

Boletín Fármacos: *Ética, Derecho y Ensayos Clínicos*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 21, número 4, noviembre 2018



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Ética

Investigaciones

Criterios éticos para la promoción de medicamentos en el siglo XXI Lisa Parker, Jane Williams, Lisa Bero	1
Ya ha llegado el momento de que exista una opción pública para la producción de medicamentos Dana Brown y Thomas M. Hanna	6
Educación médica continuada y la participación de la industria farmacéutica: una evaluación de las políticas adoptadas por las asociaciones profesionales médicas canadienses Adrienne Shnier, Joel Lexchin	9
Conducta profesional dolosa y las revistas médicas Howard Bauchner, Phil B. Fontanarosa, Annette Flanagin, et al.	11
¿Puede confiar en los medicamentos que le receta el médico? Ver en Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018; 21(4), bajo Prescripción, Farmacia y Utilización en Investigaciones	
Lexchin J, Cosgrove LA	12
Chile. Agresivo lobby de laboratorios contra resolución que baja millonario precio de medicamento. Hepatitis C: en jaque monopolio que permite cobrar hasta \$25 millones por tratamiento. Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4) bajo Investigaciones	
Nicolás Sepúlveda	12

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Harvard retira 31 estudios publicados por un famoso cardiólogo	12
Investigadores de Sloan Kettering corrigen el record al dar a conocer los lazos con las empresas	13
Información distorsionada sobre medicamentos para la presión arterial: por qué un grupo está tratando de depurar la literatura	15
Una crisis de gobernabilidad moral: la creciente falta de colaboración democrática y pluralismo científico en Cochrane	16
Cómo el 'optimismo' de la narrativa sobre Alzheimer puede ayudar a la industria farmacéutica y dañar a los pacientes	18
Los autores retractan un artículo sobre los efectos de no vacunarse de la fiebre estacional el año anterior	19

Conducta de la Industria

Abbott, Johnson & Johnson, Merck & Co (MSD), y Pfizer despojan a los países de miles de millones de ingresos fiscales	20
La FDA llama la atención a Abbvie por no investigar debidamente las denuncias de muertes	21
Las muertes por Humira ponen a AbbVie en el radar de la FDA Ver en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018 (4) bajo Farmacovigilancia, en Otros Temas sobre Farmacovigilancia	22
El jefe farmacéutico defiende el aumento del 400% de las drogas como un "requisito moral" Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 2018; 21(4) bajo Precios	22
Farmacéutica multinacional renueva las presiones contra los genéricos argentinos para la hepatitis C Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 2018; 21(4) bajo Genéricos y Biosimilares	22
Por falsificar datos, el principal fabricante chino de vacunas contra la rabia recibió la orden de detener la producción	22
China. Un delator afirma que la empresa Fosum Pharma falsifica masivamente los datos de producción de API y soborna a los reguladores	23
La supercomputadora Watson de IBM recomendó tratamientos contra el cáncer "inseguros e incorrectos", muestran los documentos internos Ver en Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018; 21(4), bajo Prescripción, Farmacia y Utilización, en Prescripción	23

Conflictos de interés

¿Conflictos encubiertos? Los pagos de las farmacéuticas a los asesores de la FDA tras la aprobación de medicamentos generan una preocupación ética	24
La FDA compensa a la industria acelerando la comercialización de medicamentos Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	24
La puerta giratoria entre la FDA y la industria sigue girando Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	24
El gobierno de EE UU alega que una organización sin ánimo de lucro que ayuda a pacientes ayudó a las farmacéuticas a subir los precios	24

El oncólogo Josep Baselga dimite como director médico del MSK de Nueva York por sus conflictos de interés con la industria farmacéutica	25
Las organizaciones de ayuda a los pacientes reciben millones de las farmacéuticas. ¿Cómo retribuyen por estos regalos?	26
Pagos a médicos relacionados con las recetas de medicamentos contra el cáncer de Novartis, Pfizer y más: estudio	29
Una tercera parte de los autores que escriben sobre oncología no dan a conocer los pagos que reciben de la industria	30
España. Los laboratorios pagan a los médicos más de 1.500 millones en tres años	31
Europa. Políticas de transparencia y sombras oscuras en Europa: dar a conocer los pagos de la industria farmacéutica a los profesionales de la salud en nueve países europeos	32
Colombia. Reumatólogos y biotecnológicos, una relación incómoda	33

Publicidad y Promoción

Los traficantes de enfermedades: cómo las empresas farmacéuticas se inventan enfermedades para vender tratamientos	35
Se acusa a AbbVie de pagar sobornos, utilizando una red secreta de enfermeras para promover Humira	38
Canadá. Como la gran industria farmacéutica lo engaña en temas de seguridad Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	39
India. Las compañías que comercializan medicamentos fabricados por terceros pronto podrían ser responsables de los lapsos de calidad identificados por CDSCO (Organización Central de Control de Medicamentos) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en Asia	39

Derecho

China. Laboratorio deberá pagar multa millonaria por vender vacunas adulteradas	40
Colombia. Por adulterar suplementos dietarios, empresas son multadas con más de \$1.000 millones	40

Ensayos Clínicos

Investigaciones

Surgen cuestionamientos éticos por las inscripciones en ensayos clínicos cuando crece enormemente el número de estadounidenses sin seguro de salud y con seguros insuficientes	
George Marzouka	41
Engaño en los ensayos clínicos y su impacto en el reclutamiento y la adhesión de los participantes al protocolo	
Lee PC, Holmes T, Neri E, Kushida CA	42
Estimación del costo de los ensayos pivotaes de las terapias nuevas aprobadas por la FDA, EE UU, 2015-2016	
Moore TJ, Zhang H, Anderson G, et al	51
Evidencia del mundo real y datos del mundo real para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos	
Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J	52
Bajando el umbral de valor de P — Respuesta (Lowering the P Value Threshold—Reply)	
John P. A. Ioannidis	54
Redefiniendo la ‘E’ en EBM	
Jefferson T, Jørgensen L	55
La revisión Cochrane de la vacuna contra el VPH fue incompleta e ignoró evidencia importante de sesgo	
Lars Jørgensen, Peter C Gøtzsche, Tom Jefferson	57
Un mapeo de 115.000 ensayos aleatorios reveló un desajuste entre el esfuerzo de investigación y las necesidades de salud en regiones que no son de ingresos altos	
Atal I, Trinquart L, Ravaud P, Porcher R	61
Los estudios postcomercialización que solicitó la FDA para los nuevos medicamentos y productos biológicos que se aprobaron entre 2009 y 2012: análisis transversal	
Wallach JD, Egilman AC, Dhruva SS, et al	61
Cumplimiento del requisito de informar los resultados en el registro de ensayos clínicos de la UE: estudio de cohorte y página web	
Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleming J, Curtis H	62

Entrevistas

Dr. Ioannidis: La mayoría de las investigaciones son defectuosas, arreglémoslo	
Dr. Eric J. Topol entrevista al Dr. John P. A. Ioannidis	63
Tortura de datos y análisis torpes: errores con grandes bases de datos. Una conversación con el bioestadístico Frank E. Harrell, Ph. D.	65

Globalización y Ensayos Clínicos

China aún no está preparada para realizar ensayos clínicos para la industria farmacéutica	68
---	----

Ensayos Clínicos y Ética

Los estudios de fase 3 con biosimilares, ¿son éticos? Gillian Woollett de Avalere opina	69
El sistema hospitalario de Minneapolis suspende algunos ensayos clínicos	70
Documentos plantean nuevas preocupaciones sobre el estudio de litio en niños	71
Grupo de defensa del consumidor pide al NIH que pare un peligroso estudio de un tratamiento contra la sepsis	73
Holanda paraliza un ensayo médico con una versión genérica del Viagra en embarazadas tras la muerte de 11 bebés	74
Lado oscuro de los ensayos clínicos	75
Miles de indios mueren en ensayos clínicos poco éticos	76

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Alertas en torno a Anavex: ¿Qué impide que el fabricante de medicamentos inscriba a pacientes europeos o estadounidenses en ensayos clínicos?	77
Argentina. Para que en América haya transparencia en los ensayos clínicos hay que coordinar la regulación Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en América Latina	78
Canadá. El juez dictamina que Health Canada no puede retener datos de ensayos clínicos	78
Hay que mejorar los estándares de los ensayos clínicos que la FDA evalúa antes de aprobar la comercialización de medicamentos nuevos para enfermedades que ponen en peligro la vida Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	79
La aprobación de los tratamientos contra el cáncer se ha acelerado, pero ¿a qué costo? Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	79
Esfuerzo integral de la FDA para promover nuevas innovaciones: iniciativas de modernización para innovar Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	79
Inicio de ensayos clínicos multinacionales: principales diferencias entre EE UU y la UE	79
La FDA finaliza la guía sobre la integración de las historias clínicas electrónicas en los ensayos clínicos	80
La FDA promueve medidas de impacto indirectas, ensayos clínicos "sin fisuras"	81
La FDA recomienda el uso de placebo solo en ciertos estudios de oncología	82
Europa. Nuevo borrador sobre buenas prácticas clínicas para terapias avanzadas	82

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Cómo comparamos los datos de ensayos clínicos y de incidencia de cáncer. Un análisis de los medicamentos oncológicos recién aprobados, de los que participan en sus ensayos clínicos y de quiénes sufren estos cánceres	83
---	----

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Interés

Los ensayos clínicos financiados por corporaciones sofocan datos importantes	86
Consolidación de las CROs: ¿una amenaza siniestra o un golpe de suerte para las farmacéuticas?	86
A menudo se excluye a los pacientes que han tenido pensamientos suicidas de los ensayos con antidepresivos.	
La FDA dice que no hay que hacerlo	88
Uso de herramientas de viabilidad para construir mejores relaciones entre el patrocinador y el investigador	89
Es hora de profesionalizar a los que realizan ensayos clínicos	90
Los científicos analizan el reto de la vacuna contra el Zika cuando se desploma el número de casos: informe	92
Para los científicos que buscan curar la enfermedad de Alzheimer, las matemáticas se están poniendo feas	92
Estudios observacionales y su utilidad en la práctica	94

Ética

Investigaciones

Crterios éticos para la promoción de medicamentos en el siglo XXI (*Ethical drug marketing criteria for the 21st century*)

Lisa Parker, Jane Williams, Lisa Bero

BMJ 2018; 361 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1809> (require suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

La Organización Mundial de la Salud ha promovido durante mucho tiempo el uso racional de medicamentos con el objetivo de mejorar la salud. Un elemento de su estrategia multifacética es ejercer su autoridad para elaborar una guía normativa sobre la promoción [1]. En 1968 redactó una guía sobre la publicidad de medicamentos. En 1988, la actualizó en un nuevo documento titulado "Crterios éticos para la promoción de medicamentos" (*Ethical criteria for medicinal drug promotion*), que aprobó la Asamblea Mundial de la Salud mediante una resolución [2]. Las recomendaciones respaldadas por la AMS figuran entre las guías más sólidas que produce la OMS.

Los criterios éticos de 1988 (Recuadro 1) fueron concebidos para

orientar a los países que quisieran desarrollar sus regulaciones y prácticas sobre la promoción de medicamentos [3, 4]. Los reguladores, los gobiernos y los académicos todavía usan ese documento como criterio para medir la aceptabilidad de las actividades promocionales [5, 6, 7, 8]. Estos criterios también se han incorporado en los planes de estudio para educar a los profesionales de la salud en las tácticas de comercialización de los medicamentos [9]. Las guías de la OMS son particularmente importantes en los países donde no hay regulación local o es insuficiente. Es probable que estos países, a medida que se reduce el potencial de crecimiento del mercado en los países de altos ingresos, reciban cada vez más atención promocional de las compañías farmacéuticas [10].

Recuadro 1: Resumen de los criterios éticos de la OMS para la promoción de medicamentos, 1988

Objetivo

- Mejorar la salud a través del uso racional de los medicamentos, utilizando el fundamento ético de la veracidad y la rectitud

Definiciones

- Promoción: todas las actividades de los fabricantes y distribuidores que induzcan a la prescripción, el suministro, la compra y / o el uso de medicamentos.
- Medicamentos: todos los productos que se promocionan como medicamentos, incluyendo los medicamentos de venta con receta, los medicamentos de venta libre y las medicinas tradicionales

A quien va dirigido

- Industria, prescriptores, dispensadores, gobiernos, docentes, asociaciones profesionales y de consumidores, medios de comunicación

Secciones

- Publicidad: orientación sobre el contenido, tipos de medicamentos para los que se acepta la publicidad dirigida al público
- Representantes médicos: orientación sobre la formación del personal, las cualidades personales, actividades, comisiones por ventas.
- Muestras de medicamentos: guía sobre muestras gratuitas para prescriptores y el público.
- Simposios promocionales: orientación sobre el enfoque (ciencia / marketing), transparencia y límites al patrocinio
- Investigación financiada por la industria: orientación sobre el intercambio de datos, informes de advertencias y peligros, la promoción a través de la investigación
- Empaquetado, etiquetado y otras fuentes de información para el paciente: orientación sobre el contenido, autoría, ubicación de la información (p. ej. prospectos, folletos), estilo; con relación a los medicamentos producidos para uso doméstico y de exportación; plantilla de información que hay que proporcionar sobre el medicamento

La industria farmacéutica utiliza una variedad de estrategias de marketing, que implementan a través de una variedad de actores y herramientas y tienen varios objetivos (Fig 1) [11]. Es importante que los profesionales de la salud y el público estén informados sobre el carácter promocional de las actividades de la industria, en particular las que se disfrazan de investigación o educación, y el marketing encubierto a través de representantes como asociaciones de pacientes y prominentes líderes de opinión. El documento de 1988 cubre una amplia gama de actividades de marketing, pero desde entonces se han

introducido muchas estrategias nuevas, incluso a través de las redes sociales. El documento de la OMS por lo tanto tiene que ser actualizado [4, 12].

