aumentando el número de opciones de tratamiento disponibles para los pacientes en muchas áreas terapéuticas a un coste reducido para el sistema de salud”. Por ello, considera que “la decisión unánime de los jueces sobre el aviso de mercadeo comercial ayudará a acelerar el acceso de los pacientes a tratamientos que mejoren su vida”. Además, la directora mundial de la compañía farmacéutica quiso agradecer la claridad proporcionada en lo que se denomina la danza de patentes, que ayudará a la industria biosimilares a avanzar”.

“Como compañía líder mundial en el mercado de biosimilares, es nuestra responsabilidad ayudar a eliminar las barreras que existen hoy en día para que los pacientes puedan acceder a medicamentos más asequibles”, agrega Lynch en el comunicado. Por último, la directiva de la compañía apunta que “los resultados de este caso de la Corte Suprema refuerzan que el trabajo que estamos haciendo cada día tiene significado para los pacientes y clientes y demuestra que estamos aquí para ayudar”.

### La odisea de Eli Lilly para usar reglamentación y noticias falsas para proteger patentes malas

*(Eli Lilly's odyssey to use a fake rule and fake news to protect bad patents)*

E. Richard Gold

Stat News, 16 de agosto de 2017

[https://www.statnews.com/2017/08/16/eli-lilly-canada-patents-zyprexa-strattera/?utm\\_source=STAT+Newsletters&utm\\_campaign=4e1e9a5757-Pharmalot&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_8cab1d7961-4e1e9a5757-149615549](https://www.statnews.com/2017/08/16/eli-lilly-canada-patents-zyprexa-strattera/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=4e1e9a5757-Pharmalot&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-4e1e9a5757-149615549)

Traducido y Editado por Salud y Fármacos

La compañía no se aseguró de que los documentos que presentó para obtener las patentes de dos medicamentos de grandes ventas, Zyprexa y Strattera, cumplieran con la ley canadiense, y decidió “culpar a Canadá” en lugar de asumir la responsabilidad por su error.

La compañía demandó al gobierno canadiense en virtud del Tratado de Libre Comercio de América del Norte por US\$500 millones. Perdió el caso, pero confundió tanto a todos que Eli

Lilly recientemente ganó un nuevo juicio ante la Corte Suprema de Canadá.

En esencia, la empresa combinó pronunciamientos, los malinterpretó y sacó fuera de contexto para inventar una regla legal inexistente que se llamó la doctrina de la promesa y después culpó a los jueces canadienses que la utilizaron por la pérdida de sus dos valiosas patentes. Después difundió noticias falsas de que Canadá poseía esta regla ficticia, que perjudicaba específicamente a los titulares de patentes farmacéuticas.

Un equipo de estudiantes de la Universidad McGill y yo revisamos una vasta colección de documentos disponibles públicamente –archivos de juicios y tribunales, testimonios, informes de expertos, decisiones, noticias de informes y cartas de políticos- para rastrear cómo Eli Lilly inventó la doctrina de la promesa y difundió “noticias falsas” sobre el asunto. También recopilamos y analizamos los resultados de todos los casos de patentes canadienses desde el año 2000 para investigar las afirmaciones de la compañía sobre la ley de patentes canadiense. Descubrimos que Eli Lilly, ya sea por error, malentendido o no, creó una norma legal que nunca antes había sido invocada por un tribunal. Peor aún, su afirmación de que esta norma legal había perjudicado a los titulares de patentes farmacéuticas no estaba respaldada, y sus métodos estadísticos eran, en el mejor de los casos, engañosos.

La historia comienza en 1991, cuando Eli Lilly solicitó una patente canadiense para su medicamento antipsicótico, Zyprexa. Cinco años después, solicitó una patente canadiense para su medicamento para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Strattera. En ambos casos, la compañía copió sus solicitudes de patentes de EE UU sin hacer los cambios necesarios para satisfacer las especificidades de la ley de patentes canadiense, quizás para ahorrar costos.

Las patentes son derechos otorgados por un gobierno para excluir a otros de fabricar, usar o vender una invención por un período de 20 años. Los gobiernos otorgan estos derechos para compensar a los inventores por los costos de desarrollo y venta de un producto. Al mismo tiempo, cada patente representa un obstáculo en una carrera de obstáculos que deben cubrir quienes deseen desarrollar y vender sus propios productos. La ley de patentes intenta equilibrar estos efectos contradictorios. Cada país logra este equilibrio a su manera, aunque hay muchas similitudes.

Un principio central de la ley de patentes es que no se puede patentar lo mismo dos veces; de lo contrario, las personas podrían continuar patentando la rueda. Debido a que los principios activos de Zyprexa como Strattera ya habían sido patentados, Eli Lilly no podía simplemente patentarlos nuevamente. Para evitar este problema, tenía que mostrar que había descubierto un uso previamente desconocido que demostrase las ventajas de cada medicamento.

Zyprexa pertenecía a un grupo de compuestos que ya habían sido patentados como útiles en el tratamiento de la ansiedad leve y de trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Teniendo eso en cuenta, Eli Lilly afirmó que Zyprexa se distinguía por mostrar una marcada superioridad y un mejor perfil de efectos secundarios que otros agentes antipsicóticos, y sus efectos eran



muy ventajosos. Strattera también había sido patentado previamente, como antidepresivo, por lo que la compañía afirmó que había descubierto que la droga también podría tratar el trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH).

En 2007 y 2008, la firma de genéricos canadiense Novopharm (posteriormente adquirida por Teva) y Eli Lilly comenzaron un litigio sobre las dos patentes. Novopharm argumentó que Eli Lilly simplemente no tenía una base para hacer sus reclamos de nuevos usos o ventajas de los medicamentos. Sin ellos, no había invenciones y, por lo tanto, no podía haber patentes.

Los expertos de Eli Lilly y Novopharm explicaron los medicamentos y las patentes a los jueces canadienses. En ambos casos, los jueces determinaron que Lilly no demostró su afirmación de que los dos medicamentos aportaban ventajas que se hubieran descubierto recientemente, y los expertos no concluirían que Eli Lilly tuviera una base lógica para hacer esas afirmaciones. Después de varias decisiones en juicios y apelaciones, la patente de Strattera finalmente fue descartada en 2011; la patente Zyprexa fue rechazada en 2013.

En lugar de aceptar que había apostado y perdido, Eli Lilly creó la regla legal ficticia que, después de varias formulaciones fallidas, se dio a conocer como la doctrina de la utilidad de la promesa o simplemente la doctrina de la promesa. Se basa libremente en el requisito, tanto en EE UU como en la legislación canadiense, de que una invención sea "útil" para obtener una patente.

Durante más de 60 años, los tribunales canadienses aplicaron el mismo conjunto de reglas para determinar si una invención es útil. Eli Lilly afirmó que los tribunales habían descartado estas reglas y las habían reemplazado por algo tan nuevo y radical que no se encontraba en ningún otro sistema de patentes. La empresa afirmó que los jueces canadienses se esforzaron por encontrar declaraciones sobre ventajas que eran imposibles de probar y luego anularon las patentes porque las firmas farmacéuticas no habían demostrado lo imposible.

Eli Lilly dijo que debería bastar con que un medicamento hiciera algo, aunque no hiciera lo que se decía en la solicitud de patente. No importa si ningún otro país concediera una patente por una función tan trivial.

**Una controversia legal entre empresas farmacéuticas define qué es lo que está mal con nuestro sistema de regulación de medicamentos** (*A legal spat between pharmaceutical companies defines what's wrong with our drug regulations*)

Michael Hiltzik

Los Angeles Times, 12 de septiembre de 2017

<http://www.latimes.com/business/hiltzik/la-fi-allergan-imprimis-20170912-story.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Las demandas judiciales contra la industria farmacéutica son tan comunes como los anuncios de televisión que promueven medicamentos milagrosos, sin que importen los horribles efectos secundarios relegados a una voz que es casi un suspiro que se dice apresuradamente al final del anuncio.

Por lo general, sin embargo, los demandantes en estos juicios acusan a los demandados de infracción de patente. (Por lo general, los demandados responden alegando que, en primer lugar, las patentes nunca debieron haber sido emitidas).

Entonces, ¿qué hacer con la demanda presentada la semana pasada por la gran compañía farmacéutica Allergan contra la empresa de preparaciones magistrales Imprimis de San Diego? Allergan no acusa a Imprimis de violar ninguna de sus patentes. Reconoce que, en la medida en que Imprimis pueda estar haciendo algo mal, la FDA supervisa sus acciones, y ya ha tomado varias medidas reguladoras contra la compañía.

En cambio, Allergan está tratando de cerrar una estrategia competitiva que con el tiempo podría costarle clientes y dinero. La compañía no cree que la FDA se esté moviendo lo suficientemente rápido, por lo que está tomando las cosas en sus propias manos. (Allergan presentó una segunda demanda casi idéntica contra dos compañías de la Florida que dice que se comportan como Imprimis).

"Nos ven como una seria amenaza competitiva", me dijo el CEO de Imprimis, Mark L. Baum. "Esta demanda existe porque estamos teniendo éxito". Allergan se negó a responder preguntas sobre el caso.

Baum puede tener razón, salvo que hay motivos para cuestionar si Imprimis está cumpliendo por completo con la ley. Baum no niega que su compañía esté comercializando medicamentos sin tener el permiso de comercialización de la FDA para hacerlo; solo dice que la aprobación de la FDA no es necesaria para sus formulaciones.

No todos están de acuerdo. "Si permitimos que las empresas hagan a gran escala lo que ellos hacen", dice Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de la organización de consumidores Public Citizen, "podríamos socavar el mercado de medicamentos aprobados por la FDA". Esa no sería una buena política pública".

El caso subraya la ridícula complejidad de las regulaciones farmacéuticas de EE UU, que están llenas de lagunas y agujeros que pueden ser explotadas rutinariamente por las farmacias de preparaciones magistrales, generalmente en desventaja de los pacientes estadounidenses. Hay pocas dudas de que Imprimis está explotando una de esas brechas reglamentarias para desarrollar su negocio. Pero no hay duda de que Allergan también lo ha hecho. Eso sin mencionar su fusión en 2014 con Actavis, que transformó a Allergan de ser una compañía farmacéutica de Irvine en una corporación irlandesa a través de una transacción de ahorro de impuestos conocida como "inversión". Actavis había sido una compañía de Nueva Jersey hasta emprender su propia inversión fusionándose con una empresa irlandesa en 2013.

La demanda de Allergan implica una exención en las regulaciones de medicamentos para las firmas farmacéuticas que elaboran formulas magistrales. Estas suelen ser pequeñas distribuidoras y fabricantes que pueden comercializar medicamentos en dos circunstancias. Una es cuando una formulación que incluye un medicamento genérico requiere una modificación menor para atender a un pequeño número de

pacientes: aquellos que no pueden tragar una píldora pero que pueden tomar un líquido, por ejemplo, o aquellos que son alérgicos a un determinado ingrediente inactivo. En esos casos, los médicos tienen que escribir recetas personalizadas para pacientes individuales, cubriendo el cambio.

Las firmas que elaboran formulas magistrales están autorizadas a fabricar y distribuir medicamentos a granel, en lugar de individualmente, solo cuando la FDA declara que hay escasez o que hay que responder a una necesidad clínica determinada.

Allergan sostiene que Imprimis está exprimiendo estas exenciones para enriquecerse hasta reventar. "Imprimis simplemente está creando, patentando, comercializando y vendiendo medicamentos nuevos estandarizados, fabricados en masa y que no están aprobados", acusa Allergan, "bajo la falsa apariencia de 'preparación magistral'".

El mercado principal de Imprimis son los medicamentos oftálmicos para tratar el glaucoma y la degeneración macular. Baum dice que ha reducido las variaciones personalizadas de sus medicamentos a tres o cuatro fórmulas que pueden satisfacer las necesidades personalizadas de millones de pacientes. Para eso, dice, "no necesitamos pasar por la FDA".

Allergan dice su principal preocupación son los médicos y pacientes. Imprimis "pone a los pacientes en riesgo al exponerlos a medicamentos y combinaciones de medicamentos que no han demostrado ser seguros o eficaces", dice en su demanda. Pero hay algo más que eso. Imprimis está a punto de sacar un fármaco dirigido al mercado para el alivio del ojo seco que podría ser un competidor directo del medicamento de grandes ventas de Allergan, Restasis, un colirio que precisa receta para tratar la sequedad de los ojos. Con ventas mundiales de US\$1.500 millones el año pasado, Restasis es el producto más popular de Allergan junto a Botox, que tuvo ventas por valor de US\$2.800 millones.

De hecho, la demanda afirma que Imprimis está compitiendo deslealmente con Allergan al eludir a la FDA, y parece evidente que su principal preocupación es la competencia con Restasis.

Tampoco sería esta la única estrategia que Allergan ha utilizado para proteger la exclusividad de ventas de Restasis, que termina cuando expira su patente en el 2024. Al día siguiente de presentar la demanda contra Imprimis, Allergan anunció que había transferido la patente Restasis a la pequeña tribu india St. Regis Mohawk del norte de Nueva York, que inmediatamente transfirió la licencia para producir el medicamento a Allergan.

Según el acuerdo, la tribu recibirá hasta US\$15 millones al año en regalías, mientras que Allergan retendrá el resto de esos US\$1.500 millones en ingresos. Más importante aún, como entidad con inmunidad soberana, la tribu puede utilizar la patente para parar los desafíos a la patente de Restasis que ha presentado la compañía farmacéutica Mylan con otras dos empresas, pero no otro desafío separado interpuesto por la oficina de patentes de EE. UU. Es la primera maniobra de este tipo que hace la industria farmacéutica, dicen los expertos, aunque no parece ser ilegal.

Imprimis no ha respondido formalmente al juicio de Allergan, pero las dos compañías han estado intercambiando acusaciones por acciones cuestionables. Allergan en su demanda enumera las amonestaciones recientes de la FDA contra Imprimis, incluyendo advertencias por condiciones insalubres en dos de sus instalaciones de fabricación. (Imprimis dice que no poseía una de las instalaciones cuando se descubrieron las fallas y que las otras deficiencias se resolvieron a satisfacción de la FDA). La FDA también investigó dos percances, incluyendo uno que acabó con la muerte de un paciente, que involucró un producto de Imprimis; la compañía dice que los médicos administraron incorrectamente el producto.

Imprimis, por su parte, ha excarbadado, entre otras cosas, las maniobras de inversión de impuesto de Allergan; una acusación de la Comisión Federal de Comercio contra Allergan y una ex filial que entraron en un contrato de "pago por demora" para evitar la competencia de una empresa de genéricos contra un medicamento de marca (el caso está pendiente); y la acrobacia legal con la tribu Mohaw.

"Las acciones ilegales, abusivas y anticompetitivas de Allergan destinadas a mantener sus precios obscenamente altos de los medicamentos", dijo Baum en un comunicado de prensa, "revelan sus verdaderos valores socialmente inconscientes".

**Pfizer apela una multa grande impuesta por los reguladores del Reino Unido por una subida de precio de 2.600%** (*Pfizer appeals record fine from U.K. regulator tied to 2,600% drug price hike*)

Eric Palmer

*FiercePharma*, 15 de febrero de 2017

[http://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-appeals-record-fine-from-u-k-regulator-tied-to-2-600-drug-price-hike?utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal&mrkid=773439&mtok=eyJpIjoiTjJObU9EVTRZMkU0TjJNMyIsInQiOiJrSmhm a0k2YkdGS21yZXZaT2VOZDhIajBJdVILVU04Vm1LRGd1Tyt zOEd4OVBPbnc2ODB0dENseDE5Y0lhWUIUM1JHNnVsN3M 3N3lhY2tZSDg4REl0eFBSRFE1O3NSemg4b2VhVTB2NjF4Tn psZWZrY2IyOm9MWIJvTHArWVVDcyJ9](http://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-appeals-record-fine-from-u-k-regulator-tied-to-2-600-drug-price-hike?utm_medium=nl&utm_source=internal&mrkid=773439&mtok=eyJpIjoiTjJObU9EVTRZMkU0TjJNMyIsInQiOiJrSmhm a0k2YkdGS21yZXZaT2VOZDhIajBJdVILVU04Vm1LRGd1Tyt zOEd4OVBPbnc2ODB0dENseDE5Y0lhWUIUM1JHNnVsN3M 3N3lhY2tZSDg4REl0eFBSRFE1O3NSemg4b2VhVTB2NjF4Tn psZWZrY2IyOm9MWIJvTHArWVVDcyJ9)

Traducido por Salud y Fármacos

Pfizer está apelando la multa récord de US\$108 millones impuesta por un regulador del Reino Unido que acusó a Pfizer de haber orquestrado un enorme aumento de precios de un medicamento más antiguo para la epilepsia.

Pfizer perdió poco tiempo en desafiar la multa récord de £85 millones que le impuso un vigilante de costos del Reino Unido por un esquema de suministro que resultó en un aumento del precio de un medicamento para la epilepsia que se utiliza en el Sistema Nacional de Salud de un 2.600%. En una apelación, la farmacéutica afirma que el regulador de la competencia ignoró las realidades del mercado al multar a Pfizer.

La Autoridad de Competencia y Mercados (CMA) del gobierno reveló la apelación de la multa de US\$108 millones en un resumen en su página web. Flynn Pharma, el distribuidor mayorista que también recibió una multa de £5,2 millones, ha presentado una apelación por separado.

Ambas compañías desafiaron los hallazgos de la CMA que afirma que son los participantes "dominantes" en el mercado del medicamento. Afirmaron que la CMA ignoró realidad del mercado al decir que el precio que Flynn pagó a Pfizer por el medicamento y que luego cobró al NHS era excesivo. Dijo que la CMA ni siquiera tuvo en cuenta que el precio que Flynn cobraba era menor que el que el NHS pagó por una versión comparable del medicamento de otro proveedor.

Pfizer dijo que su "conducta era completamente inobjetable" y que al establecer su precio de oferta tuvo en cuenta el potencial de ingresos (o el valor económico) del medicamento para Flynn.

Ambas compañías solicitaron la anulación de la decisión y la anulación de las multas, o al menos una rebaja. Pfizer también dice que quiere que la agencia pague los costos de la apelación.

En un comunicado enviado hoy por correo electrónico, Pfizer dijo que, si bien no está de acuerdo con los hallazgos del regulador, "Pfizer puede confirmar que ha reducido el precio al que suministra las cápsulas de fenitoína sódica a Flynn Pharma Ltd según le ordenaron. El nuevo precio es el más bajo sugerido por la decisión de la CMA".

Al emitir las multas en diciembre, el regulador acusó a Pfizer de eludir los controles de precios del Reino Unido en 2012 mediante la transferencia de la licencia del medicamento no rentable a Flynn, que se comercializaba con la marca Epanutin; Flynn le quitó la marca y lo vendió como fenitoína sódica al NHS a un precio mucho más alto. La CMA dijo que Flynn subió el precio a £67,50 por paquete cuando Pfizer se lo vendía al NHS por £2,83.

Pero el regulador afirma que Pfizer se benefició ampliamente, porque en virtud de un acuerdo de suministro con Flynn, la farmacéutica de EE UU siguió fabricando el medicamento. Los precios que Flynn pagó a Pfizer fueron "significativamente más altos" que los que Pfizer cobraba al NHS, dijo: hasta un 1.600% más.

Philip Marsden, quien encabezó la investigación para CMA, dijo en el momento de la multa que las compañías "explotaron deliberadamente" el mecanismo de quitar la marca para aumentar el precio del medicamento,

Pfizer dijo en ese momento que su acuerdo con Flynn era una oportunidad para "asegurar el suministro continuo" de un

medicamento importante que había tenido que vender perdiendo dinero. Afirmaba que el precio que Flynn cobraba al NHS era en realidad entre un 25% y 40% más barato que el precio de un medicamento equivalente de otro proveedor.

También dijo que apelaría, en parte, para buscar claridad sobre "cuestiones políticas y temas legales" sobre los roles respectivos del Departamento de Salud y la CMA en la regulación de los precios de los medicamentos en el Reino Unido.

La pelea también resalta las diferencias entre el Reino Unido y EE UU en la forma en que pueden manejar la cuestión de las grandes alzas de precios de los medicamentos, genéricos o de marca. El Reino Unido tiene un mercado regulado, por lo que no solo negocia los precios, sino que también puede tomar medidas para penalizar a las empresas que creen que han elevado los precios desmesuradamente.

EE UU no tiene poco control gubernamental sobre los precios y depende de que los establezcan los mercados, en la mayoría de los casos paga los precios más altos de los medicamentos del mundo. Más recientemente, cuando el público ha cuestionado los enormes incrementos de precios, incluso para los medicamentos genéricos más antiguos, los políticos han utilizado el púlpito intimidatorio para cuestionar a los fabricantes de medicamentos sobre los grandes incrementos de precios y presionarlos para que reduzcan los costos.

Esta semana, el senador Bernie Sanders y el representante Elijah Cummings exigieron respuestas sobre el precio de US\$89.000 que Marathon Pharma puso a un esteroide antiguo cuando la FDA lo aprobó y le dio una designación huérfana para la distrofia muscular de Duchenne. El medicamento, que nunca se ha comercializado en EE UU, se vende en Reino Unido a un precio de unos US\$1,000 por tratamiento/año, señalaron Sanders y Cummings.

Después de que los dos políticos criticaran públicamente a la compañía, Marathon dijo esta semana que estaba deteniendo el lanzamiento del medicamento para poder reunirse con los líderes comunitarios de Duchenne y explicar nuestros planes de comercialización, revisar sus preocupaciones, discutir todas las opciones y avanzar con su comercialización teniendo en cuenta el plan de acción resultante

## Ensayos Clínicos

### Investigaciones

#### ¿Puede ser realmente cierto que el 50% de la investigación sea inédita?

(Can it really be true that 50% of research is unpublished?)

P. Glasziou y I. Chalmers

*The British Medical Journal Opinion*, 5 de junio de 2017

<http://blogs.bmj.com/bmj/2017/06/05/paul-glasziou-and-iain-chalmers-can-it-really-be-true-that-50-of-research-is-unpublished/>

Traducido por Salud y Fármacos

Cualquiera que sea la tasa precisa de no publicación, es un desperdicio importante de los casi US\$180.000 millones que anualmente se invierten en investigación médica y de la salud a nivel mundial.

Si el 50% del correo que enviamos no llegara, la protesta sería considerable. Las estimaciones actuales son de que alrededor de la mitad de la investigación permanece inédita, pero hay poca protesta. Tal vez eso es porque los resultados de los proyectos de investigación no se dirigen a una persona específica, quién se daría cuenta de que no le ha llegado, o tal vez algunos piensan que la situación no es tan crítica como se deduce de la estimación del 50% (<http://www.statsguy.co.uk/zombie-statistics-on-half-of-all-clinical-trials-unpublished/>).

Las tasas de publicación que mejor se han documentado son las de los ensayos clínicos, en particular durante los últimos 20 años, desde que se generalizó el registro de los ensayos. Los estimados de no publicación que se hicieron durante los años 1980 y 1990 se calcularon a partir de estudios retrospectivos de cohortes de las propuestas de ensayos que se presentan a los comités de ética, y de registros de ensayos clínicos especializados. En este siglo, sin embargo, los registros obligatorios de los ensayos permiten investigar cohortes mucho más grandes de ensayos.

¿Sigue la estimación del 50% siendo cierta, después del aumento de las expectativas de inscripción y disseminación de resultados? Dado que los ensayos constituyen sólo una pequeña proporción (2-3%) de los estudios biomédicos, ¿La cifra del 50% es cierta para otros tipos de investigación?

El principal obstáculo para responder a estas preguntas es identificar todas las investigaciones que no han sido publicadas – estudiar “el lado oscuro de la luna”. Se han utilizado al menos tres métodos para estimar la proporción de los estudios no publicados, utilizando como denominador las cohortes de todos los estudios: (i) Los estudios que han pasado por comités de ética específicos, (ii) los estudios presentados en congresos específicos, o (iii) los estudios pre-registrados en los registros. Ninguno de estos métodos abarca todos los estudios- no todos los estudios requieren aprobación ética, no todos se presentan en conferencias, y pocos tienen que registrarse. En resumen, todos los métodos tienden a subestimar la tasa de no publicación.

Una revisión reciente realizada por Schmucker et al. de 17 cohortes de estudios aprobados por los Comités de Ética de Investigación (CEIs) [1] encontró que, como promedio, el 46% fueron publicados; y entre los análisis de 22 estudios incluidos en el registro de ensayos, se encontró que, como promedio, el 54% fueron publicados. En resumen, poco menos de la mitad de los

estudios (ya fueran ensayos o no) aprobados por los comités de ética habían sido publicados, y un poco más de la mitad de los ensayos pre-registrados habían sido publicados.

Algunos de los estudios revisados por Schmucker et al, eran bastante antiguos, por lo que cabe preguntarse si esos estimados siguen siendo válidos. Pues bien, el estudio reciente más relevante de Chen et al [2] encontró resultados similares: de los 4.347 ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov, 2458 (57%) habían sido publicados y 2892 (67%) se habían publicado o se había informado sobre los resultados sin publicarlos en una revista. Vale la pena resaltar que el 10% fueron reportados, pero no publicados en una revista. Chen et al encontraron que el 27% informaban de resultados en ClinicalTrials.gov, que incluye campos y apoyos para proveer este tipo de información (y es una exigencia para los ensayos realizados en EE UU). Así que la mala noticia es que la tasa de publicación no ha cambiado, pero la buena noticia es que un 10% adicional están disponibles en los registros de ensayos. PLC TrialsTracker quiere automatizar el control de las tasas de publicación y proporciona un desglose según patrocinador. Su análisis actual de 29.377 ensayos elegibles encontró una tasa de publicación 55% (es decir, el 45% no se publican).

Tal vez ¿los estudios que no se publican son estudios pequeños o no muy bien hechos? El mejor análisis de esa posibilidad encontró que las tasas variaron poco por país, por tamaño del ensayo, o por tipo de ensayo [3]. Por desgracia, el factor que mejor predice si va a ser publicado es si los resultados del estudio son "positivos" o "negativos", lo que significa que esa mitad de los estudios que podemos acceder son una muestra sesgada. Es decir que confluyen las dos cosas, desperdicio y distorsión.

Sobre los estudios pre-clínicos y los estudios en animales sabemos mucho menos, porque es difícil encontrar registros y porque no todos son aprobados por comités de ética. Investigadores que utilizan animales que contestaron una encuesta [4] dijeron que pensaban que el 50% no se publicaban, pero hay muy poca evidencia directa.

Tanto si la tasa exacta de no publicación es 30%, 40%, o 50%, representa un derroche importante de los casi US\$180.000 millones anuales que se invierten globalmente en investigación en salud y ciencias médicas. Al no publicarse, los investigadores no pueden replicar o aprender de los resultados de otros, especialmente de los fracasos, que tienen menos probabilidad de ser publicados. Los financiadores que toman decisiones sobre nuevas investigaciones no pueden tomar decisiones en base a las investigaciones previas. Los que intentar hacer resúmenes de toda la investigación existente para responder a una pregunta

solo pueden acceder a una sub-muestra sesgada de lo que se ha hecho.

Aunque se ha avanzado un poco en reducir el sesgo de la no publicación de las investigaciones, todavía hay mucho que hacer para asegurar que todos los ensayos se registran y que se dan a conocer sus resultados, y hay que ampliar estos principios a todos los estudios. Un pre-requisito para alcanzar este objetivo es entender mejor las causas y las soluciones a la no publicación.

P. S. A pesar de que el desperdicio evitable en la investigación médica es considerable, por la no publicación y otras causas, la inversión en investigación biomédica es rentable y responde a los intereses del público. Trabajar para reducir el desperdicio y mejorar el retorno de la inversión es importante, sin embargo, no debe utilizarse para reducir el apoyo a la investigación médica, como propuso recientemente el presidente de Estados Unidos Donald Trump, y fue apropiadamente rechazado por el Congreso.

Paul Glasziou es profesor de medicina basada en la evidencia en la Universidad de Bond y médico de medicina general a tiempo parcial.

Conflicto de intereses Ninguno declarado.

Entre 1978 y 2003 Iain Chalmers ayudó a establecer la Unidad Nacional de Epidemiología Perinatal y la Colaboración Cochrane. Desde 2003 ha coordinado la contribución de la Iniciativa James Lind al desarrollo de la James Lind Alliance, la Biblioteca James Lind, Testing Treatments interactive, y REWARD.

Conflicto de intereses: IC declaró que no tenía conflictos de intereses, solo el salario de INDH que le exige promover la investigación para un mejor cuidado de la salud.

#### Referencias

- Schmucker C1, Schell LK1, Portalupi S1, et Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. PLoS One. 2014 Dec 23;9(12):e114023.
- Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. BMJ. 2016 Feb 17;352:i637.
- Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. PLoS Med. 2009 Sep;6(9):e1000144.
- ter Riet G, Korevaar DA, Leenaars M, Sterk PJ, Van Noorden CJF, Bouter LM, et al. (2012) Publication Bias in Laboratory Animal Research: A Survey on Magnitude, Drivers, Consequences and Potential Solutions. PLoS ONE 7(9): e43404.

### La no-adherencia: influencia directa en la duración y costo del ensayo clínico

(Non-adherence: A direct influence on clinical trial duration and cost)

M. Alsumidaie

Applied Clinical Trials, 24 de abril de 2017

<http://www.appliedclinicaltrials.com/non-adherence-direct-influence-clinical-trial-duration-and-cost>

Traducido por Salud y Fármacos

Entre las empresas biofarmacéuticas, las organizaciones que se dedican al desarrollo siempre se han preocupado por la larga duración y los costos de los ensayos clínicos, que siguen siendo caros y su duración continúa alargándose [1]. Aunque las iniciativas nuevas que tienen como objetivo mejorar la eficiencia de los estudios y la calidad de los datos (por ejemplo, RBM, diseño de ensayos adaptativos y nuevos pilotos) prometen reducir la duración del ensayo y su impacto en los costos, la industria biofarmacéutica está pasando por alto un elemento crítico que afecta los plazos del estudio: la no adherencia del paciente. En este artículo, comentamos sobre los costos de los ensayos clínicos, explicamos el impacto de la no adherencia en la duración del estudio, y propondremos un modelo para calcular el costo de la no adherencia.

#### Costos de los ensayos clínicos

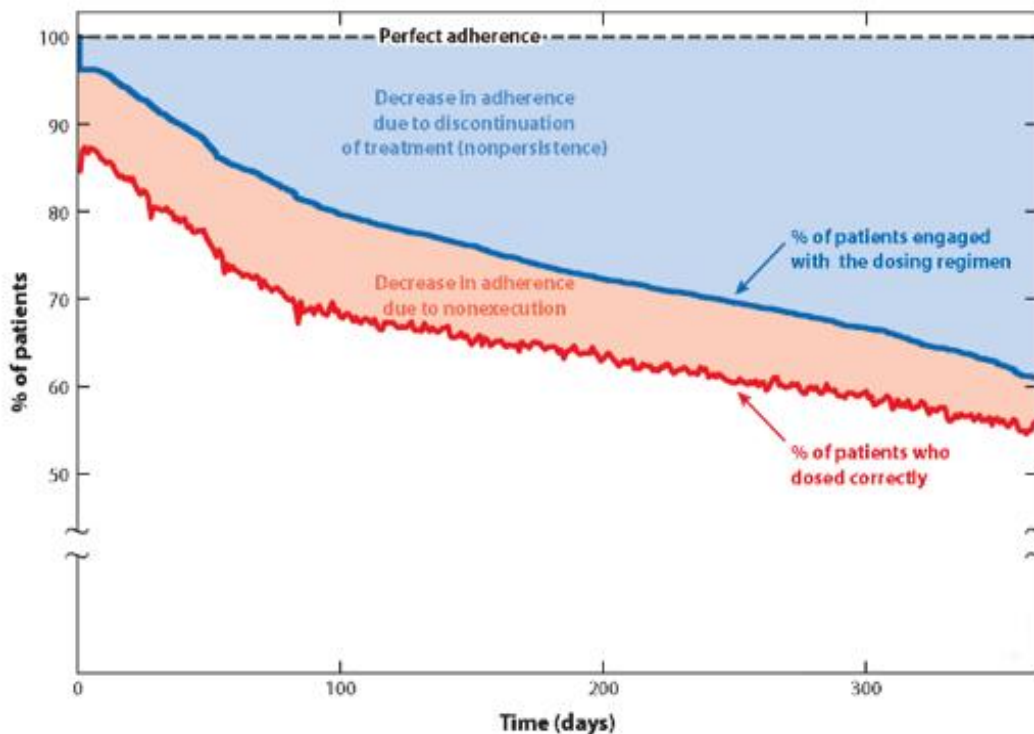
Hay varias actividades que contribuyen a los presupuestos de los ensayos clínicos; desde la perspectiva general, estos costos

incluyen costos por paciente (por ejemplo, gastos de reclutamiento y retención de pacientes), los costos vinculados al centro de investigación (como los honorarios de los investigadores, el personal del centro / los gastos administrativos, los honorarios del comité de ética, los honorarios del procedimiento) y los honorarios ligados al estudio (por ejemplo, los honorarios para la recolección de datos, el monitoreo, los salarios del personal del organismo patrocinador involucrado en el estudio y/o de la CRO, honorarios por enmiendas de protocolo y costos de proveedores) [2]. Sin embargo, aparte de que los atrasos en el cronograma del estudio aumentan inesperadamente los presupuestos del estudio, también disminuyen los ingresos por las ventas del nuevo producto, que en el caso de productos estratégicos (o nicho) pueden representar US\$600.000 al día, y hasta US\$8 millones diarios si se trata de productos médicos de gran éxito [3].

Cuatro 1. Costo medio estimado de inscribir pacientes para todas las indicaciones terapéuticas según fases del estudio

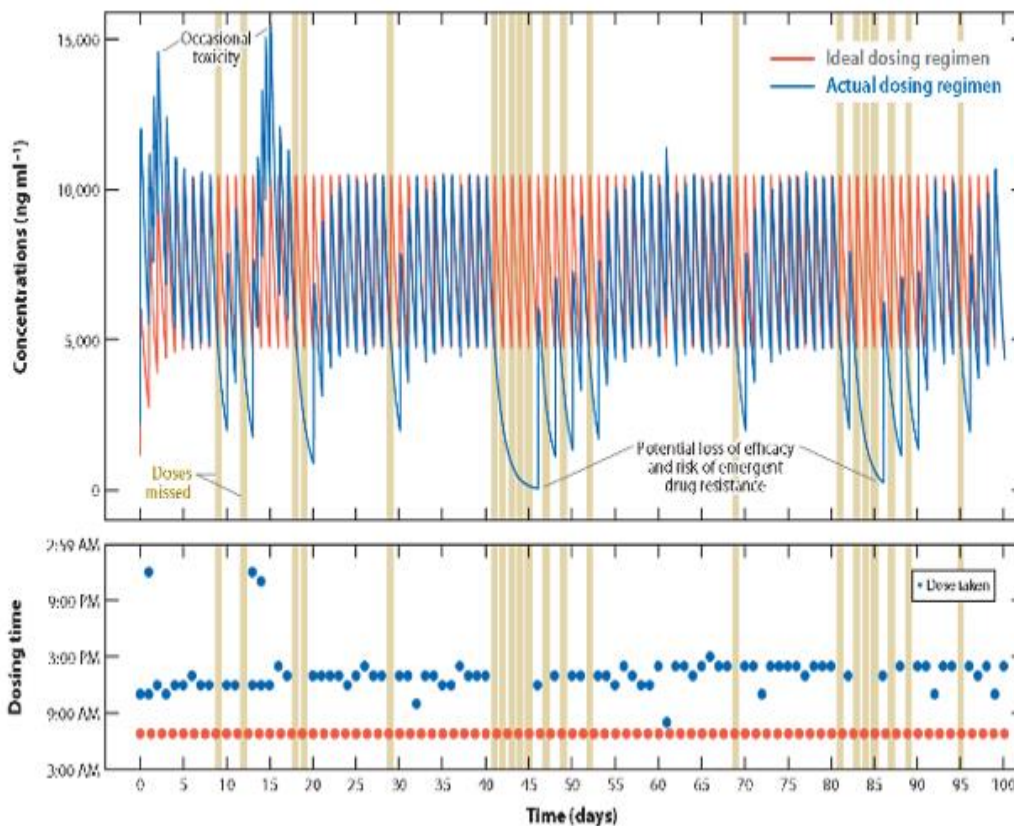
Fase del ensayo	Costo de inscribir a un paciente [4]	Costo medio por ensayo en 2014 [4,5]	Número medio de pacientes por ensayo en 2014 [4]
Fase I	15.700	1,177.500	75
Fase II	19.300	3,917.900	203
Fase III	26.000	21,528.000	828
Fase IV	26.000	10,972.000	422

Figura 1. No adherencia al producto experimental en los ensayos clínicos [7]



\*16.907 pacientes participando en 95 ensayos con una duración entre 30 y 1.400 días

Figura 2. Impacto de la no adherencia [7]



**Prevalencia de no adherencia al estudio**

Sería ideal si todos los pacientes siguieran las indicaciones de cómo deben consumir los productos médicos en investigación

(PIM) y el protocolo del estudio, sin embargo, muchos pacientes no lo hacen. La Figura 1 ilustra que aproximadamente 40% de los pacientes dejan de consumir los productos en investigación

de la forma indicada después de 150 días en un ensayo clínico, y la Figura 2 demuestra que la no adherencia no sólo provoca episodios temporales de toxicidad (por consumir dosis dobles) y falta de eficacia (omisión de dosis), sino que introduce variabilidad en los datos.

El aumento en la variabilidad de los datos provoca que los equipos responsables del estudio tengan que inscribir a más pacientes para lograr los resultados estadísticos establecidos. Es importante enfatizar que los incrementos lineales en la no adherencia tienen un impacto exponencial en el número de pacientes necesarios para obtener el mismo resultado estadístico. Es decir, una tasa de no adherencia de 20% -30% requiere un aumento del tamaño de la muestra del estudio del 50%, para mantener un poder estadístico equivalente; cuando la no adherencia alcanza el 50%, el tamaño de la muestra debe

augmentar en un 200% para mantener un poder estadístico equivalente [6]. Sin embargo, la discusión sobre el tema entre los profesionales de la industria sugiere que los científicos que diseñan el estudio no tienen en cuenta la posibilidad de no adherencia del paciente.

### Impacto en los costos de la no adherencia al ensayo clínico

Hemos demostrado previamente que la falta de adherencia del paciente en los ensayos clínicos lleva a inscribir más pacientes para lograr los mismos resultados estadísticos, atrasa la finalización del ensayo y, posteriormente, eleva los costos de operación. En esta sección, estimaremos el costo de la no adherencia y el costo de oportunidad de reducir la no adherencia.

El Cuadro 2 modela los costos operacionales asociados con la no adherencia al producto experimental en los ensayos clínicos.

**Cuadro 2. Costo estimado de la no adherencia al producto en investigación, costo-oportunidad de reducir la no adherencia**

Fase el ensayo	Media esperada en el número de pacientes adicionales para mantener el poder estadístico con 40% de no adherencia	Con el 39%	Capital desperdiciado por el costo de inscribir pacientes adicionales con una no adherencia del 40% (US\$)	Con el 39%	Ahorros medios por 1% de mejora en la tasa de adherencia
Fase I	42	41	(655.475)	(636.439)	19.036
Fase II	113	110	(2,171.250)	(2,120.346)	50.904
Fase III	460	447	(11,960.000)	(11,624.275)	335.725
Fase IV	234	228	(6,093.750)	(5,926.700)	167.050

Fuente de información para este análisis de los ensayos clínicos agregados y los datos de promedio de pacientes:

([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) a través de [www.karmadata.com](http://www.karmadata.com))

- 1.273 ensayos y los pacientes correspondientes que fueron categorizados como N / A según fase fueron reasignados en base al patrón de asignación de los ensayos existentes.
- El impacto de la no-adherencia a la medicación basado en tasas de no adherencia de 30% y 50% requieren aumentos de 50% y 200% respectivamente en el tamaño de la muestra.
- No incluye los costos del producto en investigación; sólo se incluyen los costos de administración e inscripción en el proyecto.
- Por costo del paciente: <http://www.prnewswire.com/news-releases/phase-3-clinical-trial-costs-exceed-26000-per-patient-56447427.html>
- Smith DL. No adherencia del paciente durante los ensayos clínicos: ¿Podría haber un vínculo con la seguridad del paciente después de la comercialización? (Patient Non-adherence in Clinical Trials: Could There Be a Link to Post Marketing Patient Safety?), Drug Information Journal, 46 (I) 27-34, 2012.

El Cuadro 2 indica que, en promedio, en todas las indicaciones terapéuticas, un ensayo de Fase III necesita inscribir a 460 pacientes adicionales (total de 828 pacientes) (Cuadro 1) para mantener un poder estadístico equivalente, asumiendo una tasa de no adherencia constante del 40%. El costo operacional para inscribir a 460 pacientes se calcula en US\$12 millones. Al reducir la no adherencia en un 1% (al 39%), los patrocinadores necesitan inscribir a 13 pacientes menos para mantener un poder estadístico equivalente, resultando en ahorros de aproximadamente US\$336.000 y, naturalmente, se minimiza el atraso en finalizar el ensayo.

### Abordar la no adherencia

El análisis anterior muestra sólo un caso de no adherencia al estudio (no adherencia IMP), que tiene un impacto directo en la variabilidad de los datos y los resultados estadísticos. Cuando se combina con otras formas de no adherencia en los ensayos clínicos (es decir, abandono del sujeto, no completar cuestionarios de ePRO, ausencia de visitas de estudio y no seguir los procedimientos del estudio, etc.), la prolongación del estudio es inminente.

La cuestión de la no adherencia se puede abordar fácilmente con tecnologías novedosas. Por ejemplo, la Inteligencia Artificial (AI) ha avanzado hasta el punto de poderse convertir en compañero digital de los pacientes, les puede servir de guía a lo largo del ensayo clínico. Además, los nuevos modelos de diseño del estudio centrados en el paciente ahora están introduciendo maneras innovadoras de recopilar datos clínicos a través de Electronic Device Reported Outcomes (eDROs, por sus siglas en inglés), o que recopilan directamente de los pacientes a través de tecnología que lleva el paciente (wearables) y mHealth.

En el futuro, es probable que las tecnologías avanzadas y el diseño del estudio centrándose en el paciente no sólo haga que los estudios sean más convenientes y accesibles para los pacientes, sino que también mejore el cumplimiento de los pacientes con los procedimientos del estudio y el consumo del medicamento, generando mejor calidad de datos, acortando la duración del tratamiento y minimizando el impacto en los costos.

Moe Alsumidaie, MBA, MSF es Jefe de Ciencias de la Información en el Anexo Clínico, y miembro del Consejo

Editorial Asesor y colaborador habitual de *Applied Clinical Trials*.

## Referencias

1. <http://www.appliedclinicaltrials.com/why-are-cancer-clinical-trials-increasing-duration>
2. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States, Aylin Sertkaya, Hui-Hsing Wong, Amber Jessup, Trinidad Beleche, Vol 13, Clinical Trials, Issue 2, pp. 117 – 126, First published date: February-08-2016
3. <http://www.prnewswire.com/news-releases/clinical-trial-delays-cost-pharmaceutical-companies-55044607.html>
4. Source of information used in this analysis for aggregated clinical trials and patient average data: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) via [www.karmadata.com](http://www.karmadata.com)
5. Per patient costs, [www.clinicaltrialbenchmarking.com:http://www.prnewswire.com/news-releases/phase-3-clinical-trial-costs-exceed-26000-per-patient-56447427.html](http://www.clinicaltrialbenchmarking.com:http://www.prnewswire.com/news-releases/phase-3-clinical-trial-costs-exceed-26000-per-patient-56447427.html)
6. Smith, Dorothy PharmD, Patient Nonadherence in Clinical Trials: Could There Be a Link to Post Marketing Patient Safety?, Consumer Health Information Corporation, October 2011
7. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Blaschke TF<sup>1</sup>, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J., *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012
8. <http://medcitynews.com/2017/04/study-medication-adherence-ai-supported-selfies-highlights-potential-clinical-trials/>

## Globalización y Ensayos Clínicos

**No solo se trata del ensayo sospechoso de una vacuna contra el herpes: la mayoría de los medicamentos experimentales se testan en el extranjero, aumentando la preocupación por la integridad de los datos** (*It's not just one suspect herpes vaccine trial: Most experimental drugs are tested offshore — raising concerns about data*)

Rebecca Robbins

*Statnews*, 8 de septiembre de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

El ensayo clínico de una vacuna contra el herpes incumplió casi todas las normas: pacientes estadounidenses fueron trasladados en avión a la isla caribeña de St. Kitts para recibir inyecciones experimentales. Las autoridades locales no dieron permiso. Tampoco lo hizo la FDA. Tampoco intervino un panel de seguridad.