¿Por qué la promoción de medicamentos es un problema urgente?

La promoción de medicamentos está impactando negativamente en la salud, no mejorándola, pues contribuye a que se recete el tratamiento equivocado, se prescriba en exceso o de forma insuficiente (Recuadro 2).

Figura 1. Modelo de actividades de promoción de medicamentos [11]. Los actores y las tácticas dependen de la estrategia de cada empresa.

Estrategias

Marketing clásico, ejemplos: inundar es decir penetrar el mercado para influir en los prescriptores (a través de recordatorios, información, muestras de medicamentos, amistad, regalos, etc.)
 Marketing a través de la evidencia, por ejemplo creando evidencia que pueda incrementar el uso de medicamentos
 Marketing a través de educación, por ejemplo pretendiendo que las actividades de promoción forman parte de la educación médica
 Marketing a través de otros, por ejemplo a través de los líderes de opinión (key opinión leaders), dándoles la oportunidad de promover medicamentos; o por medio de ‘astroturfing’ es decir enmascarando a los grupos de usuarios que están promoviendo el producto

Actores

Las empresas farmacéuticas y sus empleados Expertos en publicidad Escritores fantasmas y personal encargado de revistas, incluyendo editores Líderes de opinión (personas clave de atención médica) Personas que establecen políticas Políticos y partidos políticos	Maestros Pacientes y usuarios Miembros de comités de asesoría científica Asociaciones de profesionales de la salud Pacientes u organizaciones de pacientes
---	--

Tácticas

Publicidad (ej. prensa, digital, TV-hablada, medios sociales) en el mundo académico y a la población en general
 Visitadores (visitas personales a los médicos y otros profesionales de salud)
 Regalos que publicitan la marca (ej. bolígrafos)
 Comidas (ej. para prescriptores o asociaciones profesionales, incluyendo personal asociado, estudiantes)
 Pagos de viajes (ej. prescriptores o defensores de los pacientes para ir a conferencias o para oportunidades de cabildeo (lobbying))
 Donaciones de dinero (ej. a profesionales u organizaciones de usuarios, partidos políticos; dinero que no está directamente relacionado con el servicio prestado)
 Pago directo por servicios incluyendo (ej. Conferencias, reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos, asesorías)
 Educación profesional incluyendo conferencias (ej. educación que ofrecen las farmacéuticas; financiando a educadores)
 Financiación de ensayos clínicos favorables (ej. influencia sobre la pregunta de investigación, el diseño, el análisis, la publicación, decisión de las autorías, incluyendo la autoría fantasma, es decir escritos por la empresa pero firmados por personas reconocidas que no lo han participado en la redacción)
 Ensayos clínicos siembra (esto es, ensayos cuyo objetivo principal es aumentar la familiaridad del prescriptor con el medicamento)
 Honorarios de autoría para el escritor cuya participación en artículo/ensayo es mínima
 Promoción directa
 Envasado, incluyendo los prospectos
 Recomendación o inclusión en las guías clínicas y formularios de medicamentos
 Obtención de la aprobación de las agencias reguladoras para su comercialización y uso

Personas objetivo

Prescriptores Dispensadores y otros profesionales de la salud	Pacientes y usuarios Opinión pública	Reguladores Aseguradores y otros financiadores
--	---	---

Recuadro 2: Cómo la promoción de los medicamentos impulsa los tratamientos incorrectos, excesivos o insuficientes

- **Tratamiento equivocado:** promueve el uso de fármacos nuevos, de dudosa eficacia o eficacia similar, pero con un peor perfil de seguridad (efectos secundarios), que otros productos existentes, o que los tratamientos no farmacológicos como terapias conductuales [13, 14, 15, 16].

- **Tratamiento excesivo:** promueve el uso de medicamentos cuando no se necesita tratamiento, como el uso de opiáceos para el dolor leve, antibióticos para infecciones virales [17] y medicamentos para tratar problemas de salud que no son tales, es decir por diagnóstico infundado (medicalización de experiencias normales, ampliación innecesaria de definiciones de enfermedades) [18]. El tratamiento excesivo puede dañar la salud, por ejemplo, al facilitar la resistencia a los antibióticos, generando toxicidad innecesaria y desviando recursos de quienes realmente los necesitan.

Tratamiento insuficiente: dirige la atención de la industria hacia las enfermedades y las poblaciones que les pueden generar grandes beneficios en detrimento de aquellas con necesidades terapéuticas no satisfechas [19]. Por ejemplo, la mayoría de los medicamentos de desarrollo reciente son pequeñas variaciones de medicamentos existentes, en lugar de avances terapéuticos importantes [20, 21]. El marketing contemporáneo se integra con las agendas de investigación y desarrollo, y el resultado es que la innovación da preferencia a medicamentos rentables en lugar de a medicamentos para enfermedades poco comunes o enfermedades infecciosas asociadas con la pobreza [22].

También hay evidencia sólida de que el marketing, más allá de sus efectos inmediatos sobre la salud, causa otros problemas. La promoción de medicamentos reduce la eficiencia del gasto, por ejemplo, aumenta el uso de medicamentos costosos en lugar de alternativas más baratas, igualmente seguras y efectivas (como son los medicamentos de marca en lugar de los genéricos) [23, 24, 25, 26]. Esto crea cargas financieras para los individuos y un coste de oportunidad para la sociedad, y amenaza la sostenibilidad del sistema sanitario. La publicidad directa al consumidor, que es más persuasiva que informativa [27], puede socavar la autonomía del paciente, especialmente para las personas vulnerables con problemas de salud o aquellos que tienen un nivel bajo de alfabetización en salud [28, 29].

El marketing también exagera la desigualdad de varias maneras. Puede aumentar el costo de los medicamentos a través de una mayor prescripción de medicamentos de marca [23, 24], y las muestras promocionales gratuitas de medicamentos se regalan a los menos necesitados [30]. El marketing también consume muchos recursos de la empresa, elevando los precios de los medicamentos y haciendo que los medicamentos sean menos accesibles para los países y para las personas con recursos limitados.

Finalmente, las actividades de promoción de medicamentos violan importantes principios éticos de honestidad, transparencia e integridad. Por ejemplo, los ensayos clínicos siembra y los artículos de escritores fantasma que fomentan las empresas amenazan la integridad de la investigación científica [31, 32, 33]. Los líderes de opinión, incluyendo los editores de revistas, [34] y de los cabilderos de las organizaciones de apoyo a los pacientes no divulgan adecuadamente los patrocinios que reciben de la industria [35, 36]. También reducen la solidaridad entre los profesionales de la salud y el público, pues se pierde la confianza en los profesionales, ya que se considera que están corrompidos por el dinero de la industria [37].

Nuevas tácticas de promoción de medicamentos

El análisis de los documentos internos de las compañías farmacéuticas [31], los testimonios de denunciantes (chivatos) [38], y las bases de datos de transparencia [39] han revelado nuevas estrategias de marketing que no están bien cubiertas por los criterios éticos del documento de la OMS de 1988. Las compañías farmacéuticas utilizan a los profesionales de la salud de nuevas maneras, que incluyen el pago de honorarios por artículos científicos, la remuneración financiera excesiva por dar charlas en los llamados eventos educativos, y generosos estipendios por asesoría o por la prestación de otros servicios indefinidos [31]. Las actividades de promoción también se dirigen a nuevos actores, incluyendo a las organizaciones de pacientes, que se han convertido en importantes bases de poder para la defensa de la salud [40]. En EE UU, la publicidad televisiva dirigida al consumidor ha aumentado sustancialmente en los últimos años, al menos en parte, porque las nuevas regulaciones requieren que los anuncios solo contengan un enlace a la información sobre daños [41]. Las redes sociales facilitan que la publicidad llegue a usuarios de los países en donde promocionar los medicamentos al consumidor es ilegal [42].

Ahora se es más consciente de ciertas actividades publicitarias que se presentan como si fueran investigación, tales como los

ensayos siembra, por ejemplo los ensayos clínicos ADVANTAGE [32] y STEPS [31].

Los ensayos siembra son actividades promocionales cuyo objetivo principal es aumentar la familiaridad del prescriptor con el medicamento, en lugar de obtener evidencia científica sobre un producto [33]. Una revisión Cochrane muestra que es más probable que se publiquen los resultados positivos de la investigación clínica financiada por la industria [43]. La literatura está sesgada hacia los resultados favorables de varias maneras, incluyendo la supresión deliberada de resultados desfavorables [31, 43, 44].

¿Por qué y cómo debemos juzgar la promoción de medicamentos?

El documento de 1988, desde el punto de vista funcional, es un código de conducta. Aporta mucho detalle y criterio sobre las actividades de promoción de medicamentos, pero no las inserta en un marco ético cohesivo. La OMS reconoce que la promoción de medicamentos es un problema de salud pública [45]. Como tal, abogamos para que se incorporen los principios éticos de salud pública [46] en un documento actualizado de la OMS.

Esto justificará las orientaciones que se incluyan en el documento y mejorará la rendición de cuentas al permitir el escrutinio de los valores subyacentes. También puede estimular nuevos acercamientos a principios éticos y ofrecer un nuevo modelo para pensar sobre la promoción de medicamentos más allá de las actividades tradicionales enumeradas en el documento de 1988. Esto puede generar diferentes tipos de preguntas y aumentar el conocimiento de las lagunas de investigación (Cuadro 1). Entonces será posible confrontar las nuevas ideas con los consejos existentes e informar y fortalecer las orientaciones sobre estrategias y tácticas.

La revisión de la evidencia científica es una parte importante para responder a las preguntas generadas por la investigación ética; por otra parte, las preguntas que surgen de principios éticos pueden guiar las futuras agendas de investigación.

¿Cuál es el siguiente paso?

Se debe fortalecer el documento que ya tiene la OMS sobre criterios éticos para la promoción de medicamentos. La sección sobre ética debe ampliarse para incluir una gama más amplia de valores éticos además de la veracidad y la rectitud. Cada valor que se incluya en la lista debe acompañarse de notas que expliquen cómo interpretar y actuar de acuerdo con los conceptos abstractos

(Cuadro 1). La orientación concreta sobre estrategias y técnicas promocionales específicas también debe ampliarse para reflejar nuevas evidencias e ideas; por ejemplo, la restricción de interacciones entre la industria y los prescriptores o promotores encubiertos, incluyendo la prohibición de regalos de la industria a individuos o grupos, así como comidas, pagos de viajes y donaciones políticas [47]; prohibir la entrega de muestras gratuitas de medicamentos de venta con receta; reducir o prohibir que la industria patrocine eventos educativos específicos o estudios científicos [48]; restringir los vínculos de la industria con los editores de revistas [34]; y alentar la

creación de visitadores médicos independientes, y la educación e investigación independientes.