Es por eso que este ensayo, gestionado por una compañía de reciente creación (startup), financiada por el inversionista multimillonario Peter Thiel, generó alarma y censura al ser denunciado por Kaiser Health la semana pasada.

Pero en algunos aspectos, el ensayo de la vacuna contra el herpes no es tan inusual. Casi todos los fabricantes de medicamentos que quieren comercializar sus medicamentos en EE UU dependen, en parte, de localidades y poblaciones extranjeras para testar sus productos. Este es el resultado de una estrategia que la industria ha adoptado en las últimas décadas para tratar de reducir los costos y acelerar el reclutamiento de pacientes. De hecho, un análisis de STAT encontró que el 90% de los medicamentos aprobados este año se testaron, al menos parcialmente, fuera de EE UU y Canadá.

La globalización de los ensayos clínicos ha aportado nuevos tratamientos a poblaciones históricamente desatendidas y ha generado datos más representativos de la diversidad mundial. Pero el cambio ha causado otros efectos: las empresas, los investigadores y los reguladores tienen que enfrentarse cada vez con mayor frecuencia a diferencias culturales –y lo más grave, a diferencias en los estándares éticos y científicos- que a veces surgen cuando los ensayos se llevan a cabo en países sin una sólida tradición de investigación clínica.

Y esos fallos pueden tener graves consecuencias en los datos que se utilizan para respaldar la toma de decisiones médicas.

El Dr. John Ioannidis, profesor de Stanford que estudia la calidad científica, en 2013 escribió un artículo analizando casi 1.300 ensayos clínicos publicados en la literatura científica. En promedio, los realizados en países en desarrollo informaron efectos de tratamiento más favorables que los realizados en países de elevados ingresos.

Los investigadores clínicos que han realizado y evaluado ensayos clínicos realizados en el extranjero dicen que los problemas pueden ir desde errores al traducir las historias clínicas (que podrían repercutir en la información sobre eventos adversos) a diferentes estándares de atención en las clínicas extranjeras (que podrían afectar el impacto en los pacientes) a errores que cometen los investigadores mal entrenados y con poca supervisión. También ha habido casos de fraude intencionado.

Como resultado, los medicamentos testados principalmente en pacientes en países en desarrollo podrían parecer más efectivos, o tal vez incluso más seguros, de lo que realmente son.

"Creo que podríamos tener problemas", dijo Ioannidis. "Lo peor es que no es fácil decir qué ensayo está mal hecho y qué ensayo se realizó perfectamente. Simplemente hay un mar de dudas".

STAT analizó los registros de la FDA sobre las primeras 29 aprobaciones de medicamentos nuevos de este año. (La agencia aprobó dos medicamentos nuevos más a fines de agosto, pero todavía tiene que divulgar la información detallada sobre sus ensayos clínicos pivotaes). Los resultados son:

- El 86% de las aprobaciones fueron respaldadas en parte por datos de ensayos realizados fuera de EE UU y Canadá.
- Un nuevo medicamento para la esclerosis lateral amiotrófica, también conocido como enfermedad de Lou Gehrig, fue aprobado en EE UU utilizando exclusivamente datos de ensayos clínicos realizados en Japón.
- En los 11 casos en que se contaba con un desglose detallado de los datos, un 58% de los pacientes se inscribieron fuera de los EE UU
- Los ensayos se realizaron en más de 18 países fuera de EE UU, desde Rusia hasta Sudáfrica, Nueva Zelanda e Italia. (En



algunos casos no se citaron los nombres de algunos países en donde se realizaron ensayos clínicos).

Durante la última década ha habido múltiples ejemplos de fármacos experimentales que generaron resultados impresionantes en los países en desarrollo, pero fracasaron al testarse en mercados más maduros.

La startup de California Medivation, por ejemplo, pensó que tenía un buen producto cuando según algunos su compuesto para la enfermedad de Alzheimer, llamado Dimebon, produjo los mejores resultados que jamás se hubieran documentado en un estudio de etapa intermedia realizado en Rusia. Pero esa promesa colapsó cuando, en 2010, Dimebon falló desastrosamente en un estudio de última etapa realizado en los Estados Unidos, Europa y América del Sur.

Luego estuvo Targacept, una pequeña compañía de Carolina del Norte que generó resultados deslumbrantes para un antidepresivo experimental en un estudio de etapa intermedia realizado en India, pero esa promesa se desvaneció cuando, en 2011, el fármaco fracasó en un estudio de última etapa realizado en Europa.

Y los problemas van más allá de los estudios patrocinados por la industria

Este año, los datos de un ensayo global financiado por los Institutos Nacionales de Salud que testaba un diurético en pacientes con un tipo de insuficiencia cardíaca parece que fueron sesgados por la mala conducta de los investigadores de algunos sitios en Rusia y Georgia.

La FDA es consciente de estas preocupaciones: al comienzo de la administración Obama, el organismo de vigilancia del Departamento de Salud y Servicios Humanos instó a la agencia a reforzar la supervisión de los ensayos clínicos realizados en el extranjero aumentando el número de inspecciones fuera de EE UU y trabajando más estrechamente con los reguladores locales.

No está claro cuánto ha cambiado desde entonces. La FDA rechazó la solicitud de entrevista de STAT para hablar sobre cómo la agencia está lidiando con estos problemas.

"A menudo, la FDA ha sido más reactiva que proactiva", dijo Ken Getz, que investiga ensayos clínicos en el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos, que recibe financiación de compañías farmacéuticas y biotecnológicas y de organizaciones de investigación por contrato.

Mientras tanto, los fabricantes de medicamentos dicen que trabajan arduamente para llevar a cabo los ensayos de manera responsable. Las compañías farmacéuticas "toman muy en serio la adopción de una conducta ética durante la ejecución de los ensayos clínicos, incluyendo la seguridad de los participantes del ensayo", dijo Andrew Powaleny, vocero de la Asociación de Investigación y Fabricantes Farmacéuticos de América (PhRMA).

### Signos de alarma en el extranjero provocan debate

Hay pocos investigadores que hayan dedicado más tiempo a lidiar con la forma en que se implementan los ensayos clínicos en el extranjero y lo que puede salir mal que el Dr. Steven Nissen.

El cardiólogo de la Clínica Cleveland realiza ensayos con fármacos para tratar problemas cardiovasculares y diabetes que inscriben a más de 10,000 pacientes y están patrocinados por grandes compañías como Pfizer, AstraZeneca, Novo Nordisk y Novartis. Casi todos los ensayos que dirige incluyen sitios en el extranjero, incluso en Europa del Este, China e India. Dijo que había encontrado algunos desafíos pero que también había tenido experiencias positivas.

Nissen también evalúa los datos de los ensayos provenientes del extranjero cuando se sienta en los paneles que asesoran a la FDA para discutir la aprobación de un nuevo medicamento. Ve muchos datos provenientes de lugares como India y China y le "preocupa un poco", dijo, porque no siempre está claro si estos sitios cumplen con los estándares modernos de atención.

Las disparidades geográficas solo aparecen como señal de alerta en las reuniones con sus colegas panelistas de vez en cuando, pero cuando lo hacen, "hemos tenido discusiones muy, muy animadas sobre esto en algunos casos", dijo Nissen.

El Dr. Sanjay Kaul, cardiólogo del Centro Médico Cedars-Sinai en Los Ángeles, presidió la reunión del comité asesor de la FDA para evaluar un ensayo en el que las diferencias culturales parecían sesgar los resultados.

El anticoagulante, conocido por los científicos como ticagrelor, había sido evaluado para determinar si podía prevenir ataques cardíacos y muerte temprana en pacientes con síndrome coronario agudo en Europa y América del Norte, pero, curiosamente, en promedio, el riesgo disminuyó entre los pacientes europeos y aumentó entre los pacientes norteamericanos.

¿Qué está pasando? Kaul y sus compañeros consideraron todo tipo de explicaciones posibles, dijo. Finalmente, la FDA concluyó que la diferencia se debía a cómo se tomaba otro medicamento, la aspirina. (Se administra a dosis más altas en EE UU que en Europa) Cuando la FDA finalmente aprobó el medicamento, que ahora lo vende AstraZeneca como Brilinta, incluyó una advertencia para que no se utilizara con una dosis alta de aspirina.

El caso ofrece un ejemplo de cómo Kaul dijo que se pueden analizar las diferencias geográficas en los resultados de los ensayos: ¿son reales? y si es así, ¿se deben a variabilidad aleatoria? ¿o hay algún factor biológico o clínico que las explique?

Si descarta estas posibilidades, entonces estudia el desempeño de los centros de investigación donde se ha hecho el ensayo clínico. Si ve diferencias geográficas en los "datos que provienen de India o China, especialmente para ciertos centros que tienen antecedentes de violaciones regulatorias, entonces mi señal de alarma se dispara", dijo Kaul.

### Los perros guardianes con fines de lucro y el limitado escrutinio de la FDA

La globalización de los ensayos clínicos ha ayudado a precipitar otro cambio, en el tipo de comités de ética que hacen la mayoría de las evaluaciones de seguridad y ética.

Alguna vez, la mayor parte de la investigación clínica era con financiación pública y se realizaba internamente, a menudo siendo previamente evaluada por un comité de ética en investigación sin ánimo de lucro de un hospital, universidad u otro. Pero a partir de las décadas de 1970 y 1980, los fabricantes de medicamentos comenzaron a financiar una mayor proporción de ensayos clínicos, y los fueron trasladando progresivamente a otros países.

En los años posteriores, el dinero de capital privado comenzó a llegar a los comités de ética. Ahora, la mayoría de los comités de ética que supervisan ensayos son negocios privados con fines de lucro, dijo Jennifer Miller, bioéeticista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York.

Y muchos de ellos se especializan en monitorear ensayos clínicos en el extranjero. WIRB, parte de WIRB-Copernicus Group, es el mayor comité de ética comercial, y en su sitio web promociona su "experiencia en más de 70 países".

Puede ser difícil concretar hasta qué punto estas compañías y sus contrapartes extranjeras revisan los ensayos, especialmente cuando el estudio se lleva a cabo en el extranjero, en países con supervisión laxa por parte de las autoridades gubernamentales. (WIRB-Copernicus rechazó la solicitud de entrevista de STAT para hablar sobre sus prácticas).

"Hay miles de ensayos que se realizan en países donde pueden obtener la aprobación formal de un comité de ética, pero aun así el nivel de escrutinio es muy, muy débil o incluso inexistente", dijo Ioannidis de Stanford.

Y la FDA no suele estar allí para actuar como perro guardián.

La FDA inspeccionó solo el 0,7% de los centros extranjeros que realizaron los ensayos clínicos pivotaes de los medicamentos aprobados en el año fiscal 2008. Eso significa que ese año los centros extranjeros tenían menos de la mitad de probabilidades de ser inspeccionados que los nacionales. (La agencia inspeccionó el 1,9% de los centros que realizaron ensayos clínicos pivotaes en EE UU para esos medicamentos).

La FDA no tenía datos análogos para los años más recientes. Otras estadísticas muestran que la agencia aumentó el número de inspecciones en Europa del Este, Asia y el Pacífico entre los años fiscales 2008 y 2011. Pero lo que ha sucedido en años posteriores no está claro.

Cuando se preguntó acerca de cualquier acción que la FDA haya tomado en los últimos años para regular los ensayos clínicos en el extranjero, la portavoz de la FDA, Lauren Smith Dyer, señaló una colaboración lanzada en 2009 con la Agencia Europea de Medicamentos, la contraparte de la agencia en la Unión Europea. Implica cooperar en las inspecciones de los centros de investigación y compartir información.

El acuerdo, dijo, "ha permitido hacer un uso más efectivo de los recursos limitados".

Otro desafío por realizar los ensayos en el extranjero: puede ser difícil retener al personal -y su conocimiento institucional- a través de varios años de investigación en el extranjero.

Los investigadores principales extranjeros tienen más probabilidades de ser nuevos en el trabajo que sus pares en EE UU. Un estudio publicado a principios de este año descubrió que los investigadores principales que trabajan fuera de América del Norte son más propensos a registrarse por primera vez con la FDA. También es más probable que opten por no realizar otro ensayo regulado por la FDA en los años siguientes.

"Cuando tienes investigadores novatos, investigadores menos experimentados, que no tienen la infraestructura [o]... la experiencia a largo plazo", dijo Getz, investigador de Tufts y autor principal de ese estudio.

### **Una regla inédita para la participación de EE UU.**

Cuando los fabricantes de medicamentos que planean solicitar el permiso de comercialización en EE UU inscriben a pacientes en el extranjero, pueden utilizar cualquiera de las dos rutas.

Algunos registran su ensayo clínico en el extranjero con la FDA, bajo una solicitud de medicamento nuevo, tal como lo harían en EE UU. Otros se saltan ese paso, pero si esperan que la FDA alguna vez considere la aprobación de su medicamento, tienen que conseguir que se lo apruebe un comité de ética, o su equivalente internacional. (El ensayo de la vacuna contra el herpes sorprendió, entre otras razones, porque su patrocinador no hizo eso).

Los reguladores de la FDA también suelen comentar que hay una expectativa extraoficial de que los ensayos clínicos globales inscriban a un cierto porcentaje de sus pacientes en EE UU, dependiendo del tipo de ensayo y de la enfermedad que se estudie, dijeron los investigadores. Eso es para que, si los resultados son diferentes entre las poblaciones de EE UU y las extranjeras, haya suficientes datos para analizar qué está sucediendo.

Por ejemplo, la FDA espera que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes se inscriban en los EE UU para respaldar las solicitudes de comercialización para medicamentos cardiovasculares y para tratar la diabetes, según los investigadores. No se dice a las empresas que deben cumplir con este umbral si quieren que se aprueben sus medicamentos, pero saben que podrían verse sometidas a un mayor escrutinio de sus datos si no lo logran.

Las empresas tienden a cumplir con esa expectativa: entre las aprobaciones de medicamentos de 2017 donde se disponía de un desglose detallado de los datos, solo unas pocas compañías inscribieron a menos de una cuarta parte de sus pacientes en EE UU: Ocrevus, medicamento para la esclerosis múltiple de Genentech (22% pacientes estadounidenses), el medicamento contra la psoriasis de Johnson & Johnson, Tremfya (20%), y el fármaco para ELA de la farmacéutica japonesa Mitsubishi Tanabe Pharma, Radicava (0%).

Deborah Etchison, vocera de Mitsubishi Tanabe Pharma, explicó la decisión de no realizar el ensayo en EE UU como una cuestión

de conveniencia. Lanzar nuevos ensayos del medicamento en pacientes de EE UU "habría agregado varios años para que el medicamento estuviera disponible", dijo, "y hubiera retrasado la obtención de esta nueva opción terapéutica para las personas con ELA en EE UU."

**China ha dicho que aceptará datos de ensayos clínicos realizados en el extranjero para acortar el tiempo necesario para aprobar nuevos medicamentos y dispositivos médicos**

*(China has said it will accept data from clinical trials run overseas in a bid to shorten the time it takes to approve new drugs and medical devices)*

Phil Taylor

*Fierce Biotech*, 9 de octubre de 2017

[http://www.fiercebiotech.com/biotech/china-may-relax-trial-requirements-for-new-drugs-allowing-foreign-data?utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal&mrkid=773439&mt\\_tok=eyJpIjoiTjJabVI6QTBaR1U1T0RZMlIsInQiOiJ6b09tRmQ5czFjZG1qbmlqOG1TVkhDRE04VnF3a282VnllYVhVd3BrVkp0R0RaZkRiMk1TVk1KdVwvUVh1d0xEenNGWUdRakJMc3pHOXJtdFdaemxyYUk2d3AyM3BicDIWV1ZEeG5kVnhqcTJsNnJyYlpCbJyTXQ2MGVDRzU3Q3oifQ%3D%3D](http://www.fiercebiotech.com/biotech/china-may-relax-trial-requirements-for-new-drugs-allowing-foreign-data?utm_medium=nl&utm_source=internal&mrkid=773439&mt_tok=eyJpIjoiTjJabVI6QTBaR1U1T0RZMlIsInQiOiJ6b09tRmQ5czFjZG1qbmlqOG1TVkhDRE04VnF3a282VnllYVhVd3BrVkp0R0RaZkRiMk1TVk1KdVwvUVh1d0xEenNGWUdRakJMc3pHOXJtdFdaemxyYUk2d3AyM3BicDIWV1ZEeG5kVnhqcTJsNnJyYlpCbJyTXQ2MGVDRzU3Q3oifQ%3D%3D)

Traducido por Salud y Fármacos

Según un informe de Reuters, es la última de una serie de iniciativas regulatorias implementadas por las autoridades chinas que podría estimular a las compañías biofarmacéuticas internacionales y a los pacientes chinos, quienes a veces tienen que esperar seis o siete años adicionales para acceder a los medicamentos comercializados en los mercados occidentales. La enorme y cada vez más opulenta población del país enfrenta una carga cada vez mayor de enfermedades crónicas, como el cáncer y la diabetes, y el gobierno tiene que mejorar el acceso a la atención médica y a los nuevos medicamentos. El último conjunto amplio de propuestas -anunciadas ayer- reconoce que China está rezagada respecto a otros países en lo que respecta a la aprobación de nuevos medicamentos. Aprobó 100 medicamentos innovadores nuevos en los últimos cinco años, alrededor de un tercio de los que fueron aprobados durante el mismo periodo en los mercados desarrollados.

China está haciendo una revisión a fondo de las regulaciones de los productos para la salud, y sus reformas entorno al desarrollo y la fabricación de medicamentos la acercarán a los estándares internacionales. A principios de este año, por ejemplo, se comprometió a eliminar el engorroso sistema de certificación de los centros de ensayos clínicos para fomentar la investigación clínica nacional. Al mismo tiempo, dijo que para las solicitudes de aprobación de protocolos de ensayos clínicos adoptaría una política de "si no hay respuesta en 60 días están aprobados", similar al sistema de 30 días utilizado por la FDA en EE. UU.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA, por sus siglas en inglés) sugirió en ese momento que podrían considerar la aceptación de datos clínicos recopilados en el extranjero. Ahora, CFDA requiere que los ensayos de fase III inscriban al menos a 200 pacientes chinos cuando se trata de medicamentos químicos y 300 cuando son productos biológicos, y las nuevas medidas permitirían incluir en ese conteo a sujetos reclutados en países extranjeros.

Sin embargo, la CFDA ha sido criticada por permitir rezagos importantes en la revisión de las solicitudes de comercialización y de los protocolos de ensayos clínicos, y la implementación de un plan para alentar la presentación de nuevas solicitudes de medicamentos, a corto plazo, probablemente solo exacerbará este problema. Y las nuevas propuestas no incluyen un calendario para su implementación.

El mercado farmacéutico de China, que alcanzó los US\$108.000 millones el año pasado, es ahora el segundo más grande del mundo, según BMI Research, y se espera que alcance casi los US\$118.000 millones este año. En julio, el gobierno chino agregó 36 medicamentos nuevos a la Lista Nacional de Reembolso de Medicamentos, e impuso controles de precios a una gran cantidad de medicamentos utilizados en pediatría, oncología, para tratar la hepatitis y las enfermedades renales y cardiovasculares.

**Ensayos clínicos: ¿Cuán seguros son? (Clinical trials: Just how safe are they?)**

Syed Jaymal Zahiid

*Malayamailonline*, 18 de julio de 2017

<http://www.themalaymailonline.com/malaysia/article/clinical-trials-just-how-safe-are-they#U2eCQJ3OhQQXsBY7.99>

Traducido por Salud y Fármacos

En enero del año pasado, un joven sano murió y otros sufrieron daños cerebrales durante un ensayo clínico realizado en Francia.

Habían servido como conejillos de indias humanos para estudiar un medicamento para el trastorno del estado de ánimo diseñado por una compañía farmacéutica portuguesa.

A pesar de que el incidente ha planteado serias dudas sobre la seguridad de los experimentos con medicamentos que patrocina el sector privado para los sujetos humanos, a menudo compañías farmacéuticas gigantes (que a veces se denominan colectivamente Big Pharma o "grandes farmacéuticas" para ilustrar qué tan grandes e influyentes son), el gobierno malasio percibe los ensayos clínicos como una oportunidad.

Temprano en la mañana, Clinical Research Malaysia (CRM), una agencia que ha creado el Ministerio de Salud para supervisar y liderar la investigación clínica, incluyendo la realización de ensayos clínicos patrocinados por compañías farmacéuticas multinacionales, anunció su plan para aumentar el número de ensayos de los 100 que se están realizando ahora a 1,000 para 2020.

Con un mercado valorado entre US\$25.000 a US\$30.000 millones anuales, no es de sorprender que los legisladores estén prestando atención; CRM dijo que el gobierno malasio quiere que el país pase a ser un "centro" de ensayos clínicos.

"Tenemos todas las instalaciones, la demografía y el ecosistema para convertirnos en un centro de ensayos clínicos... tenemos una oportunidad", dijo el Dr. Khairul Faizi Khalid, director de desarrollo comercial de CRM, en su presentación de esta mañana.

Pero no todo se trata de dinero y ganancias, según CRM. El director ejecutivo de la agencia, el Dr. Mohd Akmal Yusof, dijo que atraer a Big Pharma para realizar ensayos aquí también brinda oportunidades para que los médicos locales estudien nuevos métodos de tratamiento al experimentar con los medicamentos más recientes.

"Ahora pueden tener mejor calidad de vida, disfrutar más tiempo con la familia porque tienen la oportunidad de recibir un tratamiento que de otro modo no estaría disponible [actualmente]", dijo el Dr. Mohd Akmal en su presentación.

### Experimentos en humanos

Para convencer aún más al público sobre los aspectos positivos de los ensayos clínicos, CRM presentó un anuncio publicitario a los medios: un video con pacientes ficticios sonriendo, recuperándose de una enfermedad grave y expresando gratitud por haber participado en los ensayos.

La organización también sostuvo un diálogo con un paciente de cáncer de pulmón en estadio III que todavía está siendo "tratado" en un ensayo que se ha prolongado durante siete años.

"Gracias a Dios. Estoy bien porque me inscribí en el ensayo. Todavía estoy viva", dijo la mujer de 70 años mientras se limpiaba las lágrimas cuando recordaba cómo el médico le informó de su enfermedad siete años antes.

A pesar de las historias positivas y los argumentos en torno a la importancia de la investigación clínica para la medicina y los cuidados de salud en general, los ensayos clínicos sobre medicamentos y tratamientos siguen siendo en esencia experimentos, lo que significa que aquellos que participan pueden estar expuestos a riesgos para la salud y potencialmente a la muerte.

Solo el año pasado, hubo varios informes de muertes relacionadas con los ensayos clínicos en occidente, en países supuestamente conocidos por su estricta regulación y respeto a los principios éticos que rigen la implementación de ensayos clínicos con medicamentos.

Según la revista en línea GEN, que cubre temas de ingeniería genética y biotecnología, hubo 13 fallos importantes en los ensayos clínicos que acabaron en nueve muertes.

El primero en la lista, un experimento sobre un "tratamiento genético viral" en pacientes con cáncer. Mató a dos participantes en el ensayo de Fase I, mientras que el tercero murió por una causa no relacionada con la terapia.

La Fase I de un ensayo clínico se considera la más peligrosa de la investigación clínica; es cuando se testan medicamentos en humanos que previamente solo se han experimentado en el laboratorio y en animales, con el objetivo principal de monitorear cómo los órganos humanos reaccionan al nuevo medicamento o tratamiento.

CRM dijo hoy que ya estaba realizando ensayos de Fase I en un intento por atraer a la industria farmacéutica al país.

"CRM, al introducir los ensayos clínicos de Fase I en Malasia, ha llevado al país a un punto crucial y lo coloca en una categoría superior del ranking por su valor para la realización de ensayos clínicos", dijo la organización

### Preguntas éticas

La organización afirmó que la medida podría generar un ingreso nacional bruto de RM578 millones (1US\$= RM4,23) y crear 1.000 empleos calificados para 2020.

El dinero involucrado en la investigación clínica, potentes multinacionales farmacéuticas y compañías de biotecnología han despertado preocupación por los aspectos éticos.

En países pobres como India, se sabe que las organizaciones de investigación clínica (CRO) son menos diligentes en informar a los participantes, que en su mayoría son pobres y están dispuestos a arriesgar su seguridad para recibir pagos o tratamiento gratuito.

Si los participantes reciben información sobre los ensayos antes de dar su consentimiento, ¿qué tan transparente y veraz es esa información?

¿Los reguladores y las CRO serán transparentes acerca de los experimentos fallidos o la posibilidad de que un nuevo medicamento o tratamiento cause daños graves a la salud, dado que el dinero pagado por los ensayos podría ascender a cientos de millones de ringgits (moneda malaya)?

Según el Dr. Khairul y el Dr. Akhmal, CRM mantiene los más altos estándares de seguridad y transparencia para sus ensayos. También dijeron que CRM ha sido selectivo sobre el tipo de ensayos que se podrán realizar en el país.

"Tenemos regulaciones muy estrictas y el [comité] de ética está ahí como control y equilibrio (...) siempre nos hemos asegurado de que solo se realicen ensayos seguros", dijo el Dr. Akhmal a Malay Mail Online.

Los dos organismos que regulan los ensayos clínicos aquí son la Agencia Nacional de Regulación Farmacéutica de Malasia y el Comité Nacional de Ética en Investigación.

CRM también tiene protocolos estrictos para seleccionar a los participantes. A diferencia de otros países, solo los malayos seleccionados con ciertas condiciones médicas previas pueden participar en los ensayos (Nota del Editor, en realidad los criterios de inclusión y exclusión vienen determinados por el diseño del ensayo, no por una política del país).

A parte de los subsidios de viaje, no recibirán ningún pago, lo que podría evitar que las compañías farmacéuticas y las CROs exploten a pacientes desesperados.

Sin embargo, los testimonios de los participantes, ya sean los que se publicaron en foros de Internet o el de la mujer que asistió a la reunión informativa de CRM, indican que los ensayos clínicos no están totalmente libres de riesgos.

Por ejemplo, la paciente de 70 años es una de las dos únicas participantes que permanecen en el ensayo. Durante una

entrevista con los medios, reveló que algunos otros pacientes habían sufrido efectos secundarios negativos, como vómitos y erupciones en la piel.

Los expertos en atención médica han aconsejado a los pacientes con afecciones graves que busquen asesoramiento adecuado antes de participar en los ensayos.

## Valor Científico

**Robert Califf: 'La empresa de ensayos clínicos se ha ido a la deriva'** (Robert Califf: *'The clinical trials enterprise has gone awry'*)

Catherine Caruso

Statnews, 21 de junio de 2017

<https://www.statnews.com/2017/06/21/robert-califfs-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

El Dr. Robert Califf, ex comisionado de la FDA, dijo el miércoles que el sistema actual de ensayos clínicos no está funcionando y resumió su visión: el futuro sistema estará basado en evidencia de alta calidad y en el intercambio generalizado de datos.

"Más allá de las fases iniciales, intensamente mecanicistas, de los ensayos exploratorios, creo que la empresa de ensayos clínicos ha fracasado", dijo, hablando en una conferencia sobre ensayos clínicos organizada por la Academia de Ciencias de Nueva York, "se ha vuelto innecesariamente costosa, engorrosa, arcaica y creo que está provocando la búsqueda de alternativas, en parte por desesperación, porque la forma en que se está haciendo ahora no responde las preguntas que más preocupan a las personas".

En opinión de Califf, los ensayos clínicos deben realizarse dentro del contexto de la práctica médica del mundo real, y no deben tratarse como una entidad separada.

"Creo que deberíamos tener un sistema que esté observando constantemente... cómo se están haciendo las cosas, cuáles son los resultados", dijo, "y luego, cuando surja gran incertidumbre sobre una pregunta importante que no se pueda responder simplemente observando, tenemos que implementar un sistema de aleatorización, como una forma normal de comportamiento".

Según Califf, la información que tenemos demuestra que los pacientes no están recibiendo el mejor tratamiento, y lo atribuye a que las recomendaciones y guías no están basadas en evidencia de alta calidad.

"No tenemos evidencia de calidad que justifique la mayoría de las cosas que hacemos, por lo que no debe sorprendernos el que podamos ir a dos médicos diferentes y obtener dos recomendaciones muy distintas para el mismo problema", dijo. "La medicina se está quedando rápidamente atrás de los negocios, en términos de acumulación de evidencia de alta calidad".

Califf recientemente ingresó al mundo de los negocios al unirse el mes pasado al spin-off de biotecnología de Google, Verily Life Sciences. El miércoles dijo que las empresas dominantes como Google, Wal-Mart y Amazon registran digitalmente todas las interacciones con los clientes y almacenan esa información en una base de datos centralizada, que pueden analizar y acceder

fácilmente y que utilizan para informar sus decisiones comerciales.

Él imagina un sistema análogo para el cuidado de la salud.

"Cada vez que usted interactúa con un sistema de salud, debe registrarse la información y compartirse centralmente junto con la información de todos los demás para que podamos ver lo más rápidamente posible cual es el mejor tratamiento y cómo brindar a cada paciente la mejor experiencia al interactuar con el sistema de salud", dijo, y agregó que, si bien muchos hospitales, clínicas, hogares de ancianos y centros de larga estada ya están recopilando información digital, esa información no está disponible para otras instituciones.

Califf puso su idea en acción mientras trabajaba en PCORnet: la Red Nacional de Investigación Clínica centrada en el paciente. El esfuerzo, iniciado en 2014, combina 13 redes de investigación de datos clínicos y 20 redes de investigación impulsada por pacientes, lo que constituye una base centralizada de datos de salud de más de 122 millones de pacientes.

Califf considera que estas redes interconectadas son el camino a seguir, no solo para el cuidado de la salud, sino también para los ensayos clínicos en el mundo real.

Piense en la aspirina, dijo. Se receta comúnmente para prevenir ataques cardíacos, pero la dosis correcta aún se desconoce. En un estudio que se realizará próximamente, 20,000 pacientes con enfermedades cardíacas que forman parte de PCORnet serán asignados a grupos de dosificación alta o baja, y se les hará un seguimiento a través de las historias médicas electrónicas para determinar los resultados.

"Creo que la conclusión es que, si podemos superar nuestros hábitos culturales y descubrir cómo compartir datos respetando a las personas, veremos avances en el tratamiento de las enfermedades raras y de las enfermedades comunes a un ritmo nunca visto", dijo Califf, "No creo que tengamos que abandonar los ensayos clínicos. Creo que tenemos que hacer mucho más, pero la observación debe ser constante y continua, mientras se brinda atención médica".

**La revolución de los ensayos clínicos podría cambiar el futuro de la investigación médica** (*Clinical trials revolution could change the future of medical research*)

The Guardian, 24 de agosto de 2017

<https://www.theguardian.com/science/head-quarters/2017/aug/24/clinical-trials-revolution-could-change-the-future-of-medical-research>

Traducido por Salud y Fármacos

En tiempos tumultuosos, es fácil pasar por alto el hecho de que la ciencia está experimentando una revolución silenciosa. Hace

varios años que, entre los expertos en biomedicina, ha ido aumentando la preocupación por la fiabilidad de los artículos que se publican: los resultados de demasiados estudios no pueden reproducirse cuando se repiten utilizando los mismos métodos. A la vez que ha ido creciendo el descontento, la comunidad científica ha impulsado y adoptado una serie de reformas que facilitan el acceso universal a los avances científicos – *open science*. El objetivo de estas reformas es simple: conseguir que la ciencia sea más creíble y accesible, para beneficio de otros científicos y del público que financia la investigación científica, y consisten en iniciativas que van desde facilitar que los datos de investigación estén disponibles públicamente, hasta asegurar que todas las investigaciones publicadas puedan ser leídas por el público.

En la actualidad, una de estas reformas se afianza por primera vez en la medicina clínica: un nuevo tipo de artículo que se denomina Informe Registrado, en cuyo caso la revista se compromete a publicar ensayos clínicos independientemente de su resultado. Esto puede parecer de sentido común, porque eso es exactamente lo que es, pero en el mundo competitivo de la ciencia y la academia representa una desviación significativa del *status quo*.

### El problema de los ensayos

Toda la ciencia está teñida por la imperfección humana, pero si piensa que los ensayos clínicos deben ser inmunes a la baja confiabilidad lo podríamos perdonar. Los ensayos son estudios de alto riesgo que pueden influir en la vida y la muerte, y que durante mucho tiempo se han considerado como el estándar de oro para investigar la efectividad de tratamientos nuevos. En un ensayo típico, se divide la muestra aleatoriamente en dos grupos. Usted administra el tratamiento nuevo a un grupo y otro tratamiento al grupo control. Usted ciega a los pacientes de cada grupo para que no sepan si están recibiendo el tratamiento o el control, y ciega a los investigadores hasta el final del ensayo. Finalmente, antes de que comience el ensayo, usted registra el diseño del estudio en un foro público junto con su plan de análisis de los datos. Estos pasos están destinados a evitar que los investigadores se engañen a sí mismos y vean lo que quieren ver.

En un mundo perfecto, los ensayos clínicos serían el baluarte de la credibilidad científica. Pero la mentalidad de "publicar o perecer" del mundo académico colisiona violentamente con estos ideales.

El primer problema es el sesgo de publicación: la tendencia a que ciertos tipos de resultados sean más fáciles de publicar que otros, incluso cuando la calidad de los métodos subyacentes sea la misma. Supongamos que debe testar un nuevo tratamiento prometedor y descubre que supera de manera confiable el tratamiento actual: esto es lo que se conoce como un resultado positivo. Dependiendo de la importancia de este resultado, usted tendrá relativamente pocos problemas para publicar sus hallazgos en una respetada revista revisada por pares. Incluso podría tener la oportunidad de publicarlo en una de las revistas médicas más prestigiosas, lo que a su vez podría proporcionar un gran impulso a su carrera académica, por lo que es más fácil que lo promuevan y adquiera más fondos de investigación.

Pero supongamos que el nuevo tratamiento prometedor no se diferenció notablemente del tratamiento actual, lo que se conoce

como resultado negativo. Ahora, desde el punto académico, se encuentra en una posición incómoda. Es poco probable que las publicaciones más prestigiosas consideren que sus resultados son lo suficientemente importantes como para ser publicados. Puede que le resulte imposible publicar el estudio en una revista respetada, y es posible que mientras busca donde publicar el estudio se quede sin fondos. Después de toda esta frustración, puede decidir abandonar la publicación por completo, dejando los resultados en lo que los científicos llaman el archivo: un gran ático para guardar los resultados que eran demasiado complejos o ambiguos para ver la luz del día.

Con el tiempo, estos incentivos enseñan a los investigadores que los resultados positivos son buenos y los resultados negativos son malos, a pesar de que los resultados negativos, que demuestran que un tratamiento no funciona o podría no funcionar, son absolutamente vitales para el avance de la medicina. Este sesgo de publicación es una de las principales razones por las cuales entre el 33% y el 60% de los ensayos clínicos nunca informan los resultados. Solo imagine por un momento lo que esto representa para nuestra comprensión de qué tratamientos médicos realmente funcionan y por qué.

El segundo problema con los ensayos clínicos es una forma de informar resultados conocida como cambio oculto de resultados. Ya en la década de 1980, la comunidad médica decidió que los ensayos clínicos deberían registrarse previamente, especificando previamente el diseño del estudio, las medidas de resultado y el plan de análisis. Una de las razones por las cuales esto se hizo fue para evitar que los investigadores seleccionaran los resultados, ya sea deliberada o inconscientemente. En cualquier estudio con muchas variables, es relativamente fácil encontrar un resultado positivo después de analizar los datos; una forma de hacerlo es cambiando la principal medida de resultado o utilizando un tipo de análisis diferente al planificado originalmente. Así como cambiar los postes de la portería en un partido de fútbol garantiza un gol con cada patada, si se manipulan suficientemente los datos, seguro que el investigador encontrará algo publicable, aunque ese "algo" sea un descubrimiento falso.

El sesgo de publicación coloca a los investigadores bajo una enorme presión y los induce a seleccionar los resultados: todos los incentivos en el mundo académico acorralan a los investigadores y los inducen a engañarse a sí mismos (y a otros) en nombre de publicar en revistas prestigiosas. Por lo tanto, no es de extrañar que la selección de resultados afecte a los ensayos clínicos: un análisis de 2014 encontró que aproximadamente uno de tres ensayos cambió su medida primaria de impacto después de completar el ensayo, y el proyecto COMPARE de Ben Goldacre recientemente encontró que de 67 ensayos publicados en prestigiosas revistas médicas, 58 habían alterado de forma encubierta sus medidas de resultado, que fueron diferentes a las que aparecían en el protocolo registrado.

### Informes registrados al rescate

Todo esto es bastante sombrío, pero resulta que la solución tanto para el sesgo de publicación como para el cambio oculto de resultados es sencilla. El primer paso es tratar el proceso de publicación tal como trataríamos un ensayo clínico y asegurar que las revistas no tengan acceso a los resultados al decidir si aceptan o rechazan artículos. Esto garantiza que los resultados

positivos y negativos tengan la misma probabilidad de aparecer en la literatura publicada. Y, en segundo lugar, debemos asegurarnos de que los investigadores se adhieran a los protocolos de los ensayos que registran, o al menos expliquen por qué han tenido que desviarse del protocolo. Para esto, la respuesta es la revisión por pares del protocolo.

Un nuevo tipo de artículo llamado Informe Registrado cumple con estas dos características. A diferencia de la publicación científica convencional, los informes registrados se revisan en dos etapas. Los investigadores primero presentan su protocolo a la revista antes de recopilar los datos. Esto se somete a una revisión por pares que se centra en la lógica del estudio y la solidez de la metodología. Después de incorporar las revisiones necesarias, la revista puede aceptar por adelantado el protocolo, garantizando la publicación de los resultados siempre que los investigadores se adhieran al protocolo. Como condición para la publicación final, los investigadores también deben poner a disposición pública toda la información anonimizada de su estudio.

Los informes registrados se originaron en psicología hace algunos años, como estrategia para resolver el problema de la reproducibilidad, y desde entonces han sido aceptados por 70 revistas académicas que cubren una amplia gama de ciencias. Además de evitar el sesgo de publicación y la selección de resultados, cambian los incentivos centrales en la ciencia, liberando a los investigadores de la presión de informar resultados positivos, porque el tipo de resultados ha dejado de ser importante. Para un informe registrado, los resultados de un ensayo no afectan su publicación.

Hoy BMC Medicine se convierte en la primera revista médica importante en ofrecer Informes Registrados y todas las revistas médicas deben seguir su ejemplo. Siendo que el tema es muy importante porque pone en juego a la investigación clínica, tienen pocos motivos para rechazarlo. De hecho, si como sociedad aceptamos que en medicina los informes tendenciosos son intolerables ¿no deberían publicarse todos los ensayos como informes registrados?

**Algunos medicamentos oncológicos aprobados en Europa podrían no contar con suficiente evidencia de que alargan la supervivencia, según un estudio** (*Some cancer drugs approved in Europe might not have sufficient evidence of survival benefits, says study*)

*Cancer Research UK*, 5 de octubre de 2017

<http://www.cancerresearchuk.org/about-us/cancer-news/news-report/2017-10-05-some-cancer-drugs-approved-in-europe-might-not-have-sufficient-evidence-of-survival-benefits-says>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio, no hay suficiente evidencia científica de que la mayoría de los medicamentos contra el cáncer aprobados en Europa entre 2009-2013 funcionen.

En el momento de aprobarse los medicamentos, alrededor de un tercio de las aprobaciones europeas se respaldaban en pruebas sólidas de ensayos clínicos que mostraban mayor supervivencia, y una de cada 10 aprobaciones estaba basada en evidencia de que el tratamiento mejoraba la calidad de vida.

Tras obtener más evidencia, alrededor de la mitad de las aprobaciones estaban respaldadas en datos de que alargaban la supervivencia o mejoraban la calidad de vida.

Emma Greenwood, directora de políticas de Cancer Research UK, dijo que los hallazgos fueron útiles, pero podrían no reflejar los medicamentos disponibles en el Reino Unido porque los medicamentos tienen que pasar por un proceso adicional de aprobación, y el sistema actual es diferente al que había durante los años que abarca el estudio.

"El estudio resalta la importancia de usar datos de pacientes del mundo real, además de los datos de los ensayos clínicos, para comprender mejor cómo funcionan los medicamentos en un entorno real. Mientras que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) otorga permisos de comercialización para los medicamentos nuevos, los organismos nacionales como NICE son responsables de aprobar los medicamentos para uso rutinario en el NHS", dijo.

En Inglaterra, en el caso de los medicamentos contra el cáncer, algunos tratamientos no aprobados inicialmente por NICE se pueden obtener a través del fondo contra el cáncer (FCD) mientras se recopila más evidencia.

El CDF se estableció inicialmente en 2010, pero no supervisó la efectividad de los medicamentos prescritos. En 2016 fue reformado para facilitar el acceso de los pacientes a los tratamientos nuevos mientras se evalúa su efectividad.

El estudio, publicado en el BMJ, examinó la evidencia de 48 medicamentos que la aprobó la EMA para 68 usos entre 2009 y 2013 en entornos específicos de pacientes.

El estudio documentó que, en el momento de su aprobación, 24 de estas 68 "indicaciones" (35%) estaban respaldadas por una supervivencia más larga, pero de un promedio de menos de tres meses. Solo 7 de 68 (10%) mostraron evidencia de mejorar la calidad de vida.

Aunque pequeños, los beneficios de supervivencia pueden irse acumulando porque los fármacos contra el cáncer a menudo se usan secuencialmente, aportando mayor beneficio a los pacientes hacia el final de sus vidas.

Se descubrió que, después de su aprobación, los medicamentos aumentan la supervivencia en tres entornos más, y mejoran la calidad de vida en otros cinco entornos.

El desarrollo de medicamentos para el cáncer ha cambiado y se centra más en tratamientos personalizados dirigidos a la biología del cáncer de un paciente, en lugar de a todos los pacientes con una enfermedad en particular.

Esto significa que a menudo hay un menor número de pacientes que están siendo tratados con estos medicamentos y que los ensayos clínicos pueden incluir menos pacientes.

Muchos medicamentos nuevos, como las inmunoterapias, son los primeros de su clase, lo que genera preguntas adicionales para las agencias que quieren evaluar su efectividad.

En un intento de lidiar con estos problemas, los programas como el CDF apuntan a agregar datos de ensayos clínicos estándar con datos sobre el desempeño del medicamento tras su comercialización.

"El estudio destaca la importancia de utilizar evidencia procedente de pacientes reales, además de los datos de los ensayos clínicos, para entender cómo funcionan los medicamentos en un entorno de la vida real", dijo Greenwood. "Ya estamos empezando a ver cómo sucede en Inglaterra con el CDF, donde los pacientes pueden acceder a medicamentos nuevos y prometedores mientras se recopilan más datos sobre su efectividad. Este tipo de evidencia está siendo cada vez más importante a medida que se desarrollan tratamientos más innovadores y específicos".

Los autores del estudio dijeron que, al aprobar medicamentos costosos, que se pagan con dinero público, sin que haya evidencia clínica, los pacientes pueden sufrir daños, se desperdicia dinero y se menoscaban los objetivos de los servicios de salud.