Cuadro 1: Ética en salud pública para la promoción de medicamentos

Valores éticos relevantes	Ejemplos de preguntas para determinar si la promoción de medicamentos y sus tácticas apoyan o contravienen estos valores	Sugerencias para una política ética y prácticas estratégicas éticas
Maximizar los beneficios para la salud	¿Es probable que esta actividad de marketing contribuya a promover el bienestar de las personas o de la sociedad? ¿Cómo? (por ej. ¿aumenta el acceso a terapias apropiadas, aporta algún conocimiento útil?)	Una organización independiente que informe sobre los medicamentos nuevos Mejores procesos de revisión para detectar (y rechazar) la publicación de los resultados sesgados de investigación financiada por la industria Prohibir ensayos clínicos siembra que no tengan objetivos científicos (por ej. a través de los comités de ética de investigación) Financiar adecuadamente la investigación
Minimizar los daños	¿Es probable que esto produzca un daño a las personas o a la sociedad? (por ej. contribuyendo al abuso de medicamentos, a diagnósticos infundados, a aumentar el uso inadecuado de medicamentos que no han sido testados adecuadamente, o de medicamentos con peor perfil de seguridad?)	Prohibir el financiamiento de regalos, comidas, gastos de viajes y donaciones políticas por parte de la industria Controles estrictos a la promoción de antimicrobianos y medicamentos asociados con diagnósticos infundados Prohibir anuncios digitales dirigidos a los consumidores que se puedan transmitir fácilmente a otros países Eliminar la educación médica financiada por la industria, excepto si el dinero se deposita anónimamente en un fondo central
Mantener la costo - eficiencia	¿Es esta una forma eficiente de ofrecer un servicio de salud comparado con otras intervenciones posibles?	Restringir el gasto en la publicidad de medicamentos nuevos cuando ya existen opciones terapéuticas apropiadas
Respetar, apoyar o aumentar la autonomía	¿Facilita que las personas tomen decisiones y actúen (de forma adecuada y correctamente informada) para mejorar su salud?	Prohibir publicidad dirigida al usuario (en particular si no incluye los efectos adversos del medicamento)
Distribuir los beneficios y daños equitativamente	¿Es probable que esto beneficie o dañe a la población? Si es así, ¿se puede justificar?	Prohibir muestras gratuitas de medicamentos para la población
Comunicarse con honestidad	La información relevante (dentro de lo que es la actividad promocional) ¿se publica honestamente en su totalidad, sin omitir nada, respetando la verdad y con exactitud, en lugar de apelar de forma infundada a las emociones?	Reemplazar las explicaciones que dan los visitadores a los médicos con otras actividades promocionales más transparentes Mayor regulación del contenido de la publicidad dirigida a los médicos y a la población Castigos por no dar a conocer cuando la industria financia a los médicos, investigadores y educadores (por ej. suspensión de publicaciones)
Que el proceso de toma de decisiones de política sea justo, honesto y transparente	¿Puede esto sesgar o influir indebidamente en decisiones de política relacionadas? ¿Está esto encubierto?	Prohibir que los que reciben financiación de la industria aconsejen o participen en el desarrollo de políticas
Mantener las obligaciones recíprocas	¿Contradice esto las obligaciones de la empresa? (por ej. la obligación de evitar comprometer la integridad de los médicos o introducir sesgos en la investigación clínica por las ventajas de la industria de un sistema de salud científicamente fuerte)	Prohibir la publicación de artículos fantasma (esto es, firmados por quien no los ha escrito) y autorías honorarias de artículos científicos (y penalizar a los transgresores) Limitar los vínculos entre los investigadores, por ejemplo, límites en la financiación de investigación, permitiendo contribuciones anónimas a un fondo de investigación conjunto de la industria Prohibir regalos financiados por la industria a clínicos e investigadores, incluyendo comidas, pagos o reembolsos por viajes Prohibir relaciones de la industria con los editores de revistas
Respetar y facilitar las relaciones entre los miembros de la comunidad	¿Interfiere esto en la solidaridad entre la gente y los médicos, cuando todos tienen los mismos objetivos para la atención médica?	Prohibir o poner límites estrictos de reembolsos de dinero a los médicos en ejercicio o a investigadores por sus servicios para la industria

El documento debe tener secciones que brinden orientación sobre aspectos nuevos importantes relacionados con la promoción de medicamentos, por ejemplo, prohibir la promoción de antimicrobianos; exigir informes transparentes de todo lo que la industria gasta en promoción; y prohibir que las personas financiadas por la industria participen en la formulación de políticas y regulaciones.

La revisión requiere una consulta amplia e intensiva con expertos que sean independientes de los profesionales de la

salud y académicos, así como con los representantes de organizaciones de enfermos. Los miembros del grupo que redacte las orientaciones del documento revisado no deben tener conflictos de interés financieros. Puede ser útil incluir expertos de ética en salud pública para facilitar las conversaciones sobre los principios relevantes y su aplicación en el contexto de la promoción de medicamentos [49]. Los miembros de la industria farmacéutica y otras partes interesadas podrían participar en consultas abiertas sobre el documento. Será importante lograr que la industria apoye el documento, y se podría alentar a los

representantes de la industria, junto con los estados miembros de la OMS, a adaptar el documento revisado a su propia situación.

La promoción de medicamentos está dañando la salud pública, y las compañías farmacéuticas continuarán desarrollando nuevas estrategias de comercialización. Para ayudar a los países a

responder, abogamos por la revisión de los criterios éticos de la OMS sobre la promoción de medicamentos para incorporar una justificación de ética desde la perspectiva de la salud pública que pueda extenderse a otras situaciones. También instamos a las comunidades y gobiernos de todo el mundo a promulgar políticas más estrictas que impongan el cambio.

Mensajes principales

- La promoción de medicamentos afecta la salud pública al facilitar los diagnósticos infundados, el tratamiento inadecuado, la desigualdad en el acceso a los medicamentos y el aumento de los costos de los servicios de salud
- Muchos métodos nuevos contravienen los estándares de honestidad y transparencia, comprometen la integridad profesional y socavan la base de evidencia científica
- Hay que revisar la actual orientación de la OMS sobre la promoción para adaptarla a los nuevos métodos de marketing.
- El documento también debe fortalecerse incluyendo justificaciones éticas para los estándares

Agradecimientos: Agradecemos a Suzanne Hill y Barbara Mintzes por los comentarios al manuscrito.

Contribuyentes y fuentes: LP es un clínico en ejercicio con experiencia en ética en salud pública. JW tiene una amplia experiencia en salud global y ética en salud pública. LB tiene experiencia en farmacología y políticas de salud y es líder internacional en el estudio de las influencias corporativas en la salud, incluyendo la influencia de la industria farmacéutica en la investigación clínica, la educación y la práctica. Ha participado activamente en el desarrollo de políticas internacionales relacionadas con la gestión de conflictos de intereses. Todos los autores son miembros de la Red Internacional de Políticas Farmacéuticas en el Centro Charles Perkins. LP preparó el borrador inicial del documento. Todos los otros autores proporcionaron aportes conceptuales y editaron los primeros borradores. LB es garante. Intereses en conflicto: hemos leído y entendido la política de BMJ sobre la declaración de intereses y no tenemos intereses relevantes que declarar. Procedencia y revisión por pares: el artículo no ha sido encargado; revisión externa por pares.

Referencias

1. Gostin LO, Sridhar D, Hougendobler D. The normative authority of the World Health Organization. *Public Health* 2015;129:854-63. 10.1016/j.puhe.2015.05.002 26100341
2. World Health Organization. Ethical criteria for medicinal drug promotion. 1988. <https://protect-au.mimecast.com/s/JJTRCZYM2VFxqm1Vf97JH2?domain=apps.who.int>
3. World Health Organization Executive Board. Rational use of drugs. Report of the executive board ad hoc committee on drug policies. 1988. 81st session. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162492/1/EB81_R10_eng.pdf
4. World Health Organization Executive Board. WHO ethical criteria for medicinal drug promotion. Report by the director-general. 1993. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171783/1/EB93_19_eng.pdf
5. Australian Government Department of Health. Australian Government Therapeutic Goods Advertising Code 2015, Appendix 1. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2015L01787>
6. Mali SN, Dudhgaonkar S, Bachewar NP. Evaluation of rationality of promotional drug literature using World Health Organization guidelines. *Indian J Pharmacol* 2010;42:267-72. 10.4103/0253-7613.70020 21206615
7. Alam K, Shah AK, Ojha P, Palaian S, Shankar PR. Evaluation of drug promotional materials in a hospital setting in Nepal. *South Med Rev* 2009;2:2-6.23093870
8. Charan J, Yadav P, Saxena D, Kantharia ND. Drug advertisements published in Indian medical journals: are they ethical? *J Pharm Bioallied Sci* 2011;3:403-6. 10.4103/0975-7406.84449 21966161
9. World Health Organization, Health Action International. Understanding and responding to pharmaceutical promotion: a practical guide for educators and students. 2010. <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/05/Pharma-Promotion-Guide-English.pdf>
10. Wieringa J, Osinga E, Conde E, et al. Modeling the effects of promotional efforts on aggregate pharmaceutical demand: what we know and challenges for the future. In: Ding M, Eliashberg J, Stremersch S, eds. *Innovation and marketing in the pharmaceutical industry: emerging practices, research and policies*. Springer, 2014:591-628. 10.1007/978-1-4614-7801-0_20
11. Singh J, Jayanti R. Closing the marketing strategy-tactics gap. In: Ding M, Eliashberg J, Stremersch S, eds. *Innovation and marketing in the pharmaceutical industry: emerging practices, research and policies*. Springer, 2014: 701-35. 10.1007/978-1-4614-7801-0_24
12. Othman N, Vitry A, Roughead EE. Quality of pharmaceutical advertisements in medical journals: a systematic review. *PLoS One* 2009;4:e6350. 10.1371/journal.pone.0006350 19623259
13. Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health* 2009;99:221-7. 10.2105/AJPH.2007.131714 18799767
14. Doshi P. Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009;339:b5164. 10.1136/bmj.b5164 19995813
15. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3. 10.1136/bmj.39024.487720.68 17235089
16. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91. 10.1136/bmj.324.7342.886 11950740
17. Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, et al. How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *CMAJ* 2003;169:405-12.12952801
18. Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, Bero L, Hill S, Glasziou PP. Expanding disease definitions in guidelines and expert panel ties to industry: a cross-sectional study of common conditions in the United States. *PLoS Med* 2013;10:e1001500. 10.1371/journal.pmed.1001500 23966841
19. Naci H, Carter AW, Mossialos E. Why the drug development pipeline is not delivering better medicines. *BMJ* 2015;351:h5542. 10.1136/bmj.h5542 26496934
20. Kesselheim AS, Wang B, Avorn J. Defining “innovativeness” in drug development: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:336-48. 10.1038/clpt.2013.115 23722626
21. Prescrire. The Prescrire awards for 2017. *Prescrire Int* 2018;27:79-80.
22. Applbaum K. Is marketing the enemy of pharmaceutical innovation? *Hastings Cent Rep* 2009;39:13-7. 10.1353/hcr.0.0157 19711629
23. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med* 2010;7:e1000352. 10.1371/journal.pmed.1000352 20976098

24. Brax H, Fadlallah R, Al-Khaled L, et al . Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175493. 10.1371/journal.pone.0175493 28406971
25. Datta A, Dave D. Effects of physician-directed pharmaceutical promotion on prescription behaviors: longitudinal evidence. *Health Econ* 2017;26:450-68. 10.1002/hec.3323 26893065
26. Warrier R, Monaghan M, Maio A, et al . Effect of drug sample availability on physician prescribing behavior: a systematic review. *Clin Rev Opin* 2010;2:41-8.
27. Frosch DL, Krueger PM, Hornik RC, Cronholm PF, Barg FK. Creating demand for prescription drugs: a content analysis of television direct-to-consumer advertising. *Ann Fam Med* 2007;5:6-13. 10.1370/afm.611 17261859
28. Carter SM, Samuel GN, Kerridge I, et al . Beyond rhetoric in debates about the ethics of marketing prescription medicines to consumers: the importance of vulnerability in people, situations, and relationships. *AJOB Prim Res* 2010;1:11-21.10.1080/21507716.2010.482871
29. Chiang K-P, Jackson A. Consumer vulnerability in the context of direct-to-consumer prescription drug. *Int J Healthc Manag* 2012;5:108-13.10.1179/2047971912Y.0000000009
30. Cutrona SL, Woolhandler S, Lasser KE, Bor DH, McCormick D, Himmelstein DU. Characteristics of recipients of free prescription drug samples: a nationally representative analysis. *Am J Public Health* 2008;98:284-9. 10.2105/AJPH.2007.114249 18172135
31. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93. 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00008 16908919
32. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008;149:251-8. 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00006 18711155
33. Barbour V, Burch D, Godlee F, et al . Characterisation of trials where marketing purposes have been influential in study design: a descriptive study. *Trials* 2016;17:31. 10.1186/s13063-015-1107-1 26792624
34. Liu JJ, Bell CM, Matelski JJ, Detsky AS, Cram P. Payments by US pharmaceutical and medical device manufacturers to US medical journal editors: retrospective observational study. *BMJ* 2017;359:j4619. 10.1136/bmj.j4619 29074628
35. Rose SL, Highland J, Karafa MT, Joffe S. Patient advocacy organizations, industry funding, and conflicts of interest. *JAMA Intern Med* 2017;177:344-50. 10.1001/jamainternmed.2016.8443 28114624
36. Lin DH, Lucas E, Murimi IB, Kolodny A, Alexander GC. Financial conflicts of interest and the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 guideline for prescribing opioids for chronic pain. *JAMA Intern Med* 2017;177:427-8. 10.1001/jamainternmed.2016.8471 28114444
37. Berger D. Corruption ruins the doctor-patient relationship in India. *BMJ* 2014;348:g3169. 10.1136/bmj.g3169 24812115
38. Kesselheim AS, Studdert DM, Mello MM. Whistle-blowers' experiences in fraud litigation against pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 2010;362:1832-9. 10.1056/NEJMSr0912039 20463344
39. DeJong C, Aguilar T, Tseng C-W, Lin GA, Boscardin WJ, Dudley RA. Pharmaceutical industry-sponsored meals and physician prescribing patterns for Medicare beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2016;176:1114-22. 10.1001/jamainternmed.2016.2765 27322350
40. McCoy MS, Carniol M, Chockley K, Urwin JW, Emanuel EJ, Schmidt H. Conflicts of interest for patient-advocacy organizations. *N Engl J Med* 2017;376:880-5. 10.1056/NEJMSr1610625 28249131
41. Vakratsas D, Kolsarici C. How DTCA influences prescription pharmaceutical markets. In: Ding M, Eliashberg J, Stremersch S, eds. *Innovation and marketing in the pharmaceutical industry: emerging practices, research and policies*. Springer, 2014: 651-7210.1007/978-1-4614-7801-0_22
42. De Freitas J, Falls BA, Haque OS, Bursztajn HJ. Recognizing misleading pharmaceutical marketing online. *J Am Acad Psychiatry Law* 2014;42:219-25.24986349
43. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:MR000033.28207928
44. Matheson A. Ghostwriting: the importance of definition and its place in contemporary drug marketing. *BMJ* 2016;354:i4578. 10.1136/bmj.i4578 27576493
45. Promoting drugs ethically. *Essential Drugs Monitor* 1994;17:1.
46. Dawson A, Verweij M. Introduction: ethics, prevention, and public health. In: *Ethics, prevention and public health*. Oxford University Press, 2007:1-12.
47. Alkhaled L, Kahale L, Nass H, et al . Legislative, educational, policy and other interventions targeting physicians' interaction with pharmaceutical companies: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e004880. 10.1136/bmjopen-2014-004880 24989618
48. Spithoff S. Industry involvement in continuing medical education: time to say no. *Can Fam Physician* 2014;60:694-6,700-3.25122806
49. Behrmann J. Bioethics in health policy development: a primer for decision-makers. *Bioethique Online* 2012;1. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/9243/8.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

Ya ha llegado el momento de que exista una opción pública para la producción de medicamentos

(It's time for a public option in the pharmaceutical industry)

Dana Brown y Thomas M. Hanna

In These Times, 11 de mayo de 2018

<http://inthesetimes.com/community/profile/323014>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Se odia a las empresas farmacéuticas por un motivo: su razón para existir es maximizar las ganancias, no hacernos recobrar nuestra salud. Y es hora de ponerlas bajo el control público.