El Dr. Vinay Prasad, experto en salud pública de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón en los EE UU y crítico del costo del desarrollo de fármacos, dijo que se deben utilizar pruebas rigurosas y ensayos clínicos aleatorizados para determinar su efectividad.

"El costo y la toxicidad de los medicamentos contra el cáncer se traducen en que tenemos la obligación de exponer a los pacientes al tratamiento solo cuando pueden razonablemente esperar una mejora en la supervivencia o en su calidad de vida", dijo. Los hallazgos sugieren que "nos podríamos estar quedando muy por debajo de este importante punto de referencia", agregó.

#### Referencias

Davis, C. et al. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359:j4530. doi: [https://doi.org/10.1136/bmj.j4530\(link is external\)](https://doi.org/10.1136/bmj.j4530(link%20is%20external))

#### Según un estudio, los tratamientos "estándar" en los ensayos clínicos sobre el cáncer de mama no siempre son estándar (Study finds "Standard Care" treatments in breast cancer clinical trials not always standard)

National Cancer Comprehensive Network  
*PR Newswire*, 27 de septiembre de 2017

<http://www.prnewswire.com/news-releases/study-finds-standard-care-treatments-in-breast-cancer-clinical-trials-not-always-standard-300527086.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Históricamente, los ensayos clínicos controlados aleatorios se han considerado el método más moderno para determinar la eficacia y la seguridad de los tratamientos nuevos e innovadores para pacientes con cáncer y otras enfermedades. Estos ensayos tienen que estar cuidadosamente bien diseñados para garantizar su validez científica y ética; y demostrar que el régimen experimental sea, de hecho, superior o comparable al estándar

actual de atención. Sin embargo, investigadores de la Universidad de Sídney, dirigidos por Rachel F. Dear, MBBS, PhD, descubrieron que el 29% de los ensayos clínicos de cáncer de mama que revisaron no proporcionaron el estándar vigente de tratamiento del cáncer de mama al grupo control.

La Dra. Dear y sus colegas publicaron sus hallazgos en la edición de septiembre de 2017 de JNCCN - Journal of the National Comprehensive Cancer Network

"La inconsistencia en la elección del tratamiento para el brazo control socava la calidad de la evidencia generada por los ensayos clínicos, lo que a su vez afecta las revisiones sistemáticas, el desarrollo de guías de práctica clínica, la planificación de futuros ensayos y, finalmente, la atención y los resultados para el paciente", dijo la Dra. Dear.

La Declaración de Helsinki, que es un conjunto de reglas éticas para la experimentación en humanos, incluyendo los ensayos clínicos, establece que los "beneficios, riesgos, cargas y efectividad de un nuevo método deben contrastarse con los mejores métodos existentes de profilaxis, diagnóstico y tratamiento". Por lo tanto, el diseño de un ensayo clínico moderno debe incluir brazos control que representen los estándares de tratamiento más recientes, basados en la evidencia existente al momento de su implementación.

Para investigar la frecuencia con la que se utilizan comparadores inadecuados, los investigadores analizaron los ensayos clínicos aleatorizados controlados de fase III para tratar el cáncer de mama, el tipo de cáncer estudiado con mayor frecuencia en todo el mundo. Utilizando los estudios realizados entre 2004 y 2014 que compararon los nuevos tratamientos farmacológicos con el "estándar de atención", el equipo comparó los fármacos y las dosis utilizadas en el brazo control con las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica en Oncología (NCCN Guidelines®) en el caso de estudios estadounidenses, y con las del grupo ginecológico alemán (AGO) para los estudios europeos.

Hubo más de 229,000 pacientes inscritos en los 210 ensayos analizados. El tratamiento del grupo control para 60 de esos ensayos no se correspondía con el estándar de atención vigente. Entre los ensayos que reclutaron en Estados Unidos, el brazo de control no recibió el tratamiento estándar en (11/83; 13%), una proporción mucho más baja que la cohorte general (60/210, 29%). En contraste, una mayor proporción de ensayos que reclutaron exclusivamente fuera de EE UU no fueron consistentes con las Pautas del NCCN (49/127; 39%).

"Un comparador inapropiado, como un medicamento o una dosis menos eficaz que el estándar de atención, puede hacer que el nuevo tratamiento parezca más efectivo de lo que realmente es. Otro tipo de comparación inapropiada puede consistir en utilizar un tratamiento que puede no ser inferior pero que no suele proporcionarse ni se acepta como estándar de atención, lo que ocasiona que los resultados sean difíciles de interpretar e



implementar en el contexto de estándares múltiples en muchos ensayos", dijo la Dra. Dear.

En un modelo multivariable, resultó ser menos probable que el brazo control recibiera el tratamiento adecuado cuando los ensayos comenzaron en 2012-2014; involucraron a mujeres con cáncer de mama en etapa temprana; o reclutaron pacientes en cuatro o más países, o el ensayo no estaba reclutando en EE UU. Los ensayos de cáncer de mama aleatorizados que incluyeron ER-positiva fueron más propensos a usar brazos de control consistentes con las guías NCCN.

Los investigadores señalaron que, para asegurar que los ensayos clínicos alcanzan el objetivo final de obtener información óptima para guiar el manejo del paciente, hay que conocer mejor el proceso que se utiliza para determinar cuál es el mejor estándar de atención para los grupos de control de los ensayos clínicos.

"Nos sorprendió un poco encontrar poca orientación, a nivel internacional, para ayudar a los investigadores que hacen ensayos

a decidir qué tipo de atención es adecuada para las mujeres que se asignan al azar al grupo control o de atención estándar de los ensayos clínicos". La Dra. Dear dijo que había que establecer mejores guías para que las pacientes en el grupo control reciban el mejor tratamiento disponible.

"Este estudio resalta la complejidad de definir lo que se considera 'atención estándar' para el brazo de control de los ensayos clínicos de fase III", dijo Meena Moran, MD, directora del programa Yale Radiation Breast en Yale Cancer Center / Smilow Cancer Hospital. "Se deben considerar otros factores, por ejemplo, cómo los nuevos flujos de información dificultan establecer cuál es el estándar de atención en tiempo real y las controversias que rodean a los ensayos realizados fuera de EE UU. Sin embargo, este trabajo es un excelente punto de partida para identificar las desviaciones de la "atención estándar" en los ensayos clínicos, que si se investigan más a fondo pueden ser clínicamente relevantes o perjudiciales para los pacientes".

## Ética de los Ensayos Clínicos

**Según una demanda legal, los ensayos con medicamentos informan incorrectamente los casos de suicidio** (*Suicide data incorrectly reported in drug trials, suit claimed*)

Roni Caryn Rabin

*The New York Times*, 11 de septiembre de 2017

<https://www.nytimes.com/2017/09/11/well/live/suicide-data-incorrectly-reported-in-drug-trials-suit-claims.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Durante muchos años, GlaxoSmithKline y su predecesora, SmithKline Beecham, comercializaron Paxil como antidepresivo que reduciría el riesgo de suicidio en pacientes deprimidos. Los resultados de los ensayos clínicos de la compañía, entregados a la FDA en 1989, sugerían que Paxil era mucho más seguro que el placebo.

En aquel entonces, la compañía informó que entre casi 3.000 pacientes tratados con Paxil en los ensayos clínicos globales, cinco se suicidaron, una tasa de uno en 600. Por el contrario, hubo dos suicidios en un grupo mucho más pequeño de 554 pacientes asignados al azar al grupo placebo, una tasa de aproximadamente uno en 275, más del doble que la del grupo Paxil.

Pero documentos hechos públicos en el curso de la demanda presentada contra Glaxo por Wendy Dolin, quien alega que la paroxetina, una forma genérica de Paxil, contribuyó al suicidio de su esposo, Stewart, sugieren otra interpretación.

Los abogados de la Sra. Dolin dicen que según los documentos, los dos suicidios en el grupo placebo ocurrieron durante el período de "lavado" o "al inicio del ensayo", cuando los pacientes a punto de ingresar a un nuevo ensayo clínico tienen que dejar de tomar los medicamentos anteriores, antes de que oficialmente comience el nuevo ensayo y antes de su "aleatorización", cuando los participantes en el ensayo se asignan al azar al grupo placebo o al grupo que recibe el tratamiento

experimental. Se sabe que ese período de transición es un momento especialmente riesgoso para los pacientes.

En los primeros informes a la FDA, estos suicidios se marcaron con un asterisco y una nota al pie de página especificando que habían ocurrido durante el período inicial. Según los documentos obtenidos por los abogados de la Sra. Dolin, el asterisco no apareció en los informes posteriores de la compañía.

Según un memo presentado por Glaxo como parte de la demanda, en 1999, cuando la seguridad de Paxil estaba bajo escrutinio, un revisor médico de la FDA, Michael Seika, se lo dijo a la compañía farmacéutica. El Dr. Seika había dicho a los funcionarios de la compañía que, si un paciente moría durante la fase inicial del estudio, antes de la aleatorización, "dicha persona no debería incluirse en el análisis".

Los funcionarios de la FDA se negaron a comentar sobre si esto podría haber alterado su decisión de aprobar el medicamento.

En mayo de 2006, tras analizar un conjunto más amplio de datos, Glaxo agregó una advertencia a la etiqueta de Paxil y escribió una carta a los proveedores de atención médica advirtiendo que, entre los adultos de todas las edades con trastorno depresivo mayor, "la frecuencia de comportamiento suicida era más alta en pacientes tratados con paroxetina que entre los tratados con placebo"- con un riesgo estadísticamente significativo 6,7 veces superior.

Un poco más de un año después, en junio de 2007, esa advertencia fue reemplazada por la etiqueta de advertencia estándar de caja negra que ahora la FDA requiere para todos los antidepresivos, que indica que el riesgo de comportamiento suicida solo afecta a los menores de 25 años.

Los oficiales de Glaxo testificaron que se habían acercado a la FDA cuatro veces para hablar de la adición de información

específica a la etiqueta de Paxil, que podría haber incluido advertencias sobre el suicidio en poblaciones adultas, pero que la agencia no requirió ninguna advertencia adicional.

"Los medicamentos juegan un papel importante en la vida de muchas personas y pueden salvar vidas, pero la gente necesita saber sus efectos secundarios", dijo la Sra. Dolin. "Queremos transparencia".

**Ministerio de Salud investiga ensayos de vacunas no autorizadas en SKN** (*Ministry of Health investigating unauthorised vaccine trials in SKN*)

Loshaun Dixon

*The St. Kitts & Nevis Observer*, 2 de septiembre de 2017

<http://www.thestkittsnevisobserver.com/local-news/ministry-health-investigating-unauthorised-vaccine-trials-skn/>

Traducido por Salud y Fármacos

El Ministerio de Salud de St. Kitts y Nevis ha anunciado que está investigando "ciertos ensayos clínicos" que se llevaron a cabo en la federación en 2016, supuestamente con el apoyo de Southern Illinois University (SIU) de EE UU.

En un comunicado emitido el 30 de agosto, el Ministerio de Salud declaró que ni el gabinete, ni el Ministerio de Salud, ni la oficina del director médico (CMO) ni el Consejo Médico de St. Kitts and Nevis habían sido informados sobre este proyecto.

"Por extensión, ninguna de estas agencias ha aprobado tal aventura", dijo el comunicado. "Como resultado, se ha iniciado una investigación activa sobre este proyecto. El Ministerio de Salud siempre se asegurará de que todas las investigaciones que involucren a participantes humanos sigan las normas internacionales que protegen la seguridad de las personas involucradas".

La declaración también señaló que el director médico, el Dr. Hazel Laws, ha establecido un comité para examinar los protocolos de investigación en St. Kitts y Nevis.

"Para ayudar a cumplir este mandato, el director médico convocó un Comité Interino de Revisión Ética (IERC) para asegurar que todos los protocolos de investigación médica que se lleven a cabo la federación se adhieran a las mejores prácticas internacionales. El papel del IERC es asegurar que los principios éticos básicos y las directrices que rigen la realización de investigaciones con seres humanos se cumplan en todo momento".

También prometió actualizar a la población una vez que el Ministerio de Seguridad Nacional haya concluido las investigaciones.

Según un informe titulado "Game Changer - Herpes Vaccine Shows Promise", que se publicó en febrero de 2017 en un sitio web de la institución educativa, en verano de 2016, 20 personas viajaron a la federación de Saint Kitts y Nevis para tener la oportunidad "de ver su deseo hecho realidad: detener el dolor del herpes".

Según el sitio web de la escuela, una vacuna desarrollada por un investigador asociado con William Halford, PhD., Profesor

asociado en el Departamento de Microbiología Médica, Inmunología y Biología Celular en la Escuela de Medicina SIU, estaba siendo testada en un grupo de ciudadanos estadounidenses y británicos.

"Los resultados fueron impresionantes, sugiriendo que podía anticiparse la existencia de una cura funcional para la enfermedad", señaló el artículo.

Continuó: "La vacuna fue el resultado de los 15 años de investigación inmunológica contra el herpes que realizó el Dr. Halford, incluyendo una serie de estudios para demostrar la seguridad del uso de una vacuna de virus atenuados (debilitado), un método que ha perdido popularidad con la comunidad científica en los últimos 30 años, ya que el desarrollo de vacunas sintéticas ha atraído más financiamiento para la investigación".

El artículo indicaba además que el ensayo se diseñó por conveniencia, velocidad y eficacia, y se usó como medio para "introducir la vacuna TheravaxHSV-2 en un ambiente acogedor que interesaría tanto a pacientes como a científicos".

"Si bien el ensayo fue de tamaño modesto, los resultados positivos han generado entusiasmo y optimismo entre la comunidad virtual de los enfermos con herpes. Se ve como una nueva base sobre la cual se puede construir la esperanza. El cien por ciento de los participantes informaron mejoras en sus síntomas", agregó.

El Dr. Patrick Martin, que era el director médico (CMO) cuando se realizó el ensayo y desconocía que en ese momento se estuvieran realizando ensayos con vacunas en la federación, dijo en un comunicado "yo fui el director médico desde el 1 de octubre de 2004 hasta el 16 de junio de 2016. Durante ese período, no me enteré de que hubiera ningún ensayo con vacunas en la federación".

Sin embargo, el Dr. Martin señaló que la investigación para la salud se considera universalmente como una función esencial de salud pública, ya que los nuevos medicamentos, vacunas y dispositivos están destinados a mejorar la salud y se desarrollan a través de prácticas establecidas. "Los ensayos de nuevas vacunas y medicamentos son importantes proyectos de investigación [que] merecen verificar que se hacen con adherencia estricta a las mejores prácticas internacionales de ética en la investigación y metodologías científicas", dijo.

También indicó que St. Kitts y Nevis es miembro de la comunidad internacional de naciones y se ha adherido a los marcos aprobados por las Naciones Unidas para evaluar los méritos de la investigación y otras investigaciones que involucren a seres humanos.

"Los procesos de investigación son conocidos por los ministerios de salud (federales y locales)", dijo. "El punto focal es la oficina del director médico (CMO), el funcionario más experimentado en los asuntos científicos y técnicos relacionados con la salud. La responsabilidad de examinar y aprobar las propuestas presentadas recae en la CMO, que está facultado por la Ley de Salud Pública, sujeta a la autoridad máxima del ministro".

Martin dijo que, en 2014, el gobierno redactó una legislación para establecer una Junta de Revisión Institucional (IRB) formal. "Esta fue una respuesta directa al creciente interés en realizar investigaciones de salud en la federación, incluyendo la investigación con células madre", dijo. "Todas las [personas] que deseen llevar a cabo investigaciones con sujetos humanos (residentes o no) deben presentar las propuestas por escrito y recibir la aprobación por escrito del CMO antes iniciar la investigación. Las propuestas de investigación y otras investigaciones que pasaron por alto la oficina del CMO o que no fueron sancionadas por la oficina del CMO deben considerarse como no éticas y falsas".

### Polémica por ensayo de una vacuna contra el herpes en el extranjero

Marisa Taylor

*Kaiser Health News*, 28 de agosto de 2017

<https://khn.org/news/polemica-por-ensayo-de-una-vacuna-contra-el-herpes-en-el-extranjero/>

Desafiando las protecciones de seguridad que los Estados Unidos exigen para todos los ensayos clínicos en humanos, una universidad estadounidense y un grupo de libertarios ricos, incluyendo un destacado partidario de Donald Trump, están respaldando las pruebas de una vacuna experimental contra el herpes genital fuera del país.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) indican que, en el país, alrededor de [una de cada 6 personas](#) de entre 14 y 49 años tiene herpes genital.

Los empresarios estadounidenses, entre los que está Peter Thiel, asesor de Trump, invirtieron \$7 millones en la investigación en curso de esta vacuna, según la compañía estadounidense que lidera el estudio. A pesar que el primer ensayo clínico, realizado en la isla caribeña de St. Kitts, no siguió las normas de seguridad tradicionales, la Southern Illinois University (SIU) también promocionó el trabajo y a su investigador principal.

El Ministerio de Salud de St. Kitts dijo en un comunicado que no tenía ninguna información sobre la realización de este ensayo clínico en la isla, y que ningún organismo gubernamental lo había aprobado. En el mismo comunicado de prensa anunciaron que se había abierto una investigación.

Ni la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) ni un panel de seguridad, conocido como comité de revisión institucional (IRB), monitorearon la prueba de la vacuna que, dicen sus creadores, previene brotes de herpes. La mayoría de los 20 participantes fueron estadounidenses portadores del virus a los que trasladó a la isla para recibir las vacunas, según Rational Vaccines, la compañía que supervisó el ensayo.

"Evidentemente lo que están haciendo es poco ético", dijo Jonathan Zenilman, jefe de la División de Enfermedades Infecciosas del Centro Médico Bayview de Johns Hopkins. "Hay una razón por la cual los investigadores confían en estas protecciones. La gente puede morir".

Los riesgos son reales. Si no se manejan adecuadamente, los ensayos experimentales con virus vivos podrían causar

infecciones o efectos secundarios en los infectados. El herpes genital es causado por dos cepas de un virus que pueden desencadenar brotes de úlceras dolorosas. Muchos pacientes no tienen síntomas, aunque un pequeño número sufre mucho. El virus se transmite principalmente por contacto sexual, pero también puede ser liberado a través de la piel.

El empuje detrás de la vacuna es tanto político como médico. El presidente Donald Trump ha prometido [acelerar la aprobación de la FDA](#) de algunos medicamentos. El comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, quien tenía profundos lazos financieros con la industria farmacéutica, [criticó a la FDA](#) antes de su confirmación por priorizar la protección del consumidor en detrimento de las innovaciones médicas.

Los investigadores estadounidenses se trasladan cada vez más a países en desarrollo para realizar ensayos clínicos, citando el aumento de los costos internos. Pero para aprobar el fármaco para el mercado de los Estados Unidos, la FDA requiere que un IRB, o un equivalente internacional, revise y apruebe los ensayos clínicos que involucran a participantes humanos. El IRB puede rechazar la investigación por preocupaciones sobre su seguridad.

Robert Califf, quien se desempeñó como comisionado de la FDA en el gobierno de Barack Obama hasta enero, dijo que no podía pensar en un caso previo en el que los investigadores estadounidenses no establecieran un IRB en el extranjero. "Hay una tradición de tener una supervisión de las pruebas con humanos, y existe por buenas razones", dijo. "Puede ser legal hacerlo sin este control, pero está mal".

Sin embargo, Rational Vaccines minimizó las preocupaciones de seguridad, afirmando que había poco riesgo de que se perjudicara a los participantes porque ya tenían herpes. Agustín Fernández III cofundó Rational Vaccines con el profesor de la SIU, William Halford. Dijo que Halford, el investigador principal en el ensayo, que se realizó de abril a agosto de 2016, tomó las precauciones necesarias. Halford murió de cáncer en junio.

La universidad [apoyó el trabajo de su profesor](#) publicando un [artículo glamoroso](#) sobre la vacuna en su sitio de internet. SIU es uno de los titulares de la patente de la vacuna y estableció una cuenta bancaria de negocios para recibir donaciones para este trabajo.

No obstante, los funcionarios de la universidad dijeron que no tenían responsabilidad legal para asegurar que las medidas de seguridad estuvieran establecidas porque la universidad tiene una relación de independencia con Rational Vaccines.

"La Facultad de Medicina de la SIU no tuvo ninguna participación en el ensayo clínico de Rational Vaccines", dijo Karen Carlson, portavoz de la universidad. "Pero estamos seguros que como director científico de Rational Vaccines, el doctor Halford siguió los protocolos de seguridad apropiados para el ensayo clínico".

Pero otros investigadores dijeron que estaban consternados por lo que describieron como la complicidad de la universidad al ignorar más de 70 años de protocolos de seguridad. Los científicos comenzaron a reclamar supervisiones más rigurosas de los ensayos clínicos a raíz de las atrocidades nazis que involucraban experimentos humanos en los años 40.

“No se pueden ignorar las protecciones para humanos que han evolucionado desde el final de la Segunda Guerra Mundial”, dijo Zenilman, quien se desempeñó como consultor técnico de la comisión presidencial sobre cuestiones de bioética durante la administración Obama.

Zenilman, experto en enfermedades de transmisión sexual, citó la investigación del gobierno estadounidense a finales de los 40 que deliberadamente infectó a los participantes del [estudio en Guatemala](#) con virus sexuales sin su consentimiento.

En 1974, el Congreso aprobó amplias regulaciones para proteger a los seres humanos, requiriendo comités de supervisión en investigaciones financiadas por el gobierno. Más tarde, un comité consultivo del gobierno de los Estados Unidos escribió sobre la necesidad de que estos comités aseguren que se establezcan “principios éticos básicos” para proteger a los seres humanos de daños. El Informe Belmont de 1979 también instó a los investigadores a equilibrar el riesgo para el ser humano contra el beneficio de cualquier avance en la medicina.

Aunque la FDA no quiso comentar sobre el ensayo de la vacuna contra el herpes, la vocera Lauren Smith Dyer dijo que “la FDA cree que la supervisión de las investigaciones clínicas, incluyendo la revisión de un IRB, es de vital importancia y es un requisito regulatorio para las investigaciones clínicas sujetas a las regulaciones de la FDA”.

A pesar de la postura de Gottlieb sobre la necesidad de racionalizar la FDA, muchos investigadores se muestran escépticos de que se llegue a aprobar una vacuna basada en ensayos que no siguieron las regulaciones estadounidenses o las normas de seguridad tradicionales.

Aun así, Fernández, ex cineasta de Hollywood, dijo que él y sus inversionistas planean enviar los datos del ensayo a la FDA con la esperanza de obtener la aprobación de la vacuna. Si la FDA no responde favorablemente, dijo, la compañía continuará sus ensayos en México y en Australia. Fernández agregó que espera establecer un IRB para los próximos estudios. Sin importar cómo, planea fabricar la vacuna fuera del país. Sin embargo, sin la aprobación de los Estados Unidos, los desafíos para comercializarla aquí siguen siendo significativos.

Un representante de Thiel dijo que el multimillonario no estaba disponible para responder preguntas por correo electrónico o en una entrevista. Thiel, quien cobró renombre como cofundador de PayPal, supuestamente aconsejó a Trump en posibles nominados a la FDA después de donar \$1,25 millones a su campaña presidencial. Thiel ha sido un crítico de la FDA, alegando en una entrevista que su proceso de aprobación era tan pesado [“que hoy no se podría inventar la vacuna contra la polio”](#).

Fernández dijo que espera que los ensayos pongan presión política sobre la FDA para darle una mirada más cercana a la vacuna. Explicó que su vacuna se dirigirá inicialmente a ayudar a los pacientes que experimentan los “peores” síntomas.

“No voy a parar”, dijo Fernández, quien describió las pruebas como su misión personal. “Demasiadas personas están sufriendo”. Antes del ensayo, Halford probó la vacuna en sí

mismo y en Fernández. Después que no lograra obtener fondos federales y un IRB, Halford avanzó con el ensayo clínico en St. Kitts.

Otros investigadores dijeron que temían que los pacientes con herpes genital, desesperados, buscaran participar de la prueba o conseguir la vacuna sin que se les informara correctamente sobre los riesgos.

Científicos de varias universidades y centros de investigación clínica privados están trabajando en dos vacunas diferentes contra el herpes bajo la supervisión de la FDA y un IRB. Se espera que uno de ellos inicie la fase final de ensayos antes de 2018, para luego enviar la información a la FDA para su aprobación final. Además, los Institutos Nacionales de Salud han llevado a cabo un primer ensayo con una tercera vacuna potencial.

Los investigadores de la vacuna dijeron a Kaiser Health News que el ensayo de St. Kitts demostró que la vacuna es segura y altamente efectiva en la prevención de brotes en pacientes con herpes.

Los resultados no han sido publicados en una revista científica (que son evaluadas por colegas) y un intento previo de Halford de publicar un artículo fue rechazado. Los revisores de [Future Virology](#) dijeron que estaban preocupados por la falta de seguridad y dijeron que eran escépticos acerca del enfoque científico.

Sin embargo, algunos pacientes con herpes, que son parte de una comunidad en línea muy unida, han seguido el proyecto con esperanza y entusiasmo.

Un participante estadounidense dijo que decidió publicar su experiencia a pesar del estigma de la condición. Richard Mancuso dijo que fue reclutado para el ensayo clínico a través de Facebook y llegó a ser amigo de Halford, a quien describió como un “héroe”. Mancuso dijo que la vacuna ha detenido sus brotes, que eran graves. “Esto me ha salvado la vida”, dijo.

Carlson, la vocera de la universidad, dijo que la institución supo por primera vez del ensayo en octubre de 2016, luego que terminara. Agregó que Halford no necesitó presentar el ensayo ante la universidad o un comité porque el estudio no fue supervisado por la universidad.

Sin embargo, después que la reportera preguntó sobre la falta de un comité revisor, Carlson dijo que la universidad “tomaría esta oportunidad para revisar nuestros procesos internos para asegurar que estamos siguiendo las mejores prácticas”.

**Ensayos clínicos no éticos en África - Los casos de Egipto, Kenia, Zimbabwe y Sudáfrica** (*Unethical clinical trials in Africa - The Cases of Egypt, Kenya, Zimbabwe and South Africa*) (págs 40)

WEMOS, Julio 2017

[https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2017/07/JH\\_Wemos\\_Clinical-Trials\\_v5\\_def.pdf](https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2017/07/JH_Wemos_Clinical-Trials_v5_def.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos

Los ensayos clínicos en África no siempre se implementan según las directrices éticas más reconocidas. Esto pone a los participantes en ensayos clínicos en riesgo de sufrir daños físicos o de que se violen sus derechos. Este es el mensaje principal del informe que Wemos ha publicado hoy. Wemos insta a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a ser más estricta al evaluar los ensayos clínicos poco éticos y a ser más transparente sobre su estrategia para garantizar que los ensayos son éticos.

La nueva publicación es un resumen de cuatro informes sobre los ensayos clínicos en cuatro países (Egipto, Sudáfrica, Zimbabue y Kenia) que Wemos había publicado con otros colaboradores

El año pasado, una compañía farmacéutica brindó orientación judicial a un participante egipcio en un ensayo clínico para que presentara un reclamo contra una organización con la que colaboramos, Public Eye. <https://www.wemos.nl/en/report-on-clinical-trials-in-egypt-prompts-legal-case/#more-3486>  
<https://www.publiceye.ch/en/>.

El detonante de la denuncia fue un informe recientemente publicado sobre los ensayos clínicos en Egipto. Esto ilustra cómo la industria farmacéutica no tiene problemas en amedrentar a las organizaciones que hacen investigaciones críticas. Este tipo de investigación es crucial para proteger a los participantes en los ensayos clínicos, que a menudo son vulnerables, y para exponer las prácticas poco éticas en los ensayos.

### Violación de la Declaración de Helsinki

Aunque los cuatro países difieren en términos de reglas y regulaciones de los ensayos clínicos, las enfermedades más comunes y las autoridades reguladoras, encontramos varias similitudes que demuestran que los problemas son sistémicos. Por ejemplo, descubrimos que los participantes en los ensayos clínicos no siempre sabían que se habían inscrito en un ensayo porque los investigadores del ensayo no siempre eran transparentes al respecto. Además, muchos participantes aceptaron participar en el ensayo porque era la única forma de recibir tratamiento, por la falta de acceso a la atención médica en su país. Pero esto significaba que el consentimiento no siempre es voluntario o informado, un aspecto muy importante que se incluye en la Declaración de Helsinki. Además, en caso de daño físico por participar en un ensayo clínico, fue muy difícil conseguir una compensación financiera.

Wemos insta a que los controles de los ensayos clínicos en países de bajos y medianos ingresos sean más estrictos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debería realizar más controles en estos países. Además, instamos a EMA a ser más transparente sobre sus informes de investigación, y a hacerlos públicos. El Parlamento Europeo ya argumentó a favor en abril.

Lea el informe 'Clinical trials in Africa'

[https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2017/07/JH\\_Wemos\\_Clinical-Trials\\_v5\\_def.pdf](https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2017/07/JH_Wemos_Clinical-Trials_v5_def.pdf)

Los otros están disponibles en:

Egypt <[https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2016/12/PE\\_Report-Egypt\\_12-16\\_def-v2-12.12.2016.pdf](https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2016/12/PE_Report-Egypt_12-16_def-v2-12.12.2016.pdf)>,  
South Africa <<https://www.wemos.nl/wp->

[content/uploads/2016/06/Clinical\\_Trials\\_Industry\\_South\\_Africa\\_2013.pdf](https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2016/06/Clinical_Trials_Industry_South_Africa_2013.pdf)>,  
Zimbabwe <<https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2016/06/report-Clinical-Trials-Realities-in-Zimbabwe-Dealing-with-Possible-Unethical-Research.pdf>>,  
Kenya <[https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2016/06/The\\_Clinical\\_Trials\\_Industry\\_in\\_Kenya.pdf](https://www.wemos.nl/wp-content/uploads/2016/06/The_Clinical_Trials_Industry_in_Kenya.pdf)>

También puede leer el informe en

Issuu <<https://issuu.com/stichtingwemos2017>>:

**Un ensayo clínico patrocinado por NIH, que involucra a pacientes con ataque cardíaco de Estados Unidos y Canadá, debe suspenderse** (*Unethical NIH-Sponsored clinical trial – Involving heart attack patients throughout the U.S. and Canada – Must Be Halted*)

Public Citizen, 1 de agosto de 2017

<https://www.citizen.org/media/press-releases/unethical-nih-sponsored-clinical-trial-%E2%80%93-involving-heart-attack-patients>

Traducido por Salud y Fármacos

Public Citizen pidió la suspensión inmediata de un ensayo clínico que se espera involucre miles de pacientes con ataque cardíaco de Estados Unidos y Canadá por violaciones éticas potencialmente graves. Public Citizen explicó las razones de forma detallada en una carta enviada hoy a la Oficina de Protecciones de la Investigación en Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU. Y la Oficina de Supervisión de Investigación (ORO) del Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE UU.

El ensayo Myocardial Ischemia and Transfusion (MINT) asignará aleatoriamente a los pacientes hospitalarios que sufran ataques cardíacos agudos y anemia significativa a una de dos estrategias de transfusión de sangre en función de sus niveles de glóbulos rojos (RBC). Algunos serán asignados a una estrategia "liberal", es decir que serán transfundidos antes y con niveles más altos de glóbulos rojos, y otros serán asignados a una estrategia "restrictiva" por lo que serán transfundidos cuando alcancen un nivel de glóbulos rojos significativamente más bajo.

Luego, los investigadores medirán cuántos sujetos mueren o tienen otro ataque cardíaco en un periodo de 30 días. Estudios anteriores sugieren de forma bastante convincente que la estrategia de transfusión restrictiva es más probable que ocasione más ataques cardíacos y muertes que la estrategia liberal.

La muestra planificada de sujetos es 3.500, que se inscribirán en varias docenas de instituciones en EE UU y Canadá. En marzo y abril de 2016, los investigadores de 67 instituciones proporcionaron cartas de apoyo al investigador principal del ensayo MINT, expresando su compromiso o interés en participar en el ensayo. En algunos casos, los investigadores podrían haber retirado el apoyo, o una institución podría no dar su aprobación. La lista de instituciones que expresaron interés y que tiene Public Citizen incluye a cuatro hospitales del VA.

El estudio está siendo financiado por los Institutos Nacionales de Salud, por lo que está sujeto a la jurisdicción de la OHRP.

Cualquier participación de los centros médicos de VA conllevaría que estuviera sujeto a la supervisión de la ORO del VA.

Public Citizen ha revisado el protocolo del ensayo MINT, los formularios de consentimiento y la información general, y preocupa que el ensayo carezca de protecciones adecuadas para los sujetos humanos y viole los principios éticos básicos:

- La estrategia de transfusión restrictiva puede representar un riesgo inaceptable para la salud y la vida de los sujetos;
- El protocolo del ensayo no proporciona información clave, incluyendo una descripción de cómo los centros que van a inscribir pacientes manejan rutinariamente las transfusiones de sangre en pacientes con infarto de miocardio hospitalizados, y que un Comité de Ética Institucional (IRB) tendría que determinar si el estudio cumple con los criterios de aprobación; y
- El formulario de consentimiento no describe adecuadamente el propósito de la investigación, los riesgos del ensayo y si las estrategias de transfusión que se van a testar son experimentales.

"Una de las fallas éticas más problemáticas del ensayo MINT es que el consentimiento informado no informa adecuadamente a los pacientes sobre los posibles riesgos de la estrategia restrictiva de transfusión de sangre", dijo el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "Una

persona razonable que esté considerando inscribirse en este ensayo seguramente querrá conocer los resultados de investigaciones previas que sugieren fuertemente que el uso de una estrategia restrictiva en pacientes con ataque cardíaco aumenta las posibilidades de morir o sufrir otro ataque de corazón, y sin embargo el formulario de consentimiento no menciona estos riesgos".

Public Citizen hace un llamamiento a OHRP y ORO para que suspendan de inmediato las inscripciones en este ensayo, y exigen que los investigadores realicen encuestas detalladas y / o estudios sobre las prácticas actuales de transfusión de sangre en pacientes hospitalizados con ataque cardíaco en las instituciones participantes.

Las agencias también deben exigir a los investigadores que revisen el protocolo e incluyan toda la información sobre los ensayos clínicos aleatorizados que se hayan realizado comparando las estrategias de transfusión de sangre liberales y restrictivas, y sobre cómo el ensayo MINT afectará la atención de los pacientes en las instituciones que van a inscribir pacientes, dijo Public Citizen.

Los investigadores también deben revisar los formularios de consentimiento y enviarlos, junto con el protocolo revisado, a la OHRP, ORO y los IRB responsables de revisar el ensayo, dijo Public Citizen.

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

**Tras la tragedia del ensayo de medicamentos en Francia, la Unión Europea emite nuevas reglas para proteger a los voluntarios que participan en estudios** (*After French drug trial tragedy, European Union issues new rules to protect study volunteers*)

Hinnerk Feldwisch-Drentrup

Science, 1 de agosto de 2017

[http://www.sciencemag.org/news/2017/08/after-french-drug-trial-tragedy-european-union-issues-new-rules-protect-study?utm\\_campaign=news\\_weekly\\_2017-08-04&et rid=295682493&et cid=1476136](http://www.sciencemag.org/news/2017/08/after-french-drug-trial-tragedy-european-union-issues-new-rules-protect-study?utm_campaign=news_weekly_2017-08-04&et rid=295682493&et cid=1476136)

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido reglas más estrictas para los ensayos clínicos que testan medicamentos por primera vez en humanos. Su objetivo es proteger mejor a los participantes en esos primeros estudios en humanos, a menudo voluntarios sanos que reciben una recompensa financiera.

La directriz, que fue emitida el 25 de julio, entrará en vigor en febrero de 2018. Surge tras una tragedia sucedida en Francia hace un año que provocó la muerte de un hombre y graves daños neurológicos en otros cuatro. Pero algunos dicen que la nueva normativa no es suficiente.

La nueva directriz enfatiza que los productores de fármacos deben realizar pruebas preclínicas exhaustivas de cada nuevo compuesto, incluyendo cómo se une a su objetivo y si tiene los llamados efectos fuera del objetivo; sin embargo, los expertos sostienen que estos estudios no fueron suficientes para prevenir la tragedia en el caso del estudio francés. La EMA también

proporciona una guía más detallada sobre cómo se debe ir aumentando la dosis y monitorear la seguridad de los sujetos. Los patrocinadores de los ensayos deben tener estrategias para minimizar los riesgos en cada etapa del estudio y tienen que lidiar con los eventos adversos de manera oportuna y adecuada.

La nueva guía también incorpora disposiciones para los ensayos que incluyen múltiples subestudios, cuya utilización ha aumentado durante la última década. (El ensayo francés, dirigido por Biotrial en Rennes para una compañía farmacéutica portuguesa llamada Bial, usó múltiples grupos de voluntarios para probar diferentes regímenes de dosificación e interacciones con los alimentos). En algunos casos, los productores de fármacos deben analizar todos los resultados de las etapas anteriores antes de pasar a la siguiente.

El neurofarmacólogo Daniele Piomelli de la Universidad de California en Irvine ve con agrado varias de las nuevas reglas. Bial y Biotrial tomaron la "incomprensible decisión" de probar dosis diarias de hasta 100 miligramos, dice, cuando se había demostrado que dosis mucho más bajas inhibían la enzima objetivo por completo; las nuevas reglas habrían impedido eso.

Pero la directriz no aborda suficientemente otro error, dice Piomelli. A la mañana siguiente de que el primer voluntario fuera hospitalizado con síntomas de accidente cerebrovascular, los sujetos restantes recibieron otra dosis del medicamento experimental. Según las nuevas reglas de EMA, una reacción adversa grave, aunque solo afecte a un sujeto, debe considerarse razón suficiente para detener el estudio y analizar "si podría estar relacionado" con el candidato a fármaco. Pero Piomelli dice que

cuando se trata de voluntarios sanos, cualquier evento adverso grave debe suponerse que está relacionado con los medicamentos. "En caso de duda, te detienes", dice.

EMA "ciertamente intentó mejorar" la guía, dice Joerg Hasford de la Universidad Ludwig Maximilians de Munich en Alemania, presidente de la Asociación de Comités de Ética en Investigación Alemanes. Pero la fraseología es "supersuave", dice Hasford. Los productores de medicamentos quieren que los estudios avancen rápidamente, y EMA parece darles cabida, dice. Los estudios que constan de partes múltiples, por ejemplo, son atractivos para los patrocinadores de los ensayos porque solo tienen que solicitar la aprobación y producir información para los participantes una vez. Pero Hasford dice que este tipo de diseño de los estudios no debería permitirse para los primeros ensayos en humanos.

La directriz también carece de suficiente orientación ética sobre la ponderación de los beneficios frente a los riesgos antes de que comience el ensayo, agrega. Algunos investigadores criticaron el ensayo Bial porque la compañía no había demostrado que el fármaco de prueba, llamado BIA 10-2474, fuera un candidato a fármaco lo suficientemente prometedor. "No estaba claro que este compuesto fuera útil para nada", dice Piomelli.

En un correo electrónico a ScienceInsider, un portavoz de EMA dijo que las directrices deben cubrir muchos escenarios diferentes y que la agencia no puede producir un "documento omnicompreensivo". Los patrocinadores de los ensayos deben interpretar y aplicar las disposiciones de forma "proporcional al nivel de incertidumbre de la nueva droga y a las características de los sujetos", dice. Y la revisión se centra en aspectos técnicos, enfatiza; los comités de ética son responsables de sopesar las cuestiones éticas de los estudios.

**Muchas políticas de transparencia farmacéutica son vagas, ambiguas y contradictorias** (*Many pharma transparency policies are vague, ambiguous, and contradictory*)

Ed Silverman

STATnews, 26 de julio de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Después de varios años de estar presionando a los fabricantes de medicamentos para que divulguen los resultados de los ensayos clínicos, un nuevo análisis revela que la transparencia de muchas empresas sigue siendo incompleta o inconsistente.

En general, el 95% de las 42 compañías analizadas, incluyendo los 25 fabricantes más importantes de medicamentos por su volumen de ventas, habían publicado su política de transparencia. Sin embargo, los detalles a menudo variaban enormemente en términos de lo que se revela e incluso en la forma de interpretar algunas de las políticas.

Por ejemplo, el 71% de las empresas tenía políticas para registrar todos los futuros ensayos, solo el 50% de las políticas de estas empresas hicieron referencia a los ensayos concluidos, el 69% de las políticas incluyeron a los ensayos Fase IV o post comercialización, y solo el 5% realiza auditorías de cumplimiento. Y no todos los fabricantes de medicamentos se comprometieron a compartir los resultados dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del ensayo.

Se descubrió que frecuentemente las políticas eran vagas, estaban redactadas de manera ambigua y tenían contradicciones internas.

Sanofi, por ejemplo, indicó su compromiso de publicar los resultados de los "ensayos clínicos de fase I a IV realizados en pacientes, [pero solo] para algunos ensayos de vacunas realizados en sujetos sanos". AstraZeneca se comprometió a publicar información en el portal de la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*) que desde 2011 no existe (Puede leer más sobre compañías específicas <http://policyaudit.alltrials.net/download/>).

"Encontramos ejemplos en ambos extremos de buenas y malas prácticas", dijo el Dr. Ben Goldacre, cofundador de la campaña AllTrials en el Reino Unido, que ha abogado por una mayor divulgación de datos, y es coautor del análisis que fue publicado en BMJ.

Curiosamente, los autores encontraron que al menos una empresa había cumplido con "cada uno de los elementos de las mejores prácticas en torno a la transparencia, [lo que] sugiere firmemente que todos son alcanzables, y que no existen barreras prácticas para que todas las empresas se comprometan a cumplir con todos los elementos de mejores prácticas".

Los hallazgos son el resultado de años de forcejeos entre fabricantes de medicamentos, académicos y grupos de consumidores sobre el tema de la transparencia. Una preocupación central es la capacidad de los investigadores para verificar independientemente los resultados de los estudios y, en consecuencia, mejorar los tratamientos para los pacientes, lo que puede producir mejor salud y reducir los costos.

El impulso por una mayor transparencia se produjo después de que varios escándalos de seguridad revelaran que los datos de los ensayos de algunos medicamentos nunca se publicaron o divulgaron por completo. En 2012, por ejemplo, GlaxoSmithKline pagó una multa de US\$3.000 millones, en parte, por no revelar datos sobre su antidepresivo Paxil.

En 2013, AbbVie demandó a la Agencia Europea de Medicamentos para evitar la divulgación de datos de ensayos que la compañía consideraba confidenciales. Para resolverlo, la EMA acordó redactar algunos datos, que el año pasado impulsaron al Defensor del Pueblo Europeo a instar a la EMA a tomar una postura más dura contra los fabricantes de medicamentos.

Desde entonces, varias compañías en diversos grados han tomado medidas para publicar datos. Glaxo intentó rehabilitar su imagen creando un sitio web donde se pueden solicitar datos a más de una docena de fabricantes de medicamentos diferentes, y Johnson & Johnson trabaja con la Universidad de Yale para proporcionar acceso a sus datos.

Sin embargo, el nuevo análisis es el primero en comparar las diferentes políticas de las compañías.

Además, los hallazgos serán incorporados por docenas de administradores de activos y de fondos de pensiones, que colectivamente administran aproximadamente US\$4 billones, en

las evaluaciones de la transparencia de las compañías en las que invierten, según Sile Lane, otro coautor que dirige la campaña Sense About Science, la organización sin fines de lucro del Reino Unido que lanzó AllTrials.

En el momento de revelarse el plan por primera vez hace dos años, un funcionario de BNP Paribas Investment Partners señaló que las multas pagadas por 21 fabricantes de medicamentos por marketing indebido entre 2007 y mediados de 2015 ascendían a US\$40.000 millones, y el 43% estaba directamente relacionado con la minimización de efectos secundarios identificados durante los ensayos clínicos que no se informaron adecuadamente. También observó que un promedio del 30% de la valoración de

las acciones de las compañías farmacéuticas que hacen los analistas está directamente relacionada con los resultados de los ensayos clínicos de Fase III.