Las compañías farmacéuticas se encuentran entre las empresas más despreciadas de EE UU. Conocidas por generar increíbles ganancias a costa de los enfermos y moribundos mientras aprovechan su enorme poder económico para evadir las regulaciones (por no hablar de su papel en la epidemia de opiáceos), a menudo se les considera como ejemplos de

especuladoras de libro de texto. Ya hay muchos estadounidenses que dicen que no pueden comprar toda la receta [1], y que cortan las pastillas por la mitad u omiten dosis debido a los altos precios. En el sistema de atención médica más costoso del mundo, más del 10% de los gastos totales de asistencia médica [2] y el 21% de los beneficios de atención médica que paga el empleador [3] se atribuyen a los productos farmacéuticos. La investigación muestra que "el gasto en medicamentos está creciendo más rápido que cualquier otro gasto de salud" [4].

Durante el tan esperado discurso del viernes sobre los precios de los medicamentos, el presidente Trump culpó a los "países que se aprovechan de los EE UU al pagar menos por los medicamentos", al lobby de las farmacéuticas y a los "intermediarios" por el alza de los precios, prometiendo una vez más que priorizará a los pacientes estadounidenses. Sin embargo, los expertos predicen que el plan, que se centra en la competencia privada y en la negociación tendrá poco efecto en la industria o en sus prácticas.

En muchos casos, los beneficios que obtienen las compañías farmacéuticas representan una forma de doble imposición, ya que la financiación pública respalda la investigación y el desarrollo farmacéutico (I + D). Por ejemplo, una investigación financiada con fondos públicos contribuyó al desarrollo de Crestor, medicamento para reducir el colesterol [5]. Sin embargo, los estadounidenses gastaron miles de millones más (ya sea de su bolsillo, a través del aumento de las primas de seguro o a través de Medicare o Medicaid) para acceder al medicamento a los precios del mercado estadounidense, mientras el gigante farmacéutico AstraZeneca, en tres años, obtuvo más de US\$16.000 millones en ganancias solo con las ventas de Crestor [6].

Y eso no es todo. Pagamos por tercera vez cuando perdemos ingresos a través de exenciones fiscales y lagunas legales que permiten a las compañías farmacéuticas comercializar sus medicamentos sin impuestos [7] y operar vastas redes de subsidiarias en otros países para evitar pagar impuestos [8].

En este contexto, y con la creciente presión para mantener bajos los costos de atención médica a medida que la población envejece, ¿no es hora de considerar una opción pública para el sector farmacéutico?

Por qué necesitamos una opción pública

La industria farmacéutica a menudo defiende los precios exorbitantes y crecientes de los medicamentos, citando el alto costo de la I + D. Sin embargo, un estudio de 2017 [9] del Institute for New Economic Thinking reveló que a lo largo de una investigación que cubría diez años, las 18 principales compañías farmacéuticas de EE UU gastaron más en recompras de acciones y dividendos que en I&D. La publicidad, incluyendo la publicidad de medicamentos que requieren receta dirigida al público que está prohibida en todos los países de altos ingresos excepto en otro [10], también representa mayor gasto para las empresas farmacéuticas que su inversión en investigación [11]. (Nota de Salud y Fármacos: esta última frase la hemos corregido pues la versión original era incorrecta)

Y las compañías farmacéuticas gastan mucho en cabildeo en Washington —más que cualquier otra industria en 2017 [12]— ayuda para asegurar victorias como la de la legislación de la Parte D de Medicare de 2003 que prohibió al gobierno negociar precios de medicamentos para el programa, lo que se traduce en miles de millones de dólares en ganancias adicionales [13] para la industria.

Las investigaciones han demostrado que alrededor del 75% de los medicamentos nuevos [14] (aquellos que no son solo variaciones de los medicamentos existentes) se desarrollan con fondos de los Institutos Nacionales de la Salud. Otras agencias

federales y estatales también apoyan la investigación crítica que conduce a desarrollos innovadores de medicamentos. Entre los ejemplos se incluyen la contribución del Departamento de Defensa [15] al desarrollo del medicamento para el cáncer de próstata Xtandi, la inversión del Instituto de Medicina Regenerativa de California en investigación de células madre, y las del Instituto de Prevención e Investigación del Cáncer en Texas.

La investigación financiada por el gobierno también está dirigida a las etapas tempranas y más riesgosas del desarrollo de fármacos. Un estudio de 2011 [16], por ejemplo, mostró que casi dos tercios de los "medicamentos de revisión prioritaria" (nuevos medicamentos que se espera que tengan un impacto particularmente importante en el tratamiento de una enfermedad) aprobados por la FDA entre 1988 a 2005 habían recibido financiamiento gubernamental para la investigación básica. Más recientemente, un estudio de la Academia Nacional de Ciencias mostró que todos y cada uno de los 210 medicamentos aprobados por la FDA entre 2010 y 2016 se beneficiaron de la investigación básica financiada por los NIH [17].

La industria farmacéutica de EE UU también es altamente dependiente del gobierno de otras formas, a través de la protección de patentes, las restricciones a la importación de medicamentos más baratos y los límites en la reventa de medicamentos. Sin este apoyo tan grande, es difícil imaginar cómo las compañías farmacéuticas podrían obtener sistemáticamente sus ganancias récord [18].

Aquellos que promueven una economía neoliberal argumentan que si el gobierno simplemente se retirara por completo del mercado, surgiría un mercado competitivo que funcionaría perfectamente y las compañías con fines de lucro suministrarían medicamentos a un costo que los consumidores estarían dispuestos a pagar. Pero en la vida real, la asignación que depende del mercado no es tan clara y directa como las mentes de los economistas neoliberales. Es complicado, hay luchas, y en un sector tan crítico para los humanos como es el cuidado de la salud, tiene implicaciones de vida o muerte. Además de la amplia evidencia de fraude, manipulación del mercado, fijación de precios, carteles, consolidación y comportamiento anticompetitivo, la industria farmacéutica ya ofrece un excelente ejemplo de fracaso del mercado.

Si la industria lograra una asignación eficiente de los productos, uno no esperaría ver tantos medicamentos en la lista de escasez de medicamentos de la FDA que, en el momento de escribir este artículo, incluye 96 productos farmacéuticos, desde analgésicos hasta antibióticos, anestésicos y quimioterapia. [19].

En marzo de 2017 había más de 180 medicamentos que no estaban protegidos por patentes pero tampoco había un genérico [20]. A menudo esto ocurre porque ninguna compañía solicita los derechos para producir uno, al considerar que los márgenes de ganancia son demasiado bajos. Como el Premio Nobel Joseph Stiglitz escribió en 2007: "Es una cuestión de simple economía: las empresas dirigen su investigación hacia dónde están los márgenes de ganancia, independientemente del valor relativo para la sociedad. Los pobres no pueden pagar los medicamentos, por lo que hay poca investigación sobre sus enfermedades "[21].

Un mercado Potemkin

Como industria de gran importancia estratégica y capital intensivo que no ha podido asignar productos de manera eficiente para satisfacer las necesidades de la sociedad, la industria farmacéutica es un candidato claro para promover una opción pública. En pocas palabras, se puede decir que los productos farmacéuticos son un mercado Potemkin (falso) que solo existe (o es rentable) debido al masivo apoyo público, y por una variedad o por razones morales y económicas, el desarrollo de medicamentos que salvan vidas o de medicamentos críticos (como mínimo) deberían sacarse "del mercado".

Hay empresas farmacéuticas de propiedad pública en varios países incluyendo Suecia, Cuba, Sudáfrica y Brasil. Apoteket AB (una cadena farmacéutica y productora de medicamentos) de Suecia, por ejemplo, es una empresa pública muy exitosa que en 2015 tuvo ganancias de aproximadamente US\$133,5 millones [22]. Toda la industria farmacéutica de Cuba es pública y es conocida por sus innovaciones, incluyendo la primera vacuna contra el cáncer del mundo [23], con la que actualmente se están haciendo ensayos clínicos en EE UU para su posterior comercialización en ese país[24]. Cuenta con más de 1.200 patentes internacionales, suministra la mayoría de los medicamentos necesarios para Cuba y los vende en más de 50 países, y generan anualmente ventas de hasta US\$700 millones [25].

La propiedad pública es mucho más frecuente y ampliamente aceptada en EE UU de lo que la mayoría piensa. Las empresas de servicios públicos de agua y electricidad, puertos y aeropuertos, sistemas de transporte, tierra, redes de internet de banda ancha y acciones en miles de compañías a través de fondos públicos de pensiones y fondos soberanos están bajo control público.

Los productos farmacéuticos son una industria rentable, y una mejor medida de su éxito financiero iría más allá del balance de cuentas e incluiría los beneficios económicos y sociales directos e indirectos de facilitar el acceso a precios más baratos a los medicamentos que salvan vidas, que mejoran la calidad de vida, o que nos prolongan la vida con menos hospitalizaciones de larga duración, proporcionan una fuerza laboral más saludable y productiva e incrementan la esperanza de vida. Teniendo en cuenta estos beneficios indirectos, las compañías farmacéuticas de propiedad pública incluso podrían funcionar sin pérdidas o con ganancias.

Medicinas para el bien público

Como entidades públicas, estas compañías farmacéuticas estarían al servicio del bien público y podrían tener la misión de desarrollar medicamentos en respuesta a las necesidades, y no según las proyecciones de ganancias. Podrían estar intencionalmente vinculadas a la red existente de centros de investigación que reciben financiamiento público y cualquier beneficio que obtuvieran se podría canalizar hacia la I + D, o para compensar el costo de los medicamentos que son más caros de producir, o se podrían invertir en futuras intervenciones de salud pública y servicios sociales que se ha comprobado que mejoran la salud.

Se podrían centrar en las prioridades de salud pública, como las vacunas, los medicamentos que aparecen en la lista de escasez de medicamentos de la FDA y los tratamientos para enfermedades

olvidadas. También podrían garantizar que los genéricos estuvieran disponibles cuando caducan las patentes. Las empresas públicas estatales o regionales podrían incluso producir medicamentos de bajo costo que respondan a las necesidades de salud de los residentes del área. Por ejemplo, las áreas con un aumento importante de ancianos podrían centrarse en la producción de medicamentos para ellos.

La idea de empresas farmacéuticas públicas sería, sin duda, atacada por los neoliberales, pero en realidad representa un enfoque intermedio entre, por un lado, una ausencia completa del sector público, y el enfoque capitalista de la doble tributación y subsidio a las ganancias de las empresas, por el otro. La opción pública probablemente sería popular, dado que para muchos estadounidenses la posibilidad de costos más bajos y mayor acceso probablemente sea más importante que el que las compañías que suministran los medicamentos sean privadas.

Es bien sabido que EE UU tiene, con mucho, uno de los sistemas de salud más caros del mundo y, sin embargo, sus indicadores de salud son relativamente peores que la de otros países de altos ingresos. Si bien durante los últimos años los responsables de la formulación de políticas en todos los niveles han comenzado a examinar nuestro modelo único (y algunos dirían irracional) de proveer y pagar la atención médica, el papel de la industria farmacéutica no es menos importante.

Dado que la industria confía, de diversas formas, en el apoyo público, es posible comenzar a pensar cómo se puede dirigir ese apoyo hacia enfoques y diseños alternativos que puedan ofrecer mejores resultados a largo plazo para los consumidores y la sociedad en general. Ha llegado el momento de tener una opción pública para los productos farmacéuticos.