Sin embargo, los fabricantes de medicamentos no son los únicos que han hecho alarde de la transparencia. Una investigación de STAT descubrió que muchas de las principales instituciones de investigación médica violaron flagrantemente una ley federal que requiere que se divulguen públicamente los resultados de los estudios. Las violaciones dejaron grandes huecos en una base de datos del gobierno de EE UU que utilizan millones de pacientes y profesionales médicos para comparar la efectividad y los efectos secundarios de los tratamientos.

## Reclutamiento, consentimiento informado y perspectivas de los pacientes

**Science 37 obtiene fondos para desarrollar ensayos clínicos 'sin centro de investigación'** (*Science 37 gets funding to develop 'site-less' clinical trials*)

M. Ricci

*Pharma Forum*, 27 de abril de 2017

<https://pharmaphorum.com/news/science-37-gets-funding-develop-site-less-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

La estadounidense Science 37, una empresa tecnológica que pretende trasladar los ensayos clínicos a los hogares de las personas, ha obtenido más respaldo en una ronda de financiación de la serie C.

Los US\$29 millones ayudarán a desarrollar la oferta central de la compañía, el Network Oriented Research Assistant (NORA), una plataforma de ensayos clínicos "sin sitio".

NORA permite que las personas participen en ensayos clínicos desde la comodidad de sus propios hogares a través de dispositivos móviles y otros servicios de telemedicina. Les envía los recordatorios y las notificaciones del equipo de investigación, ofrece la oportunidad de conectarse con los miembros del equipo en cualquier momento, llenar los formularios de consentimiento de forma remota, reportar posibles efectos secundarios de la terapia utilizando imágenes tomadas con sus dispositivos móviles y muchas más funciones.

La idea es reducir los costos de los ensayos clínicos, facilitando el reclutamiento de los participantes y la recopilación de datos pertinentes de manera más eficaz, así como reducir la carga de los viajes de los pacientes a los centros de estudio.

"Muchos candidatos a fármacos no se desarrollan porque completar un estudio tradicional requiere los largos plazos y grandes costos", dijo Belinda Tan, cofundadora y directora médica de Science 37. "Solo el largo proceso de reclutamiento para ensayos es uno de los componentes que encarece el desarrollo de fármacos. Al racionalizar ese proceso esperamos acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos para los pacientes".

La compañía también menciona que un objetivo importante de la plataforma es ampliar la diversidad. Según Science 37, sólo el 5% de las minorías están representadas en todos los ensayos

clínicos, y representan sólo el 2% de los participantes en los estudios de cáncer.

"Hasta ahora hemos tenido un gran éxito con el modelo que hemos desarrollado. No sólo ha aumentado el número de personas que pueden participar en ensayos clínicos, sino que también se ha reducido el tiempo de reclutamiento en algunos casos en casi un 50%", dijo Noah Craft, cofundador y director general de Science 37. "El financiamiento nos ayudará a seguir creciendo y reclutar a los mejores talentos, tanto en el campo de la tecnología como de la industria de ensayos clínicos. La ronda también nos permitirá expandirnos a nuevas áreas terapéuticas y ofrecer la posibilidad de participar en estos ensayos a un conjunto mucho más amplio de grupos demográficos, incluyendo aquellos con acceso limitado a las principales instalaciones médicas donde estos ensayos normalmente se ofrecen".

La tecnología ya ha atraído US\$38 millones en fondos de diversas compañías farmacéuticas, entre ellas la empresa de inversión conjunta de Qualcomm y Novartis, dRx Capital, y Sanofi Ventures. También enumera a Lilly, Genentech y Philips.

Amgen Ventures y el brazo de inversión de Google, GV, se unieron a la más reciente ronda de financiación - dirigida por Glynn Capital Management - para agregar a su ya impresionante cartera de patrocinadores.

**Consentimiento informado para el objetivo del estudio en ensayos clínicos aleatorizados de antibióticos, de 1991 a 2011** (*Informed consent to study purpose in randomized clinical trials of antibiotics, 1991 through 2011*)

Peter Doshi, Peter Hur, Mark Jones, et al

*JAMA Intern Med.* Publication digital 21 de agosto de 2017

doi:10.1001/jamainternmed.2017.3820

Traducido por Salud y Fármacos

### Puntos clave

Pregunta: ¿Con qué frecuencia se explica el propósito del estudio a los posibles participantes en ensayos clínicos aleatorizados de antibióticos?

Hallazgos: en este análisis transversal de los documentos sobre ensayos clínicos que se entregan a los reguladores, ningún



formulario de consentimiento informado transmitió consistentemente la hipótesis principal del estudio.

Significado: Los pacientes que se inscriben en ensayos clínicos con antibióticos no reciben información precisa sobre el objetivo del estudio, lo que plantea cuestiones fundamentales sobre la ética del consentimiento en los ensayos con antibióticos.

## Resumen

**Importancia.** Los posibles participantes en investigación pueden suponer que los ensayos aleatorios que comparan intervenciones nuevas con intervenciones más antiguas siempre plantean la hipótesis de que la nueva intervención será más eficaz, como ocurre en los ensayos de superioridad. Sin embargo, los ensayos con antibióticos frecuentemente son de "no inferioridad" y permiten un grado de eficacia inferior considerado "clínicamente aceptable", en comparación con un fármaco efectivo más antiguo, a cambio de otros beneficios no relacionados con su eficacia (ej, disminución de los efectos adversos). Teniendo en cuenta que hay opciones diferentes en el balance beneficio-daño, el consentimiento informado adecuado requiere el suministro de información diferente según si el objetivo del ensayo es de superioridad o de no inferioridad.

**Objetivo.** Determinar el grado en que se explica el objetivo del estudio a los posibles participantes en ensayos clínicos aleatorizados de antibióticos y el grado en que los protocolos del estudio justifican la selección de la hipótesis de no inferioridad y el nivel de inferioridad "clínicamente aceptable".

**Diseño y lugar.** Análisis transversal de protocolos de estudio, planes de análisis estadísticos (SAPs) y formularios de consentimiento informado (ICF) a partir de los informes de ensayos clínicos enviados a la Agencia Europea de Medicamentos. Los ICF fueron leídos tanto por metodólogos como por investigadores que realizan estudios con pacientes.

**Principales resultados y medidas.** Se utilizaron los protocolos y SAPs como estándar de referencia para analizar la hipótesis primaria pre especificada y la lógica de la selección de las hipótesis de no inferioridad y los márgenes de no inferioridad. Esta información se cruzó con los ICFs para determinar si explicaban el propósito del estudio.

**Resultados.** Se obtuvieron documentos de 78 ensayos clínicos aleatorizados de 17 antibióticos con hipótesis de eficacia preespecificadas (6 de superioridad, 72 de no inferioridad) que se realizaron entre 1991 y 2011 e incluyeron a 39.407 pacientes. Se incluyeron 50 en el análisis de los ICFs. Todos los ICFs tenían secciones que describían el propósito del estudio; sin embargo, ninguno transmitió sistemáticamente la hipótesis de estudio ni a los metodólogos ni a los investigadores. Los metodólogos encontraron que 1 de 50 transmitió un objetivo del estudio. Los investigadores encontraron que 11 de 50 transmitieron un objetivo del estudio; y comparando con el estándar de referencia, 7 lo transmitieron con precisión y 4 de forma imprecisa. Setenta y uno de los 72 protocolos de ensayos de no inferioridad o SAPs no explicaron las razones para hacer un estudio de no inferioridad. Ninguno proporcionó un fundamento clínico para justificar la cantidad establecida de eficacia disminuida.

**Conclusiones y relevancia.** No se informó a los pacientes el propósito del estudio con exactitud, lo que plantea dudas con respecto a la ética del consentimiento informado en los ensayos con antibióticos. Los ensayos de no inferioridad y superioridad implican diferentes relaciones beneficio-daño que deben transmitirse para que el consentimiento informado sea ético.

## Los pacientes con cáncer luchan por comprender los ensayos clínicos (*Cancer patients struggle to understand clinical trials*)

Zosia Chustecka

*Medscape*, 11 de septiembre de 2017

[http://www.medscape.com/viewarticle/885482?src=WNL\\_confalert\\_170911\\_MSCPEDIT&uac=67369MY](http://www.medscape.com/viewarticle/885482?src=WNL_confalert_170911_MSCPEDIT&uac=67369MY)

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes con cáncer luchan por comprender en que consisten los ensayos clínicos, incluso cuando han participado en ellos. En una encuesta de 1.090 pacientes adultos con cáncer, más de la mitad no entendió los conceptos de equiponderación (*clinical equipoise*) o aleatorización.

En la encuesta, el 63% de los pacientes pensó que "mi médico se aseguraría de que obtuviera el mejor tratamiento en un ensayo clínico" y el 55% dijo que "mi médico sabría qué tratamiento del ensayo clínico era mejor".

Tampoco entendieron el concepto de aleatorización. La encuesta involucró a 1.090 pacientes que se trataban en 14 centros de cáncer en Irlanda. Alrededor de un tercio (30%) ya había tomado parte en un ensayo clínico, pero más de la mitad de estos pacientes no entendieron que aleatorización significa que el tratamiento se asigna de forma aleatoria. Entre los pacientes con cáncer que no habían participado en un ensayo clínico, la proporción fue incluso mayor: el 73% no pensó que la elección del tratamiento se realizara por azar.

"Esto demuestra que no entienden bien el concepto de aleatorización, y sabemos que este es un concepto difícil para los pacientes", comentó la autora principal Catherine Kelly, MD, profesora asociada de oncología médica en el Hospital Universitario Mater Misericordiae y University College en Dublín, Irlanda.

"También existe el concepto de equiponderación, es decir que la razón por la que se hace el ensayo clínico es porque no hay certeza sobre cuál es la mejor opción", dijo en una entrevista. Los resultados fueron bastante sorprendentes, dijo, porque incluso los pacientes que habían estado en un ensayo clínico todavía sentían que el médico tratante elegiría el mejor tratamiento y, lo que era más preocupante, que el médico se aseguraría de que recibieran el mejor tratamiento.

Estas respuestas muestran que los pacientes "confían mucho en sus oncólogos, con la expectativa de que el médico sepa cuál es el mejor tratamiento y se asegure de que lo reciban", dijo el Dr. Kelly.

Los hallazgos sugieren que los oncólogos y sus equipos de investigación necesitan explicar más claramente estos conceptos y sugiere la necesidad de que reciban mayor capacitación en habilidades de comunicación, sugirió el Dr. Kelly.

"Los médicos tienen la responsabilidad de informar adecuadamente a sus pacientes en este sentido, porque son en quienes los pacientes más confían", dijo el Dr. Kelly.

"Los pacientes, para proporcionar el consentimiento informado para participar en un ensayo, deben comprender estos conceptos clave, y los médicos deben explicarlos bien para aliviar cualquier temor que pueda impedir la participación de los pacientes. Por ejemplo, muchos no se dieron cuenta de que los ensayos clínicos no son simplemente una opción para cuando falla el tratamiento estándar", observó.

En respuesta a los hallazgos, la Dra. Bettina Ryll, presidenta del Grupo de trabajo de defensores de pacientes ESMO, comentó: "La pregunta de si los pacientes entienden la metodología de los ensayos clínicos es muy válida, y lo interesante de este estudio es que más de una cuarta parte los pacientes cuestionados habían participado en ensayos clínicos con anterioridad", dijo.

"Sin embargo, me sorprendió la edad media de la cohorte: 60 años. Sería interesante comparar los datos recopilados aquí con los de otros grupos de pacientes más jóvenes, que acceden a la información de manera muy diferente", observó la Dra. Ryll.

"También esperaba ver diferencias entre los grupos tumorales: entre los pacientes con cáncer de mama, por ejemplo, que constituyen casi un tercio de la cohorte del estudio y para la mayoría de los cuales existe un estándar de atención bien establecido, es probable que para ellos los ensayos clínicos tengan menos interés que entre los pacientes con cáncer de pulmón, para quienes el tratamiento estándar es menos efectivo".

La Dra. Ryll también advirtió: "Cuando hablamos de comprensión, es importante considerar que los pacientes y los médicos abordan los ensayos clínicos desde diferentes perspectivas. Por ejemplo, el concepto de asignación al azar es uno que muchos pacientes cuestionan desde un punto de vista moral. Equiponderación puede ser un concepto moral loable, pero es difícil de mantener si ya se conocen los resultados de ensayos anteriores: averiguar si un tratamiento es, por ejemplo, un 51% mejor o solo un 49% puede ser importante para una agencia de evaluación de tecnologías en salud, pero no para un paciente. Esto socava la conclusión de que los pacientes simplemente no entienden el concepto equiponderación".

Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2017. Resumen 1465P\_PR, presentado el 10 de septiembre de 2017.

## Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Intereses

**Janet Woodcock de la FDA: el sistema de ensayos clínicos no funciona** (*FDA's Janet Woodcock: the clinical trials system is 'broken'*) Ver en **Boletín Fármacos, Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en EE UU**

Zachary Brennan

*Regulatory Affairs Professionals Society*, 20 de septiembre de 2017

<http://raps.org/Regulatory-Focus/News/2017/09/20/28500/FDAs-Woodcock-The-Clinical-Trials-System-is-Broken/>

Traducido por Salud y Fármacos

**¿Cuánto cuestan los ensayos clínicos?** (*How much do clinical trials cost?*)

Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A

*Nature Reviews Drug Discovery*, 2017;16:381–382

doi:10.1038/nrd.2017.70 Publicado en línea el 19 de mayo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

El costo de sacar medicamentos nuevos al mercado y realizar ensayos clínicos es una preocupación básica de las compañías farmacéuticas, que año tras año se siguen enfrentando al aumento de los costos de los ensayos clínicos debido a que los programas de desarrollo clínico son cada vez más complejos. Esta complejidad se debe a factores que incluyen un mayor escrutinio regulatorio, la creciente necesidad de demostrar no sólo la seguridad y la eficacia de los nuevos fármacos, sino también su valor (particularmente en comparación con tratamientos establecidos para enfermedades como la diabetes y la osteoporosis), y los retos asociados con realizar ensayos en subpoblaciones definidas de pacientes o en pacientes con enfermedades raras.

A pesar de la clara necesidad de entender los costos del desarrollo de fármacos y los factores responsables, ha habido un sorprendente vacío de información sobre el costo real de realizar ensayos clínicos. Sin tener puntos de referencia fiables, es difícil que las empresas identifiquen los puntos más complejos de sus procesos y logren preparar un plan correctivo. Además, la falta de información dificulta hacer proyecciones y planes de presupuestos, particularmente cuando se utilizan nuevos modelos de desarrollo o se llevan a cabo ensayos en áreas en las que una empresa tiene una experiencia limitada.

Con el objetivo de proporcionar a las empresas una línea de base comparativa sobre el costo de los ensayos clínicos, en 2016 el Grupo KMR llevó a cabo el famoso estudio de costos de ensayos clínicos. Esta evaluación proporcionó a los altos directivos de las principales empresas de biofarmacia información confiable sobre los costos de esta industria, que les serviría para poder evaluar su eficiencia operacional y hacer proyecciones financieras más precisas, así como evaluar con mayor eficacia el costo de conceder licencias y adquirir activos. A continuación, presentamos algunos de los hallazgos clave de este análisis.

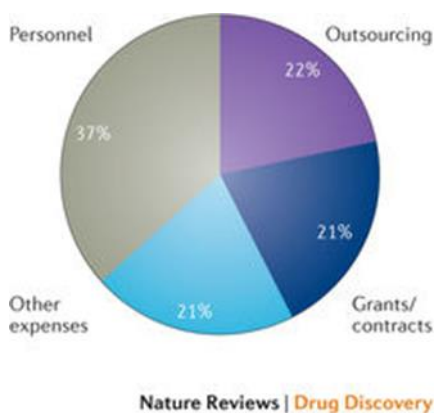
### Análisis

Los datos de 726 estudios de intervenciones en pacientes realizados entre 2010 y 2015 se obtuvieron directamente de siete grandes empresas (en 2016, según el ranking de ingresos, todas estaban entre las 20 primeras empresas de biofarmacia) (ver información adicional S1 en el artículo original para obtener más detalles). Se utilizó un proceso estandarizado para asignar los gastos atribuibles al desarrollo clínico -incluyendo personal, subcontratación y gastos- a cada uno de los ensayos utilizando la información sobre las horas trabajadas y los gastos directos. Este método inclusivo alivia los retos asociados con el análisis comparativo más tradicional que se venía utilizando. Por

ejemplo, hasta la fecha, la mayor parte de la información de costos se limitaba a la inversión externa, que no sólo excluye gran parte del costo real (por ejemplo, los empleados de la empresa), sino que se vuelve más confusa cuando la externalización varía según el estudio (es decir, manteniendo los demás factores constantes, los estudios que subcontratan más, parecerán más costosos).

Este proceso detallado de recolección de datos permitió desglosar los costos totales de los ensayos por conceptos de gasto para cada ensayo: personal, subcontratación, subvención / contrato y otros gastos. La figura 1 muestra las proporciones de cada uno de esos conceptos de gasto para el conjunto de ensayos de fase III. El gasto de personal representa, como media, el 37% de los costes totales de un ensayo de fase III, mientras que la subcontratación y el gasto en subvenciones / contratos representan aproximadamente una quinta parte del coste total del ensayo.

**Figura 1: Componentes del costo de los ensayos clínicos Fase III**



Datos procedentes de 273 estudios realizados en pacientes entre 2010 y 2015 (Ver los detalles de la información suplementaria S1 en el artículo original en inglés)

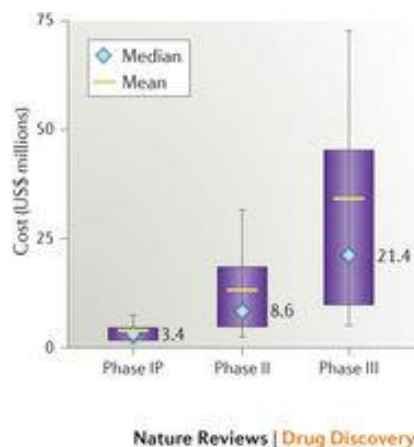
Los datos permiten evaluar el rendimiento de los costes de tres maneras: en primer lugar, comparando los costes de la cartera de ensayos clínicos de una empresa con los del grupo en general para comprender mejor cómo su perfil de costes difiere del de sus pares; en segundo lugar, evaluar el costo de la cartera de

ensayos de una empresa dada en relación con su área terapéutica particular y, en tercer lugar, examinar el perfil de costos de los ensayos en términos de eficiencia operacional. Aunque los datos sobre el desempeño individual de las empresas incluidas en la base de datos son confidenciales, los datos agrupados que se presentan aquí son útiles para comprender los principales componentes del costo, así como cuánto cuestan los ensayos clínicos.

*Mediana de los costos de los ensayos clínicos.* Para el primer tipo de evaluación, se pueden usar datos sobre la mediana del costo de los ensayos clínicos según su fase. Si se descubre que una empresa gasta más por ensayo, la causa puede explicarse por factores tales como el área terapéutica, los diferentes tipos de diseño de los ensayos o ineficiencias en los procesos operativos. Sin embargo, el resultado final será que, si por cualquier razón una empresa realiza ensayos más caros, se considerará menos productiva; es decir, incapaz de ejecutar el mismo número de ensayos por dólar.

Para los ensayos incluidos en la base de datos, la mediana del costo de realizar un estudio desde que se aprueba el protocolo hasta que se concluye el informe final del ensayo clínico fue de US\$3,4 millones para los ensayos de fase I que involucraron a pacientes, US\$8,6 millones para ensayos de fase II y US\$21,4 millones para ensayos de fase III (Figura 2).

**Figura 2. Costos de los ensayos clínicos (en millones de US\$)**



**Cuadro 1. Influencia de una selección de factores en el costo de los ensayos clínicos**

Factores	Descripción	Costo total del ensayo
Centro investigación	Número de centros donde se asignan pacientes aleatoriamente	▲
Sujetos	Número de pacientes aleatorizados	▲
Visitas	Número de visitas por paciente	▲
Duración	Duración del ensayo (desde que se aprueba el protocolo hasta el informe final del ensayo)	▲
Tamaño de la molécula	Molécula pequeña vs molécula grande	NS
Enfermedad rara	Enfermedad rara vs no rara	NS
Diseño adaptativo	Diseño adaptativo vs no adaptativo	NS
Actividad en mercado emergente	Actividad en el mercado emergente vs no actividad	▲
Sujetos en mercado emergente	Porcentaje de pacientes en el mercado emergente	▲
Regiones	Número de regiones	▲
Países	Número de países	▲

Los datos proceden de 726 estudios realizados en pacientes entre 2010 y 2015. Las medianas y las medias están indicadas con rombos y líneas respectivamente. Las cajas indican los percentiles 25 a 75 y las líneas verticales indican los percentiles 10 y 90. Fase IP = estudio de fase I con pacientes. Para más detalles vea la información adicional S1 (cuadro) en el documento original.

No es de sorprender que gran parte de la variabilidad de estos costos esté relacionada con el diseño del ensayo y factores tales como el número de sujetos, centros de investigación y visitas ( $P \leq 0,0001$ ) (Cuadro I). También se utilizaron técnicas estadísticas para identificar los factores clave que influyen en el costo y que dependen de las opciones estratégicas que elige una empresa, como la selección de los países en los que van a realizar los ensayos clínicos. Este análisis reveló, por ejemplo, que el aumento del número de países y el uso de los mercados emergentes aumentaron el costo (Cuadro 1). Tener una mayor proporción de pacientes en mercados emergentes también tiende a alargar la duración del ciclo (Nat. Rev. Drug Disc. 16, 157, 2017), particularmente para los estudios de fase III. Esto indica que, si bien estos países son útiles para ampliar la población de pacientes, plantean problemas tanto por ampliar los plazos como por aumentar los costos.

Los componentes que tienen un triángulo azul se asociaron con un aumento del costo del ensayo clínico ( $p \leq 0,0001$ ) NS= no significativo. Para más detalles ver información suplementaria S1 en el documento original.