Referencias

1. DiJulio B, Kirzinger A, Wu B, Brodie M. Data Note: Americans' Challenges with Health Care Costs, Kaiser Family Foundation, 2 de marzo de 2017 <https://www.kff.org/health-costs/poll-finding/data-note-americans-challenges-with-health-care-costs/>
2. Center for Disease Control and Prevention. National center for Health Statistics. Health expenditures. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/health-expenditures.htm>
3. Kamal R, Cox C. What are the recent and forecasted trends in prescription drug spending? Kaiser Family Foundation, 20 de Diciembre de 2017 https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/recent-forecasted-trends-prescription-drug-spending/#item-drugs-count-bigger-share-health-spending-many-think_2017
4. Aaron Berman, Theodore Lee, Adam Pan, Zain Rizvi, Arielle Thomas. Curbing Unfair Drug Prices. A Primer for States. Global Health Partnership. Agosto de 2017. https://law.yale.edu/system/files/area/center/ghjp/documents/curbing_unfair_drug_prices-policy_paper-080717.pdf
5. Jim Dryden-Wustl. NIH funding cuts could paralyze drug development. Futurity, 19 de noviembre de 2017 <http://www.futurity.org/nih-funding-drug-development-1608892-2/>
6. Ed Silverman. Sanders, other lawmakers urge FDA approval of generic Crestor. Statnews, 7 de julio de 2016. <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/07/07/bernie-sanders-fda-generics-cholesterol>
7. Ed Silverman. Lawmaker seeks to end tax breaks for consumer drug ads. Statnews. 4 de marzo de 2016 <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/03/04/drug-ads-taxes-al-franken/>

8. Institute on Taxation and Economic Policy. The Use of Offshore Tax Havens by Fortune 500 Companies. 17 de octubre de 2017. <https://itep.org/offshoreshellgames2017/>.
9. William Lazonick, Matt Hopkins, Ken Jacobson et al. US Pharma's Financialized Business Model. Institute for New Economic Thinking. Working Paper no. 60, 13 de julio de 2017. https://www.ineteconomics.org/uploads/papers/WP_60-Lazonick-et-al-US-Pharma-Business-Model.pdf
10. C. Lee Ventola. Direct-to-Consumer pharmaceutical advertising. Therapeutic or toxic? *Pharmacy and Therapeutics* 2011 Oct; 36(10): 669-674, 681-684. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278148/>
11. Ana Swanson. Big Pharmaceutical companies are spending far more on marketing than research? *The Washington Post*, 11 de febrero de 2015. https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2015/02/11/big-pharmaceutical-companies-are-spending-far-more-on-marketing-than-research/?utm_term=.2536525d0be3
12. Center for Responsive Politics. View industries with the greatest increases and decreases in lobbying spending by quarter and by year. Julio 2018. <https://www.opensecrets.org/lobby/incdec.php>
13. Eric Pianin. How big pharma lobbyists keep medicare drug prices high. *The Fiscal Times* 20 de octubre de 2016. <http://www.thefiscaltimes.com/2016/10/20/How-Big-Pharma-Lobbyists-Keep-Medicare-Drug-Prices-High>
14. Mazzucato M. How taxpayers prop up big pharma, and how to cap that. *LA Times*. October 27, 2015. <http://www.latimes.com/opinion/op-ed/la-oe-1027-mazzucato-big-pharma-prices-20151027-story.html>.
15. https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2016/01/14/taxpayers-helped-fund-this-129000-cancer-drug-should-the-government-help-cut-the-price/?noredirect=on&utm_term=.699207c422f8
16. Bhaven N. Sampat, Frank R. Lichtenber. What Are The Respective Roles Of The Public And Private Sectors In Pharmaceutical Innovation? *Health Affairs* 2011;30: 2 : <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.0917> Acceso gratuito.
17. Ekaterina Galkina Cleary, Jennifer M. Beierlein, Navleen Surjit Khanuja, et al. Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 2018. <http://www.pnas.org/content/early/2018/02/06/1715368115> De libre acceso
18. Alex Kacik. Drug prices as pharma profit soars. *Modern Health Care*, 28 de diciembre de 2017. <http://www.modernhealthcare.com/article/20171228/NEWS/171229930> Acceso libre
19. U.S. Food and Drug Administration. Current and Resolved Drug Shortages and Discontinuations Reported to FDA. 2018 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>
20. U.S. Congress. Examining barriers to expanding innovative, value-based care in medicare. 13 de septiembre de 2018. <https://energycommerce.house.gov/hearings/examining-barriers-to-expanding-innovative-value-based-care-in-medicare/>
21. Joseph Stiglitz. Dying in the name of monopoly. In *Market failure in everthing*. *Economist View*, 9 de marzo de 2007 http://economistsview.typepad.com/economistsview/2007/03/market-failure_1.html
22. Apotek. A life in health: Annual and sustainability report. 2016. <https://www.apoteket.se/globalassets/om-apoteket/pdf/ekonomiska-rapporter/2016/annual-and-sustainability-report-2016-extract.pdf>
23. Erin Schumaker. Cuba had a long cancer had a long cancer vaccine for years and now is coming to the US. *MSN*, 14 de mayo de 2015. <https://www.msn.com/en-us/health/medical/cubas-had-a-lung-cancer-vaccine-for-years-and-now-its-coming-to-the-us/ar-BBjNxDL#image=1>
24. Roswell Park. Unbound innovation: Roswell Park's Cuban collaboration. 2018. <https://www.roswellpark.org/about>
25. Beatriz M. García. Cuban experience with local production of medicines, technology transfer and improving access to health. *WHO*, 2015. http://www.who.int/phi/publications/Cuba_case_study121115.pdf

Educación médica continuada y la participación de la industria farmacéutica: una evaluación de las políticas adoptadas por las asociaciones profesionales médicas canadienses

*(Continuing medical education and pharmaceutical industry involvement:
An evaluation of policies adopted by Canadian professional medical associations)*

Adrienne Shnier, Joel Lexchin

International Journal of Risk & Safety in Medicine 29 (2017) 1–16 DOI 10.3233

Traducido por Salud y Fármacos

Antecedentes: Las asociaciones profesionales médicas (AMP) desempeñan un papel crucial en la educación médica continuada y acreditada (EMC) de los médicos. La financiación de la industria farmacéutica puede introducir sesgos en la EMC.

Objetivo: Este estudio examina las políticas disponibles públicamente sobre EMC, adoptadas por las AMP canadienses y eran vigentes en diciembre de 2015.

Métodos: las políticas se evaluaron utilizando un cuestionario original de 21 ítems que permite sacar un puntaje global, dos preguntas sobre la financiación que las AMP y la EMC reciben de la industria, y tres medidas de cumplimiento.

Resultados: Evaluamos 236 políticas adoptadas por las AMP canadienses (rango, 0 a 32). Las asociaciones médicas recibieron puntajes que oscilaron entre 0% y 49,2% del total de puntos posibles (puntaje máximo = 63). Veintisiete asociaciones recibieron una puntuación global de 0%. Las puntuaciones

más altas se lograron en las áreas de participación de la industria en la planificación de las actividades de EMC (media: 1,1/3), presencia de un proceso de revisión de los temas de las actividades de EMC (media: 1,1/3), revisión de contenido para que la información sea equilibrada (media: 1,1/3), y responsabilidad en la distribución de fondos (media: 1,0/3). Las puntuaciones medias más bajas se obtuvieron en las áreas de premios (media: 0,0/3), personal de la industria, representantes y empleados (media: 0,1/3), distribución de materiales educativos financiados por la industria en actividades de EMC (media: 0,1/3), y distinción entre marketing y materiales educativos (media: 0,1/3).

Conclusión: Estos resultados sugieren que las políticas públicas de las AMP canadienses sobre la participación de la industria en EMC son generalmente débiles o inexistentes; por lo tanto, se puede considerar que la EMC acreditada que se proporciona a los médicos canadienses podría estar abierta a sesgos. Alentamos a todas las asociaciones médicas canadienses a fortalecer sus

políticas para evitar la posibilidad de que la industria influya en la EMC.

Conducta profesional dolosa y las revistas médicas

(Scientific misconduct and medical journals)

Howard Bauchner, Phil B. Fontanarosa, Annette Flanagin, et al.

JAMA publicado en línea 19 de octubre de 2018 doi:10.1001/jama.2018.14350

Traducido por Salud y Fármacos

Según el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU “Conducta dolosa en investigación se refiere a la fabricación, falsificación o plagio al proponer, realizar o revisar investigaciones, o al reportar resultados de investigaciones” [1]. Otras irregularidades importantes que involucran el proceso de investigación biomédica incluyen, pero no se limitan a cuestiones éticas (tales como no obtener el consentimiento informado, no obtener la aprobación adecuada de un comité de ética de investigación y maltratar a los participantes de la investigación), cuestiones relacionadas con responsabilidades de autoría y disputas, publicación duplicada y ocultar los conflictos de intereses. Cuando se descubre que los autores han estado involucrados en conducta dolosa al hacer investigaciones u en otras irregularidades graves relacionadas con artículos publicados en revistas científicas, los editores tienen la responsabilidad de garantizar la exactitud e integridad del documento científico [2, 3].

Aunque no se sabe mucho acerca de la prevalencia de la conducta dolosa en la ciencia, varios estudios con métodos limitados han estimado que la prevalencia de científicos involucrados en conducta científica dolosa oscila entre el 1% y el 2% [4, 5, 6]. Durante los últimos 5 años, JAMA y las revistas de la Red JAMA han publicado 12 avisos de Retracción sobre 15 artículos (incluyendo las Retracciones recientes de 6 artículos del mismo autor) [7] y 6 avisos de Expresión de Preocupación sobre 9 artículos. Estas notificaciones se publicaron principalmente porque se encontró que los estudios originales implicaban la fabricación o falsificación de datos que invalidaban la investigación y los artículos publicados; en algunos casos, las investigaciones posteriores a la publicación no pudieron proporcionar evidencia de que la investigación original fuera válida. Desde 2015, las revistas JAMA y JAMA Network también han retirado y reemplazado 12 artículos por errores generalizados involuntarios debidos a la codificación incorrecta de datos o a análisis incorrectos, sin que hubiera evidencia de conducta dolosa en la investigación [8]. Durante el mismo período, se han publicado 1021 avisos de corrección en estas revistas. Las políticas de la Red JAMA con respecto a las correcciones y la retractación con reemplazo se han publicado con anterioridad [8, 9]. En esta Editorial, el enfoque se centra en un tema más complejo y desafiante: conducta científica dolosa relacionada con la fabricación, la falsificación y el plagio al publicar la investigación [1].

El rol y las responsabilidades de los editores

Las revistas JAMA y JAMA Network reciben numerosas comunicaciones de los lectores, como cartas al editor y correos electrónicos, que critican el contenido de lo que se publica. La mayoría de las críticas son por cuestiones de interpretación, la necesidad de aclarar el contenido o diferencias de opinión; algunos abordan preocupaciones éticas, algunos no son más que

quejas frívolas y algunos piden que se retracte. Sin embargo, por lo general, de 10 a 12 veces al año, estas revistas reciben denuncias de conducta científica dolosa. Todos los asuntos relacionados con estas denuncias sobre los artículos publicados en JAMA y las revistas de la Red JAMA son evaluados y administrados por trabajadores seniors de JAMA, incluyendo el editor jefe de JAMA, el editor ejecutivo, el editor ejecutivo responsable de gestión, y el consejo editorial. Esto nos permite tener proceso consistente para lidiar con una posible conducta científica dolosa. Si la acusación involucra un artículo publicado en una revista de la red, el editor jefe de esa revista se involucra y se mantiene informado sobre el avance de la investigación. Además, cuando es necesario, se obtiene peritaje adicional.

Las acusaciones de conducta científica dolosa que se presentan a las revistas son un desafío y consumen mucho tiempo de los autores, editores y, potencialmente, de las instituciones. El primer paso es determinar la validez de la denuncia y evaluar si es compatible con la definición de conducta dolosa en la investigación. En algunos casos, cuando se acusa a los autores de conducta dolosa, la crítica es más bien una interpretación diferente de los datos o desacuerdo con el enfoque estadístico utilizado, que una conducta científica dolosa. Este paso inicial también implica determinar si las personas que alegan conducta dolosa tienen conflictos de interés relevantes. En algunos casos, parece que los intereses financieros y las opiniones vigorosamente sostenidas (conflicto de interés intelectual) pueden haber detonado la acusación. Esto no significa que los posibles conflictos de interés que puedan tener las personas que presentan las acusaciones impidan la presencia de conducta científica dolosa por parte de los autores, sino que la evaluación del conflicto de interés es parte del proceso de evaluación.

Si es posible que haya conducta científica dolosa u otras irregularidades importantes en la investigación, se comparten las denuncias con el autor correspondiente, quien, en nombre de todos los coautores, debe proporcionar una respuesta detallada. Dependiendo de la naturaleza de la acusación, algunos autores pueden tardar meses en responder. Después de recibir y evaluar la respuesta, se puede obtener una revisión adicional y la participación de expertos (por ej. revisores estadísticos). En la mayoría de los casos, las respuestas de los autores y la información adicional que proporcionan en respuesta a los cuestionamientos señalados son suficientes para determinar si las cuestiones planteadas pueden constituir conducta dolosa. Para los casos en los que es poco probable que haya habido conducta dolosa, las aclaraciones, los análisis adicionales o ambos, que suelen publicarse como cartas al editor, y que a menudo incluyen una notificación de corrección y la corrección del artículo publicado son suficientes. Hasta la fecha, JAMA ha tenido muy pocos desacuerdos con los individuos que hacen las acusaciones de conducta científica dolosa, aunque algunos han criticado el

tiempo que han tardado JAMA y otras revistas en resolver un problema de presunta conducta científica dolosa [10, 11, 12].

Sin embargo, si las respuestas de los autores a las alegaciones planteadas son insatisfactorias o poco convincentes, o si existe alguna duda sobre si se ha habido conducta científica dolosa, generalmente se requiere información e investigación adicional, y se contacta a las instituciones apropiadas para solicitar una evaluación formal. En ese momento, y dependiendo de la naturaleza de las acusaciones, la revista puede publicar un aviso de Expresión de Preocupación sobre los informes publicados que están cuestionados, lo que indica que han surgido problemas de validez u otros problemas que están bajo investigación [2].

Cuando se involucra a las instituciones se hace con gran cuidado por varias razones. Primero, incluso solo una acusación de conducta dolosa puede dañar la reputación de una persona. Las personas involucradas en tales alegatos han expresado esta preocupación y al notificar a una institución aumenta el nivel de escrutinio al que se los somete. En estos casos, las instituciones son responsables de garantizar el debido proceso y la confidencialidad apropiada, según sus políticas y procedimientos. En segundo lugar, al igual que JAMA recibe denuncias de conducta científica dolosa e irregularidades en la investigación, también lo hacen las instituciones. Simplemente, no es posible que todas las instituciones realicen una investigación detallada de cada denuncia que reciben; por lo tanto, las revistas JAMA y JAMA Network se aseguran de que solo se solicite la participación de las instituciones cuando se haya determinado la posibilidad de que haya habido conducta científica dolosa y los autores no hayan respondido adecuadamente a los cuestionamientos planteados.

El papel y las responsabilidades de las instituciones

Se espera que las instituciones realicen una investigación adecuada y exhaustiva de las denuncias de conducta científica dolosa. Algunas instituciones responden de inmediato, acusan recibo de la carta de la revista que describe los temas e inmediatamente comienzan la investigación. En otros casos, puede llevar tiempo identificar a las personas que se encargan de estos temas en las instituciones, y aún así, pasan muchos meses para recibir una respuesta. Algunas instituciones parecen estar bien equipadas para llevar a cabo la investigación, mientras que otras parecen tener poca experiencia o no llevan a cabo una investigación adecuada [13]; estas instituciones pueden tardar meses o años en proporcionar a JAMA una respuesta adecuada. En los casos de conducta dolosa fuera de EE UU, las instituciones han indicado que una investigación adicional requiere que primero se resuelvan numerosos problemas legales, lo que retrasa aún más la respuesta.

El tipo de investigación que realiza una institución depende de las características específicas del problema y de las políticas y procedimientos institucionales. En algunos casos, la investigación ha involucrado la revisión de los datos, del artículo y de los artículos relacionados, y del análisis que se ha hecho de los datos. En otros casos, la investigación ha implicado un nuevo análisis por parte de los autores o un análisis estadístico por un tercero independiente que no participó en el estudio inicial. Otros casos han involucrado la investigación de problemas éticos relacionados con la investigación, como la revisión ética apropiada y la aprobación del estudio, el consentimiento

informado de los participantes en el estudio y la notificación de los riesgos de la investigación a los participantes. No hay un solo enfoque para todos los casos, sino que el acercamiento adecuado depende de la acusación. En 2017, un grupo de representantes que se ocupan de la conducta científica dolosa, incluyendo líderes universitarios e institucionales y directivos dedicados a la integridad de la investigación, funcionarios federales, investigadores, editores de revistas, periodistas y abogados que representan a los investigadores cuestionados, denunciantes e instituciones, examinaron las mejores y peores relacionadas con la investigación institucional de conducta científica dolosa [14]. El grupo desarrolló una lista de verificación que facilita cumplir con estándares razonables y puede ser utilizada por las instituciones cuando tienen que investigar una acusación de conducta científica dolosa y proporcionar un informe apropiado y completo después de la investigación [14].

Los editores de JAMA solicitan a las instituciones que proporcionen actualizaciones periódicas sobre el estado de una investigación, y una vez que se completa la investigación, se espera que las instituciones proporcionen a los editores un informe detallado de sus conclusiones. Para los casos en que se ha identificado conducta indebida, la institución y los autores pueden recomendar y solicitar la retractación del artículo publicado. En otros casos, basándose en el informe de la investigación de la institución, los editores de la revista determinan qué acciones son necesarias, por ejemplo, si se debe retractar un artículo; o cuando se ha puesto un aviso de Expresión de Preocupación, si debería posteriormente seguir un aviso de Retracción. En cada caso, los avisos están vinculados al y desde el artículo original, y los artículos retractados tienen una marca clara indeleble de que está retractado para que los lectores e investigadores reciban una alerta de que los artículos originales no son válidos [2].

Conclusiones

Las denuncias de conducta científica dolosa son un reto. No todas las acusaciones justifican una investigación, pero algunas requieren una evaluación exhaustiva. JAMA revisa su acercamiento las denuncias de conducta científica dolosa con regularidad para garantizar que el proceso sea oportuno, objetivo y justo para los autores y sus instituciones, y aporte evidencia que responda directamente a las alegaciones de conducta dolosa. En última instancia, los autores, las revistas e las instituciones tienen la importante obligación de garantizar la exactitud del documento científico. Al responder apropiadamente a las inquietudes sobre conducta científica dolosa y tomar las medidas necesarias en respuesta a la evaluación de estas inquietudes, como correcciones, retracciones con cambios, avisos de expresión de preocupación y retractaciones, JAMA y las revistas de la Red JAMA continuarán cumpliendo con las responsabilidades de asegurar la validez e integridad de los archivos científicos.

Conflictos de interés

Todos los autores han llenado y entregado los las formas ICMJE para dar a conocer los conflictos potenciales de interés. Flanagan informó que ha sido miembro voluntario en la junta de STM: International Association of Scientific, Technical, and Medical Publishers.

Referencias

1. US Department of Health and Human Services. 42 CFR Parts 50 and 93. Public Health Service policies on research misconduct; final

- rule. *Fed Regist.* 2005;70(94):28386. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2005-05-17/pdf/05-9643.pdf> Google Scholar
2. Flanagin A. Scientific misconduct. In: Iverson C, Christiansen S, Flanagin A, et al. *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. 10th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2007. <http://www.amamanualofstyle.com/view/10.1093/jama/9780195176339.001.0001/med-9780195176339-div1-61>. Accessed September 3, 2018.
 3. International Committee of Medical Journal Editors. Scientific misconduct, expressions of concern, and retraction. <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/scientific-misconduct-expressions-of-concern-and-retraction.html>. Accessed September 3, 2018.
 4. Ranstam J, Buyse M, George SL, et al; ISCB Subcommittee on Fraud. Fraud in medical research: an international survey of biostatisticians. *Control Clin Trials*. 2000;21(5):415-427. doi:10.1016/S0197-2456(00)00069-6 PubMed Google Scholar Crossref
 5. Steneck NH. Fostering integrity in research: definitions, current knowledge, and future directions. *Sci Eng Ethics*. 2006;12(1):53-74. doi:10.1007/s11948-006-0006-y PubMed Google Scholar Crossref
 6. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? a systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One*. 2009;4(5):e5738. doi:10.1371/journal.pone.0005738 PubMed Google Scholar Crossref
 7. Bauchner H. Notice of retraction: Wansink B, Cheney MM. Super Bowls: Serving Bowl Size and Food Consumption. *JAMA*. 2005;293(14). *JAMA*. 1727-1728. Published online September 19, 2018. doi:10.1001/jama.2018.14249 PubMed Google Scholar
 8. Heckers S, Bauchner H, Flanagin A. Retracting, replacing, and correcting the literature for pervasive error in which the results change but the underlying science is still reliable. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1170-1171. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2278 PubMed Google Scholar Crossref
 9. Christiansen S, Flanagin A. Correcting the medical literature: “to err is human, to correct divine”. *JAMA*. 2017;318(9):804-805. doi:10.1001/jama.2017.11833 PubMed Google Scholar Crossref
 10. Kupferschmidt K. Tide of lies: researcher at the center of an epic fraud remains an enigma to those who exposed him [published online August 17, 2018]. *Science*. doi:10.1126/science.aav1079 Google Scholar
 11. Sox HC, Rennie D. Research misconduct, retraction, and cleansing the medical literature: lessons from the Pohlman case. *Ann Intern Med*. 2006;144(8):609-613. doi:10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00123 PubMed Google Scholar Crossref
 12. Elia N, Wager E, Tramèr MR. Fate of articles that warranted retraction due to ethical concerns: a descriptive cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(1):e85846. doi:10.1371/journal.pone.0085846 PubMed Google Scholar Crossref
 13. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing research misconduct and detrimental research practices: current knowledge and issues. In: *Fostering Integrity of Research*. Washington, DC: National Academies Press; 2017. <https://www.nap.edu/read/21896/chapter/11#107>. Accessed September 3, 2018.
 14. Gunsalus CK, Marcus AR, Oransky I. Institutional research misconduct reports need more credibility. *JAMA*. 2018;319(13):1315-1316. doi:10.1001/jama.2018.0358 PubMed Google Scholar Crossref

¿Puede confiar en los medicamentos que le receta el médico? (Can you rely on the drugs that your doctor prescribes?) Ver en Farmacogilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018; 21(4), bajo Prescripción, Farmacia y Utilización en Investigaciones

Lexchin J, Cosgrove LA,

The Conversation, 13 de junio de 2018

https://theconversation.com/can-you-rely-on-the-drugs-that-your-doctor-prescribes-98128?utm_source=twitter&utm_medium=twitterbutton

Traducido por Salud y Fármacos

Chile. Agresivo lobby de laboratorios contra resolución que baja millonario precio de medicamento. Hepatitis C: en jaque monopolio que permite cobrar hasta \$25 millones por tratamiento.

Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4) bajo Investigaciones

Nicolás Sepúlveda

Ciper, 24 de julio de 2018

<https://ciperchile.cl/2018/07/24/agresivo-lobby-de-laboratorios-contra-resolucion-que-baja-millonario-precio-de-medicamento/>

Integridad de la Ciencia y de las Publicaciones

Harvard retira 31 estudios publicados por un famoso cardiólogo

Clarín, 16 de octubre de 2018

https://www.clarin.com/sociedad/senalan-falsos-31-estudios-medico-planteo-tratar-corazon-celulas-madre_0_7-uWkHHrP.html

Son los trabajos del doctor Piero Anversa, los que abrieron el campo de los tratamientos cardíacos con células madre. Este destacado cardiólogo de Harvard Medical School y de Brigham and Women’s Hospital, de Boston, falsificó información en 31 artículos publicados, que ahora tendrán que ser invalidados.

Se trata del cardiólogo Piero Anversa, quien años atrás mostró una investigación en la que sugería que el músculo dañado del corazón podría ser regenerado con células madre, un tipo de célula que puede transformarse en una variedad de otras células.

Aunque otros laboratorios no pudieron reproducir sus hallazgos, el trabajo tuvo como consecuencia la aparición de compañías start up para desarrollar nuevos tratamientos para infartos y ataques cardíacos, e inspiraron un gigantesco ensayo clínico, financiado por los National Institutes of Health.

“Un par de artículos es alarmante; 31 artículos es inaudito”, dijo Benoit Bruneau, director de investigación cardiovascular en

Gladstone Institutes, en San Francisco. “Es casi todo el corpus de trabajo de un laboratorio, prácticamente todo un campo de investigación que ahora está siendo cuestionado”, agregó.

La revisión de las publicaciones de Anversa comenzó en 2013. En 2017, Birgham and Women’s Hospital acordó pagar US\$10 millones al gobierno federal para lidiar con las acusaciones de que Anversa había utilizado información fraudulenta para obtener financiación.

Anversa, que se llamó a silencio desde entonces, saltó a la fama en 2001 por un artículo en el que argumentaba que, al contrario del consenso científico, el músculo del corazón podía ser regenerado.

Su método era extraer células madre de la médula ósea e inyectarlas en el corazón. Como por arte de magia, decía, la célula madre se convertía en célula del tejido cardíaco y reparaba el daño. Fue una revolución. Y una esperanza para miles de personas.

Sin embargo, diversos investigadores no pudieron reproducir el trabajo. Y las sospechas comenzaron a tomar forma. Aparecieron profesionales que proponían ser cautelosos. Pero Anversa seguía firme. De hecho, llegó a decir: “Ustedes no saben cómo hacerlo”. La lista de fracasos siguió creciendo.

Anversa argumentaba que el corazón tiene sus propias células madre, que pueden ser removidas, multiplicadas en una placa y luego inyectadas de nuevo en el corazón para sustituir y reparar las células dañadas.

Pero nadie más podía hacer que esos experimentos resultaran.

Un estudio de Anversa publicado en la revista *Circulation*, fue invalidado en 2014 después de que los co-autores escribieran al periódico diciendo que la información del artículo no era la que ellos habían generado. Anversa dejó Harvard y Birgham and Women’s en 2015.

A pesar de las inquietantes preguntas que se han planteado sobre las células madre, el National Heart, Lung and Blood Institute empezó un ensayo clínico en que se inyectaba células madre a los pacientes con fallas cardíacas. Fracasaron.