Otro factor clave asociado a un mayor costo fue la duración del ensayo (Cuadro 1). Específicamente, cada mes adicional en la duración de un ensayo de fase III se traduce en una mediana de US\$671.000 adicionales. Con esta línea de base, incluso pequeñas reducciones en la duración del ciclo podrían aportar beneficios significativos a los presupuestos generales para el desarrollo clínico.

También hubo factores que no tuvieron ningún efecto estadísticamente significativo en el costo total del estudio, como por ejemplo si el ensayo utilizó un diseño adaptativo, si era para una enfermedad rara o para un producto biológico (Cuadro 1). Sin embargo, aunque los estudios de enfermedades raras no se asociaron a diferencias en el costo total del estudio, tuvieron un costo subsidiado más elevado y estadísticamente significativo ( $P = 0,0003$ ) por paciente, debido en parte a que los grupos de pacientes son más pequeños y a que los diseños son más complejos. De manera similar, los estudios con moléculas grandes también tuvieron costos de subvención significativamente más altos por sujeto ( $P = 0,004$ ).

**Desempeño operacional.** Aunque los factores asociados al diseño son esenciales para cualquier evaluación de costos, no aportan información sobre el desempeño operacional de las empresas; es decir, cuán bien ejecutan los ensayos clínicos de acuerdo con el diseño elegido. Para evaluar el desempeño operacional, hicimos una regresión multivariada para obtener un modelo estadístico que explicara los factores esenciales relacionados con el diseño del protocolo (es decir, un modelo sencillo (véase la información complementaria S1 en el documento original para leer los detalles). El diseño sencillo utiliza las siguientes características del ensayo: tamaño del

estudio (utilizando el volumen de los centros de investigación), el área terapéutica y la duración del tratamiento. Para los ensayos de las fases II y III, el modelo sencillo explica aproximadamente dos tercios y casi el 90% de la varianza en el costo total del estudio, respectivamente. La proporción inexplicada de la varianza (es decir, el 33% y el 10%) se debe al impacto que las estrategias operativas y de ejecución tienen sobre el costo total de cada estudio.

La eficiencia operativa de cada empresa incluida en la base de datos se calculó en base a la razón del gasto, calculando la proporción entre el gasto real y el programado (es decir, se deriva de un modelo). Esto demostró que a pesar de que la mayoría de los costos se explican por los parámetros de diseño del protocolo, todavía hay ineficiencias sustanciales en las operaciones en toda la industria. La disparidad en la eficiencia operacional ( $\pm 1$  desviación estándar) entre las compañías en el conjunto de datos equivale a una diferencia de aproximadamente US\$700 millones anuales en los costos totales de los ensayos clínicos de una empresa con el tamaño medio de las incluidas en esta base de datos.

Finalmente, identificamos las características comunes entre las empresas de alto y bajo rendimiento y encontramos varios temas interesantes. Por ejemplo, las empresas que gastan una mayor proporción de sus presupuestos de desarrollo clínico en la externalización obtuvieron mejores resultados al comparar los costos de los ensayos de fase I ( $R = -0,46$ ), pero peor al comparar los costos de los ensayos de fase III ( $R = 0,38$ ).

Además, las empresas que realizan ensayos para enfermedades raras tienen mayor probabilidad de ser menos productivas en la fase III ( $R = 0,67$ ).

### Para mejorar el desempeño

Comprender los factores que encarecen los ensayos clínicos es un esfuerzo complejo y detallado que requiere una metodología sólida para asegurar la comparabilidad entre las empresas y los ensayos. Esperamos que los datos proporcionados por nuestro análisis ayuden a las empresas a evaluar su desempeño e identificar áreas específicas para mejorar.

En general, existen tres grandes grupos de factores que pueden contribuir a mejorar el rendimiento: cambios a las características del diseño del ensayo (como el tamaño del estudio, el número de medidas de impacto y la duración del tratamiento), las opciones operativas (como la subcontratación y el uso de mercados emergentes) y reducciones en la duración del ensayo. Aunque las oportunidades para que las empresas individuales mejoren su desempeño deben ser entendidas a través de la evaluación minuciosa de sus propios datos sobre estos factores, nuestro análisis indica algunas áreas en las que podría ser particularmente útil enfocarse. Estas incluyen factores como la externalización durante las diferentes etapas del proceso de desarrollo clínico, el uso de mercados emergentes y aspectos operacionales que reducen la duración del ensayo. Comprender las relaciones entre todos los factores también será crucial para tomar decisiones óptimas.

**Declaración de conflictos de intereses.** Los autores de este artículo son empleados del grupo KMR, una consultora líder en

gestión que se centra en evaluaciones comparativas, análisis y gestión del rendimiento para las empresas biofarmacéuticas.

### Observatorio de ensayos: Tendencias en la complejidad del diseño de ensayos clínicos (*Trial watch: Trends in clinical trial design complexity*)

Getz KA, Campo RA, Tufts Center for the Study of Drug Development

*Nature Reviews Drug Discovery* 2017; 16:307

doi:10.1038/nrd.2017.65

Traducido por Salud y Fármacos

Durante los últimos 15 años, los retos de medir la seguridad y la eficacia de los fármacos que se están investigando para combatir enfermedades crónicas, difíciles de tratar o enfermedades raras en subpoblaciones de pacientes más estrictamente definidas, han ampliado el alcance de los ensayos clínicos y la carga de ejecutarlos. Otros factores que afectan al diseño del protocolo incluyen la captura de más medidas de resultado auto reportadas por el paciente y la recopilación de datos comparativos de eficacia y biomarcadores. Aquí ofrecemos nuevos datos de referencia sobre la complejidad de los ensayos, con el objetivo de que los patrocinadores del desarrollo de fármacos puedan comparar sus propias prácticas organizativas e informen a los profesionales de la investigación clínica sobre cómo ha ido evolucionando su diseño de protocolos.

El análisis se basa en 9.737 protocolos de ensayos clínicos que recibieron la aprobación del comité de ética entre 2001 y 2015, y han sido extraídos de la base de datos PICAS de Medidata, que

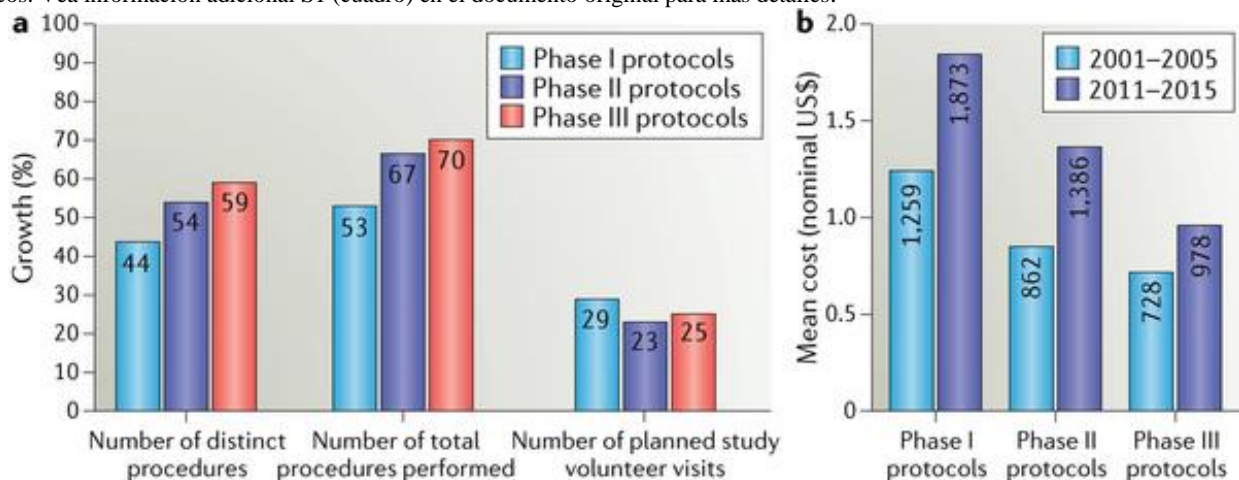
contiene protocolos e información detallada sobre los contratos con los centros de investigación de más de 170 compañías farmacéuticas y biotecnológicas globales (76% fueron proporcionados por las grandes empresas y 24% por empresas medianas y pequeñas (ver información adicional en S1 [cuadro] del documento original para más detalles). Se evaluaron y compararon elementos del diseño de los ensayos en dos períodos de tiempo - 2001-2005 y 2011-2015, con 10 años de separación para caracterizar tendencias. Este diseño permitió ampliar el periodo del análisis para obtener las ideas más significativas, y reducir el efecto de los ensayos que se salen de lo normal (outliers) en un año determinado.

Los elementos de diseño que se incluyeron estaban relacionados con la factibilidad de ejecución - incluyendo el número de procedimientos realizados, el número planificado de visitas de los voluntarios, el esfuerzo requerido para llevar a cabo los procedimientos y el costo por visita del voluntario del estudio.

Los resultados de este análisis muestran que los elementos de diseño de protocolo que se asocian a su ejecución han aumentado rápidamente. El número medio de procedimientos distintos por protocolo aumentó significativamente para las fases I, II y III, especialmente entre los protocolos de fase II y III (Figura 1a). La frecuencia con la que se realizó cada procedimiento creció a un ritmo aún más rápido, lo que condujo a un mayor crecimiento en el número medio de procedimientos totales. Durante este período, sin embargo, el número medio de visitas planificadas por voluntario creció a un ritmo mucho más modesto, lo que resultó en más procedimientos realizados por visita y una mayor carga sobre el voluntario.

### Figura 1: Tendencias en la complejidad y los costos de los ensayos clínicos

**a** | Tasas de crecimiento de elementos en el diseño de protocolos entre 2001-2005 y 2011-2015. **b** | Costo por visita del participante para los mismos dos periodos. El aumento de la complejidad del protocolo ha compensado el ahorro por la eficiencia en los procedimientos y los avances tecnológicos. Vea información adicional S1 (cuadro) en el documento original para más detalles.



Nature Reviews | Drug Discovery

Los protocolos de Fase I realizados en el período 2011-2015 fueron los más complejos, tuvieron la media más alta en número de procedimientos distintos (36) y de procedimientos totales (253). Los protocolos de Fase III registraron el mayor crecimiento relativo en el total de procedimientos llevados a cabo, aumentando en un 70%, de una media de 110 procedimientos en 2001-2005 a 187 en 2011-2015 (Figura 1a).

En 2001-2005 se realizaron un promedio de 22 procedimientos distintos por protocolo de fase III, en comparación con 35 en 2011-2015 - un aumento del 59%. El número medio de visitas planificadas de los voluntarios aumentó un 25%, de 12 visitas por protocolo en 2001-2005 a 15 visitas por protocolo en 2011-2015.

El trabajo necesario para administrar los protocolos de fases I, II y III en los centros de investigación también aumentó sustancialmente en el período de 10 años (información complementaria S1 [cuadro] en el artículo original), al igual que el costo medio por voluntario por visita (figura 1b). Aunque los costos de muchos procedimientos, como las pruebas de sangre, han disminuido durante la última década, el costo total por visita del voluntario ha aumentado considerablemente debido al aumento del número total de procedimientos realizados. Los estudios de Fase II registraron el mayor incremento en el costo nominal medio por visita (61%), seguido de cerca por los estudios de fase I (49%). Los estudios de Fase III mostraron un crecimiento más modesto en el costo promedio por visita, con un incremento del 34% en el período de 10 años.

Estos hallazgos son sorprendentes dada la existencia de investigación vinculando la complejidad del protocolo con ciclos más largos, un mayor número de enmiendas de protocolo y menores tasas de reclutamiento y retención de pacientes (por ejemplo, *Contemp. Clin. Trials* 28, 583-592, 2007). La recopilación de datos clínicos excesivos e innecesarios también puede comprometer la integridad y el análisis de los datos, resultar en tasas de error más altas, prolongar la duración de los estudios y retrasar las presentaciones a las agencias reguladoras.

Un número creciente de empresas farmacéuticas y de biotecnología y organizaciones de investigación por contrato (CROs) han adoptado medidas para optimizar sus diseños de protocolos a fin de mejorar la viabilidad, aliviar la carga para el voluntario y el centro de investigación, reducir el número de enmiendas no planificadas y no presupuestadas y reunir datos clínicos más significativos. Estas iniciativas incluyen comités de revisión de protocolos, prácticas de autenticación de protocolos que conecten los procedimientos con las medidas de impacto primarias y secundarias clave, plantillas comunes de redacción de protocolos y solicitudes de retroalimentación a los pacientes y al personal de investigación sobre los proyectos de diseño de protocolos antes de su aprobación y ejecución. Los estudios realizados en el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos aún no han detectado un impacto medible de estas iniciativas en toda la industria, aunque los primeros informes anecdóticos indican que estas iniciativas están comenzando a producir reducciones en el número de enmiendas al protocolo y en la carga investigativa (*Ther. Innov. Regul. Sci.* 47, 651 - 655, 2013).

### **La FDA anuncia un acuerdo para explotar la enorme cantidad de datos de tratamiento de enfermos de cáncer que no participan en ensayos clínicos**

Cavanna L

*La Gaceta Médica*, 4 junio de 2017

Editado por Salud y Fármacos

<http://www.gacetamedica.com/especializada/asco-2017/la-fda-anuncia-un-acuerdo-para-explotar-el-big-data-YL937155>

La FDA, ha anunciado un acuerdo a largo plazo con la mayor plataforma de datos que provienen de lo que se llama el mundo real (*real world data*) de EE UU, es decir de los datos, en este caso de enfermos de cáncer que no están en ensayos clínicos, recogidos en la plataforma CancerLinQ de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO). El objetivo es

aprovechar la información de los pacientes con cáncer, lo que representa una enorme cantidad de datos (big data), para analizarlos desde una perspectiva más amplia. Estos datos suponen una base amplia de conocimiento sobre todos los tratamientos oncológicos utilizados en todos los tipos de cáncer, y su resultado en la práctica clínica. A través de esta enorme base de datos se pueden analizar ingentes cantidades de información que pueden correlacionarse de manera más afín y en menos tiempo que a través de la investigación estándar. Esta plataforma permite a sus usuarios explorar los datos de 40 estados del país, con 90 prácticas oncológicas distintas.

Uno de los retos en oncología es abordar y aprender de forma rápida los adelantos y hallazgos que la clínica proporciona, y este acuerdo permitirá establecer el impacto real de los nuevos tratamientos oncológicos, afirma el CEO de ASCO, Clifford A. Hudis. De esta forma, se incorpora al proceso regulatorio un marco de información empírica del mundo real que ayudará a la toma de decisiones.

El estudio basado en la experiencia de la vida real no sólo ofrece a los pacientes la posibilidad de obtener nuevas visiones más allá de los ensayos clínicos convencionales, sino que permite avanzar en el desarrollo de tratamientos centrados en las necesidades de los pacientes en el lugar del tratamiento clínico, donde la mayoría de los cánceres son tratados. La FDA tendrá información para futuras revisiones de medicamentos, y será en melanomas donde inicialmente comenzará a desarrollarse el proyecto de la FDA con los datos de CancerLinQ, que ha sido en parte financiado por la Conquer Cancer Foundation, una fundación impulsada por ASCO.

### **Por qué el "estándar de oro" de la investigación médica ya no es suficiente** (*Why the 'gold standard' of medical research is no longer enough*)

Tom Frieden

*Statnews*, 2 de agosto de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Los ensayos controlados aleatorizados se han considerado durante mucho tiempo como el "estándar de oro" de la investigación clínica. No hay duda de que los ensayos bien diseñados son herramientas efectivas para probar un nuevo medicamento, dispositivo u otra intervención. Sin embargo, gran parte de la atención médica moderna, quizás la mayor parte, no se basa en ensayos controlados aleatorios y probablemente nunca lo hará. En esta "materia oscura" de la medicina clínica, las decisiones con frecuencia se toman en base a prácticas y anécdotas pasadas. Necesitamos mirar más allá de los ensayos para mejorar la atención médica en estas áreas.

En un ensayo controlado aleatorio (ECA), los participantes se asignan aleatoriamente para recibir el tratamiento bajo investigación o, como control, un placebo o el tratamiento estándar actual. El proceso de aleatorización ayuda a garantizar que los diversos grupos en el estudio sean prácticamente idénticos en edad, sexo, nivel socioeconómico y otras variables. Esto minimiza el potencial de sesgo y la influencia de factores de confusión.

A pesar de sus puntos fuertes, los ECA tienen limitaciones sustanciales. Pueden ser muy costosos de ejecutar. Pueden tardar muchos años en completarse, e incluso entonces pueden no durar lo suficiente como para evaluar el efecto a largo plazo de una intervención, como la inmunidad de la vacuna, o detectar los efectos adversos raros a largo plazo. Los resultados del ECA pueden no ser válidos más allá de la población de estudio: un ensayo que incluyó una población de alto riesgo para maximizar la posibilidad de detectar un efecto, por ejemplo, puede no ser relevante para una población de bajo riesgo. Los ECAs pueden no ser prácticos para las intervenciones comunitarias y, a menudo, no son relevantes para problemas de salud urgentes, como brotes de enfermedades infecciosas, que requieren decisiones rápidas de salud pública.

Mientras escribo, el *New England Journal of Medicine* de esta semana describe varios otros tipos de estudio capaces de generar datos que son al menos tan efectivos como los ECAs, o incluso más efectivos, en generar evidencia para la acción, especialmente en relación con las intervenciones comunitarias.

La efectividad de la vacuna contra la gripe por aerosol nasal (también llamada vacuna viva atenuada) es una ilustración espectacular de las limitaciones de los ECAs. Los ensayos sugirieron que la vacuna administrada como aerosol nasal era superior a las vacunas contra la gripe, al menos para algunas poblaciones. En los años siguientes, sin embargo, los estudios observacionales, incluyendo estudios de casos y controles, documentaron que, por razones que todavía no están claras, el aerosol nasal no fue efectivo contra la gripe. Esto llevó al Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización a recomendar, y al CDC a aceptar la recomendación, que no se utilizara la vacuna nasal contra la gripe en la temporada de gripe 2016-2017.

Para algunos problemas de salud pública, no es ético realizar un ECA. Pensemos en el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). Los primeros estudios de casos y controles sugirieron, pero no probaron, que los bebés que duermen boca abajo son más propensos a morir de SMSL que los bebés que duermen boca arriba. No habría sido ético aleatorizar a algunos bebés a dormir boca abajo. Un programa público recomendando poner a dormir a los niños sobre sus espaldas demostró que esta medida reducía la incidencia de SMSL.

Sería difícil, si no imposible, realizar un ECA de medidas de control del tabaco en toda la comunidad. Pero los análisis de los resultados de la implementación de políticas de control del tabaco, como los impuestos, las leyes de prohibición de fumar y la prohibición de la publicidad, han generado pruebas contundentes de su efectividad que no se podrían haber obtenido a través de un ECA.

Es poco probable que se hagan ECAs para los varios miles de enfermedades raras, por el reducido número de personas que las padecen y otras limitaciones logísticas. Los estudios de caso detallados, los registros que recopilan información sobre afecciones y enfermedades específicas y otros tipos de estudios pueden ayudar a entender mejor una enfermedad en particular y su tratamiento, y mejorar la salud de los pacientes afectados.

El uso emergente de "big data", que incluye información de historias clínicas electrónicas y registros ampliados de pacientes,

presenta nuevas oportunidades para realizar estudios a gran escala con muchos de los beneficios de los ECAs pero sin sus gastos [Nota de Salud y Fármacos: esta premisa presupone que la historia clínica provee información precisa sobre la salud del paciente y sobre su comportamiento, algo que no siempre se cumple cuando el objetivo de la historia clínica es administrativo- para cobrar a los financiadores- y no para proveer mejores servicios al paciente]. Uno de esos estudios utilizó datos de Veterans Health Administration y Medicare para examinar los resultados del tratamiento para la diabetes tipo 2. Este estudio fue muchas veces más grande, tuvo un seguimiento mucho más largo y un costo menor, que los ECAs anteriores que comparaban la efectividad de diferentes medicamentos para la diabetes. Demostró claramente que una clase de drogas, las tiazolidindionas, eran mucho más efectivas que otra clase, las sulfonilureas, para reducir la hospitalización y la muerte.

Las decisiones clínicas y de salud pública casi siempre se toman con datos imperfectos. No hay una regla de oro para obtener mejor información sobre las intervenciones de salud. Los responsables de las políticas, los sistemas de evaluación de la evidencia y los investigadores deben incluir otros tipos de estudios además de los ECAs. Los pasos esenciales para interpretar los hallazgos e identificar los datos para la acción incluyen: promover la transparencia en los métodos de estudio, garantizar que la información de las medidas de impacto más importantes se recopile de forma estandarizada, y utilizar nuevos acercamientos para mejorar la síntesis de datos.

A pesar de la base de evidencia que existe a nivel global, en todas partes del mundo a menudo se afirma que "no hay evidencia de que el tabaco perjudique la salud" o que "no se ha demostrado que la gaseosa impulse la obesidad en este país". En parte, tales afirmaciones pueden hacerse porque algunos los sistemas formales de análisis de la evidencia otorgan un peso indebido a los ECAs y descuentan de manera inapropiada otros tipos de evidencia obtenida con métodos rigurosos.

Un ideal válido es la "práctica basada en la evidencia", que significa implementar intervenciones de atención clínica e intervenciones de políticas públicas que han demostrado funcionar bien. Pero también es importante, y tal vez más, desarrollar "evidencia basada en la práctica", es decir, implementar programas y documentar rigurosamente si funcionan o no. Eso salvaría vidas y expandiría la base de evidencia sobre las intervenciones efectivas.

Siempre habrá un argumento para hacer más investigación y obtener mejores datos. Pero esperar a que haya más datos suele conllevar la decisión implícita de no actuar, o de actuar sobre la base de prácticas pasadas y no sobre la mejor evidencia disponible. Glorificar los ECAs por encima de otros enfoques, incluso cuando estos otros enfoques pueden ser superiores o la única forma práctica de obtener una respuesta, relega a los pacientes a recibir tratamientos que no se basan en la mejor evidencia disponible.

Un enfoque que utilice todos los tipos de evidencia apropiados y se base en la evidencia existente utilizando las mejores prácticas existentes es el que tendrá la mayor probabilidad de generar procesos clínicos y de salud pública que salven vidas