En los últimos años, investigadores más escépticos se desplazaron a otros modos de tratamiento del corazón. “El campo se ha retraído mucho”, dijo Jeffery Molkentin, profesor en Howard Hughes Medical Institute y Cincinnati Children’s Heart Institute. Es autor de uno de los estudios que sepultó la reputación de Anversa. Y dice que algunos científicos todavía se preguntan cómo una línea de investigación tan cuestionada duró tanto tiempo. ¿Y las empresas que vendían tratamientos de células madre para el corazón? “La gente quería creer”, cerró.

Investigadores de Sloan Kettering corrigen el record al dar a conocer los lazos con las empresas (*Sloan Kettering researchers correct the record by revealing company ties*)
Charles Ornstein y Katie Thomas
The New York Times y *Propublica*, 12 de octubre de 2018

<https://www.nytimes.com/2018/10/12/health/memorial-sloan-kettering-cancer-disclosure.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Investigadores destacados del Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering han presentado recientemente al menos siete correcciones en revistas médicas, dando a conocer relaciones financieras con compañías de atención médica que no habían mencionado previamente.

El director ejecutivo del hospital, el Dr. Craig B. Thompson, dio a conocer su relación con compañías como Merck y el Dr. Jedd Wolchok, un destacado pionero en la inmunoterapia del cáncer, enumeró sus relaciones con 31 compañías.

Las correcciones se produjeron después de que en septiembre renunciara el Dr. José Baselga, director médico del centro de cáncer, que había ocultado sus relaciones con empresas en docenas de artículos publicados en revistas médicas importantes, como *The New England Journal of Medicine*. *The New York Times* y *ProPublica* informaron por primera vez las omisiones del Dr. Baselga, incluyendo pagos que sumaban millones de dólares.

Desde entonces, los centros médicos de todo el país, incluyendo el Instituto de Cáncer Dana-Farber en Boston y N.Y.U. Langone Health, han instigado a sus investigadores a revisar si informaron adecuadamente sus relaciones con compañías externas.

Según una corrección publicada el 17 de septiembre en el *Journal of Clinical Investigation*, la declaración de conflicto de interés del Dr. Thompson no se incluyó en un artículo publicado en enero. La divulgación actualizada destacó su papel como fundador de Agios Pharmaceuticals, una nueva empresa de lucha contra el cáncer, y su posición en los directorios de dos compañías que cotizan en bolsa, Merck y Charles River Laboratories, que ayudan a la investigación en las primeras fases del desarrollo de medicamentos.

Según los informes financieros de las compañías, el Dr. Thompson recibió US\$30.000 de Merck en 2017, y Charles River le pagó US\$70.000 en efectivo, más US\$215.050 en acciones. Su paquete de compensación como director ejecutivo de Memorial Sloan Kettering es de US\$6,7 millones.

El Dr. Thompson renunció a los consejos de ambas compañías el 2 de octubre, tras semanas de agitación interna en el hospital sin fines de lucro y de escrutinio público por las relaciones financieras de sus líderes con empresas con fines de lucro.

En un comunicado, Mike Morey, un portavoz de Memorial Sloan Kettering, dijo que el hospital había ordenado a sus investigadores que revisaran sus declaraciones de conflictos de interés y, cuando fuera necesario, hicieran las correcciones.

El Sr. Morey también dijo que las diferencias en los requisitos de divulgación de las diferentes publicaciones han complicado la situación. “En muchos casos, los investigadores ahora están dando a conocer más de lo que se solicita y se requiere, incluso cuando sus declaraciones no tienen ninguna conexión con la investigación que realizaron”, dijo, y agregó que Memorial Sloan Kettering ha creado un grupo de trabajo para establecer sus

propias normas "Este es un gran problema que afecta a toda la industria".

En una declaración, el Dr. Thompson dijo que su corrección surgió al hacer una revisión más amplia. "No soy único" dijo. De los más de 70 artículos que había publicado desde que llegó al hospital en 2010, dijo: "En mi revisión identifiqué un estudio que pensé que debía actualizarse, del cual fui autor secundario".

Algunas de las omisiones fueron extensas. En una divulgación actualizada, el Dr. Wolchok, director del Instituto Parker para Inmunoterapia del Cáncer administrada en el hospital, describió sus vínculos con muchas compañías, incluyendo honorarios de consultoría, la tenencia de acciones o el ser cofundador de una empresa. La lista de compañías que le pagan incluye desde importantes fabricantes como Bristol-Myers Squibb y Merck, para quienes trabaja como consultor remunerado, hasta empresas como BeiGene, Apricity y Adaptive Biotech, en las que tiene acciones.

Corrigió dos artículos en la revista Cancer Cell y un tercero en el Journal of Clinical Investigation. El Dr. Wolchok es un experto reconocido en inmunoterapia, ya que ha tratado a algunos de los primeros pacientes con un medicamento basado en el trabajo del Dr. James P. Allison, quien junto con Tasuku Honjo ganó el Premio Nobel de Medicina de este año.

Otros investigadores de Memorial Sloan Kettering que aparecen como autores en los artículos del Dr. Wolchok también actualizaron sus relaciones con la industria, incluyendo el Dr. Matthew D. Hellmann, el Dr. Taha Merghoub y el Dr. Michael A. Postow.

"Aunque las declaraciones adicionales que se han hecho posteriormente no son directamente relevantes para el trabajo publicado, los autores las mencionan para ser totalmente transparentes", dijo una corrección. "Los autores se disculpan por cualquier inconveniente que hayan podido causar".

El Dr. Wolchok no reveló la mayoría de sus 31 relaciones en los artículos recientemente publicados en otras revistas, como el New England Journal of Medicine, JAMA y Lancet Oncology. El Dr. Wolchok, desde 2014, ha recibido pagos por más de US\$90.000 de las principales compañías farmacéuticas, según una base de datos federal que solo incluye pagos de compañías cuyos productos recibieron la aprobación de la FDA. La mayoría de sus relaciones son con empresas que inician el desarrollo de nuevos medicamentos (empresas start up).

El Dr. Wolchok dijo que realizó una revisión de más de 300 artículos y decidió presentar declaraciones actualizadas sobre algunos de ellos "por precaución". El Dr. Wolchok añadió en una declaración que algunas revistas, incluyendo Cancer Discovery: "han rechazado estas actualizaciones porque han determinado que no tienen relación con la publicación".

El Sr. Morey dijo que las declaraciones realizadas en los otros artículos, incluyendo los publicados en el New England Journal of Medicine, eran apropiadas, según la interpretación que el Dr. Wolchok hace de las directrices de las revistas.

Aunque los requisitos de las revistas médicas varían, muchas instan a los investigadores a que sean transparentes y aporten más datos que los creen que son necesarios y eviten quedarse cortos al revelar las relaciones con las empresas. Un conjunto de pautas publicadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas aconseja a los autores: "Usted debe dar a conocer las interacciones con CUALQUIER entidad que pudiera considerarse relevante para el trabajo". Como ejemplo, menciona que un investigador que estudie un aspecto particular del cáncer de pulmón, "debe dar a conocer todas las asociaciones con entidades que trabajen en estrategias diagnósticas o terapéuticas para el cáncer en general".

Otras correcciones involucraron a la Dra. Michelle Bradbury, que es la directora de un laboratorio de investigación en el Memorial Sloan Kettering y del departamento de radiología. En dos correcciones publicadas el lunes en la revista Chemistry of Materials, la Dra. Bradbury y otros autores del estudio dijeron que deberían haber declarado que dos de ellos, así como sus instituciones, Memorial Sloan Kettering y Cornell University, tienen un interés financiero en Elucida Oncology. Los artículos originales fueron publicados en 2017.

La Dra. Bradbury es cofundadora y forma parte del consejo científico de Elucida, que está explorando el uso de las nanopartículas en la detección y el tratamiento del cáncer, tema que se discute en los artículos. Otro autor, el Dr. Ulrich Wiesner de la Universidad de Cornell, también es cofundador de la compañía y miembro de su consejo asesor científico. (El Dr. Wolchok también está en el consejo asesor científico de Elucida, como anotó en una de sus correcciones).

Las correcciones también indicaron que los autores habían presentado "una o más" solicitudes de patentes sobre temas relacionados con los artículos. Las correcciones de los estudios de la Dra. Bradbury se dieron a conocer por primera vez en el sitio web Retraction Watch.

La tercera corrección de la Dra. Bradbury fue publicada el jueves. Ese artículo, del cual la Dra. Bradbury fue una de varios autores, se publicó en Applied Materials & Interfaces en 2017.

"En un puñado de casos, aunque la investigación en estas publicaciones se encontraba en una etapa muy temprana y se basaba en las ciencias básicas, mi coautor de Cornell y yo decidimos actualizarlos", dijo la Dra. Bradbury en un correo electrónico. Un portavoz de Cornell delegó el comentario a Memorial Sloan Kettering.

El Dr. Baselga también corrigió sus declaraciones sobre conflictos de intereses en varias revistas, incluyendo dos en el New England Journal of Medicine, tres en Clinical Cancer Research y dos en Cancer Discovery, donde aún es uno de los dos editores jefes. La Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, que publica Cancer Discovery, dijo que había formado un panel de expertos para evaluar si debía permanecer en un papel de liderazgo.

También revisó las declaraciones que hizo a la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). ASCO dijo si el Dr. Baselga participa en reuniones futuras, "sus diapositivas estarán sujetas a revisión previa a su presentación y la sesión será

auditada por personal de ASCO y otros voluntarios para detectar cualquier evidencia de sesgo". La ASCO también dijo que si el Dr. Baselga volvía a omitir información adecuada sobre sus interacciones, se le "prohibiría participar en las reuniones patrocinadas por la ASCO durante los dos años siguientes, en cualquier tipo de capacidad (autor, presidente de la sesión, ponente, etc.)".

Más allá de revisar las declaraciones de conflictos de interés, Memorial Sloan Kettering está llevando a cabo una revisión más amplia de las interacciones de su personal con las industrias de atención médica y farmacéutica, incluyendo si los líderes senior deben formar parte de los consejos de las compañías que cotizan en bolsa. También dijo que contrataría a un bufete de abogados externo para investigar denuncias específicas hechas después de la partida del Dr. Baselga.

Charles Ornstein es un editor senior de ProPublica.

Información distorsionada sobre medicamentos para la presión arterial: por qué un grupo está tratando de depurar la literatura (*A distorted record on blood pressure drugs: Why one group is trying to clean up the literatura*)

Retraction Watch, 23 de mayo de 2018

<https://retractionwatch.com/2018/05/23/a-distorted-record-on-blood-pressure-drugs-why-one-group-is-trying-to-clean-up-the-literature/>

Traducido por Salud y Fármacos

En 2015, un grupo de investigadores radicados en España decidió escribir un artículo de revisión sobre la hipertensión arterial. Pero cuando examinaron más de ocho artículos donde aparecía la misma persona como coautor, notaron similitudes innegables.

En los últimos años, Giuseppe Derosa, de la Universidad de Pavia en Italia, ha acumulado 10 retracciones porque las revistas determinaron que había publicado el mismo material varias veces. Pero hay mucho más en esta historia: unos investigadores (liderados por Luis Carlos Saiz, del Servicio Regional de Salud de Navarra en Pamplona) siguieron investigando sus publicaciones y desde entonces han identificado docenas adicionales de posibles duplicados. Aunque estos investigadores alertaron a las revistas en 2015 sobre los documentos adicionales potencialmente problemáticos, la mayoría de las revistas no hicieron nada; recientemente, dos revistas de Taylor & Francis cuestionaron 12 artículos de Derosa, tres de los cuales Saiz y sus colegas habían cuestionados en 2015.

Ahora, Saiz está contando su propia experiencia, y qué significado tiene la duplicación de la investigación médica: " Toda la literatura científica engañosa puede tener un impacto en la atención al paciente. Cuando la evidencia se distorsiona de alguna manera, las futuras decisiones clínicas pueden verse fácilmente afectadas".

En un artículo reciente en *BMJ Evidence-Based Medicine*, Saiz y sus colegas describen su estrategia para descubrir el alcance de la supuesta duplicación de Derosa. Después de descubrir los ocho artículos similares, los investigadores contactaron a Derosa. Saiz dijo a *Retraction Watch*: "Le pedimos más información sobre sus artículos, para decidir si podrían incluirse en nuestra revisión

de la literatura sobre la presión arterial o no, y para confirmar que eran estudios diferentes. Sólo respondió brevemente que eran diferentes. Luego le preguntamos si podríamos tener acceso a los ocho protocolos para demostrar que eran estudios realmente diferentes. Debido a su falta de respuesta, contactamos con los editores".

Saiz y sus colegas escriben que durante los siguientes dos a nueve meses, las respuestas de los editores llegaron "en un tiempo razonable". Los dos primeros documentos relacionados con dos ensayos diferentes no tuvieron problemas y los otros seis se retractaron.

Saiz y su equipo no se detuvieron allí. Saiz nos dijo: "... decidimos investigar de forma proactiva para saber si dichos hallazgos eran solo casos aislados y, lo que es más interesante, hacemos un seguimiento en profundidad para ver cómo reaccionan los editores y las editoriales ante este tipo de situaciones".

En septiembre de 2015, Saiz y su equipo buscaron otros ensayos clínicos aleatorios de Derosa, identificando 121 (menos los ocho que ya habían identificado), de los cuales 78 enumeraron a Derosa como el investigador principal. Pidieron a tres revisores independientes que revisaran cada documento, y solo consideraron que era redundante si los tres estaban de acuerdo. En el artículo, escriben: "De los 78 artículos identificados, había sospecha de redundancia en 39 (50%). Más específicamente, los ensayos publicados en el período 2004-2014 se centraron en la comparación de tratamientos antidiabéticos y medicamentos antiobesidad. Se identificaron 39 artículos relacionados con 15 ECA diferentes (nueve duplicados, tres triplicados y tres cuadruplicados). Esta conclusión se basó en la observación de que diferentes artículos proporcionaron una gran cantidad de datos idénticos. Además, los autores intentaron enmascarar la redundancia cambiando títulos, tablas y figuras, y también evitaron citar artículos publicados anteriormente sobre el mismo estudio. En los casos raros en los que citaron artículos anteriores, no se mencionó el hecho de que ambos artículos se basaron en el mismo estudio".

Los artículos fueron publicados en 22 revistas de 10 empresas editoras; en octubre de 2015, Saiz y su equipo contactaron a los editores de cada revista. Dieciocho respondieron en un mes; Los cuatro restantes les contestaron en un periodo de seis meses.

Según explicó Saiz, las respuestas fueron desiguales, dijo Saiz: "Algunos de ellos reaccionaron como se esperaba, en tiempo razonable y proporcionando decisiones bien razonadas. Desafortunadamente, muchas otras revistas / editoriales no reaccionaron como deberían, retrasando las decisiones y ofreciéndonos poca información sobre el proceso... En algunos casos, los editores consideraron que no era necesario hacer nada, lo que también nos decepcionó dada la evidencia presentada".

Entre los 39 posibles duplicados adicionales, a los solo dos años solo se han retractado cuatro.

"Toda la literatura científica que causa confusión puede tener un impacto potencial en la atención al paciente"
Una empresa editorial que ha tomado medidas es Taylor & Francis. Recientemente, la editorial ha manifestado su

preocupación por 12 de los artículos de Derosa en dos avisos editoriales en Expert Opinion on Pharmacotherapy y Expert Opinion on Drug Safety. Tres de los documentos identificados estaban incluidos en el artículo de Saiz y sus colegas.

Colectivamente, según Web of Science de Clarivate Analytics, los 12 artículos se han citado más de 200 veces.

Dado que se informó a las revistas sobre dos de los artículos en octubre de 2015, preguntamos a la editorial por qué tardaron más de dos años en agregar un aviso editorial a los documentos. Un portavoz nos dijo: “Este ha sido un caso complejo con artículos en diferentes revistas, coautores diferentes y con referencias a otras casas editoriales. Es nuestra responsabilidad asegurarnos de haber realizado una revisión exhaustiva, recopilado los aportes de todas las partes y siguiendo las mejores prácticas de la industria en nuestro acercamiento y nuestra toma de decisiones”.

Taylor & Francis añadió: “Hemos investigado todos los artículos escritos por el Dr. Derosa en la serie de revistas Expert Collection y estamos satisfechos de que no es necesario realizar ninguna otra acción más allá de los artículos para los que ya hemos publicado ‘Expressions of Concern’ (expresiones de preocupación).

Nos pusimos en contacto con Derosa, pero no hemos tenido respuesta. En 2015, nos envió una declaración en nombre de él y sus colegas, argumentando que algunos de sus documentos que se han sido retractados eran decididamente “diferentes”.

Curiosamente, el artículo de Saiz y sus colegas nunca menciona a Derosa por su nombre. Saiz nos dijo que era una elección consciente: “... estamos mucho más interesados en los hechos que en los individuos. No hay nada personal contra él. En el centro de esta controversia, el Prof. Giuseppe Derosa es para nosotros, sobre todo, un síntoma (entre otros) que nos lleva a reflexionar sobre la realidad del “mundo científico.”

Dado que los documentos se centran en la hipertensión, Saiz nos explicó el daño potencial de tantas supuestas duplicaciones: “En este caso particular, los estudios se centran en la evaluación de parámetros bioquímicos. Es cierto que no son ensayos clínicos aleatorios grandes e influyentes y que no se publicaron en las principales revistas. Sin embargo, estos estudios forman parte de la investigación realizada con medicamentos comercializados que están utilizando los médicos de todo el mundo. Es posible que artículos que pueden inducir a errores se incluyan en las revisiones sistemáticas y afecten las conclusiones de las guías clínicas o incluso sean utilizados como material de marketing de medicamentos con poca evidencia”.

Fuente original

Luis Carlos Saiz, Juan Erviti, Javier Garjón. **When authors lie, readers cry and editors sigh**, BMJ Evidence-based Medicine. First published as 10.1136/bmjebm-2018-110917 on 12 April 2018. Downloaded from <http://ebm.bmj.com/>

Una crisis de gobernabilidad moral: la creciente falta de colaboración democrática y pluralismo científico en Cochrane

(A moral governance crisis: the growing lack of democratic collaboration and scientific pluralism in Cochrane)

Peter C. Gøtzsche

Nordic Cochrane Centre, 14 de septiembre de 2018

<http://www.deadlymedicines.dk/wp-content/uploads/2018/09/Moral-crisis-in-Cochrane.pdf>

Traducido por No Gracias

<http://www.nogracias.eu/2018/09/15/cochrane-expulsa-peter-gotzsche/>

Lamento informarles que he sido expulsado del actual equipo de la Junta de Gobierno de la Colaboración Cochrane, con el voto favorable de 6 de los 13 miembros de la Junta de Gobierno. Se me ha expulsado sin una justificación clara y razonada excepto acusarme de causar “descrédito” a la organización. Esta es la primera vez en 25 años que un miembro ha sido excluido como miembro de Cochrane. Esta acción sin precedentes, tomada por una minoría de la Junta de Gobierno, es desproporcionada y perjudicial para Cochrane, así como para los intereses de la salud pública.

Como resultado de esta decisión, y debido a una serie de cuestiones más amplias relacionadas con la gobernanza inadecuada de Cochrane, contraria a sus principios y objetivos, otros cuatro miembros de la Junta han dimitido. La Colaboración Cochrane ha entrado en un territorio inexplorado de crisis y falta de dirección estratégica. La recuperación de esta situación calamitosa requeriría la disolución del actual Consejo, nuevas elecciones y generar un amplio debate participativo sobre la estrategia futura y los criterios que deben presidir el gobierno de la organización. En solo 24 horas, la Junta de Gobierno Cochrane, de trece miembros, ha perdido a cinco de ellos, cuatro de los cuales son directores de centros y miembros clave de la organización en diferentes países.

Recientemente, el equipo central ejecutivo de Cochrane no ha podido activar las salvaguardias adecuadas, no solo técnicas (que generalmente son excelentes), para asegurar políticas suficientes en los campos de la epistemología, la ética y la moralidad. Transparencia, debate abierto, crítica y participación ampliada son herramientas que garantizan la reducción de la incertidumbre de las revisiones y mejoran la percepción pública del proceso científico democrático. Estas son condiciones y herramientas que no se pueden eliminar, como ha sucedido recientemente, sin poner en seria duda el compromiso científico de Cochrane y erosionar la confianza pública en el trabajo de Cochrane. Mi expulsión debería verse en este contexto.

También ha habido un serio déficit democrático. El papel de la Junta de Gobierno ha sido radicalmente debilitado debido al control intenso del actual equipo central ejecutivo, convirtiéndose cada vez más en una mera instancia testimonial para legitimar propuestas cerradas, sin que se permita el intercambio de puntos de vista y formular nuevas políticas. En docenas de cuestiones, el Consejo solo puede votar sí o no, con muy poca oportunidad para enmendar o modificar las propuestas del equipo ejecutivo.

Esta creciente cultura autoritaria y jerárquica, así como un modelo de negocio cada vez más comercial, impuestos por parte del liderazgo de Cochrane en los últimos años, amenaza a los objetivos científicos, morales y sociales de la organización. Muchos centros Cochrane han sufrido las presiones negativas y la falta de diálogo que impone el Director Ejecutivo (CEO) desde la oficina central. Al intentar alertar a los responsables de Cochrane de estas preocupantes tendencias, que afectan negativamente el funcionamiento y percepción de nuestro trabajo científico, el Nordic Cochrane Centre ha recibido amenazas y ha sufrido limitaciones presupuestarias. Muchos de los directores y personal clave de los centros Cochrane más antiguos en el mundo han transmitido su desacuerdo sobre cómo interactúan los responsables ejecutivos de las oficinas centrales. A pesar de que el objetivo de estas interacciones debería ser mejorar la calidad de nuestro trabajo, el enfoque de mano dura ha creado situaciones conflictivas cuando se plantean nuevas iniciativas científicas, más colaboración abierta y libertad académica. También ha habido críticas internas sobre excesos en la divulgación de revisiones favorables, conflictos de interés y los sesgos de algunos comentarios de expertos utilizados por el departamento de traslación del conocimiento de Cochrane.

Al mismo tiempo, Cochrane ha estado otorgando cada vez menos prioridad e importancia a su entorno cívico y su compromiso político para promover el acceso abierto, la apertura de datos, la transparencia científica, evitar conflictos de interés y, en general, promover un modelo de innovación de interés público. Yo percibo que estos problemas están intrínsecamente relacionados con la provisión de una “mejor evidencia” que los fines de Cochrane profesan. Recientemente, el liderazgo ejecutivo de Cochrane incluso se ha negado a comentar públicamente su opinión sobre las nuevas políticas tecnológicas que restringen el acceso abierto a los datos a pesar del hecho de que estas políticas impiden que Cochrane pueda cumplir sus propios objetivos. Hay una obvia resistencia a decir cualquier cosa que pueda molestar los intereses de la industria farmacéutica. La excusa de la falta de tiempo y personal (alrededor de 50) no es creíble.

También ha habido una gran resistencia y estancamiento por parte del equipo ejecutivo central para mejorar las políticas de conflicto de Interés de Cochrane. Hace un año, propuse que no debería haber autores de revisiones Cochrane con relaciones financieras con empresas relacionadas con el producto revisado. Esta propuesta fue apoyada por otros miembros de la Junta, pero no progresó en absoluto.

El liderazgo ejecutivo de Cochrane casi siempre usa términos comerciales como “marca”, “productos” y “negocio” que no responden a lo que es una red de colaboración científica que comparte valores como cooperación, independencia y apertura. Para disgusto de muchos líderes sénior en Cochrane, la palabra “Collaboration”, que es parte de nuestro nombre, ha sido eliminada en las comunicaciones internas. Sin embargo, es precisamente la “colaboración” la clave de lo que distingue a Cochrane de otras organizaciones científicas donde la competencia domina los procesos internos. La colaboración, el compromiso social, nuestra independencia de los intereses comerciales y nuestra mutua generosidad es lo que las personas que trabajamos en Cochrane siempre hemos apreciado más y lo que otorga valor añadido a nuestro trabajo.

A menudo se olvida que somos una organización científica, cuya supervivencia depende del altruismo de miles de donantes y la contribución de diversos gobiernos en todo el mundo. Hacemos una contribución sustancial a la comprensión e interpretación que las personas realizan sobre la evidencia científica existente acerca de los beneficios y daños de las intervenciones, dispositivos y procedimientos que impactan en la población.

Nuestro trabajo informa decisiones políticas en todo el mundo, influye en los protocolos médicos y en los procesos de comercialización de nuevos medicamentos que llevan a cabo las agencias reguladoras más importantes. Por lo tanto, la integridad de la Colaboración Cochrane es primordial. Nos enorgullecemos de ser proveedores globales de “evidencia confiable” sobre una base de valores como la apertura, la transparencia y la colaboración.

Sin embargo, en los últimos años, Cochrane ha virado significativamente hacia un modelo de negocio: un enfoque impulsado por los beneficios. A pesar de que es una organización sin ánimo de lucro, nuestras estrategias de monetizar “marca” y “productos” están siendo priorizadas sobre la obtención de resultados científicos independientes, éticos y socialmente responsables. En contra de los nuestros fines fundacionales, mi centro y otros nos hemos tenido que enfrentar a cada vez más intentos de censura científica y limitaciones del debate científico pluralista y abierto sobre los méritos científicos de las revisiones Cochrane que informan sobre los beneficios y daños de los distintas intervenciones utilizadas en la práctica médica.

Esta crisis de gobernanza moral de la Colaboración Cochrane fue la que me decidió a postularme para un puesto en la Junta de Gobierno para la que fui elegido a principios de 2017, con la mayoría de los votos de los 11 candidatos. Lo consideré un logro si consideramos que yo era el único que había expresado críticas a nuestro liderazgo. Lamentablemente, hoy he sido expulsado debido a mi “comportamiento”, mientras que la agenda oculta detrás de mi expulsión es una estrategia clara para que Cochrane se aleje cada vez más de sus objetos y fines originales. Esta no es una cuestión personal. Es un asunto político, científico y moral que tiene que ver con el futuro de Cochrane. Como la mayoría de la gente sabe, gran parte de mi trabajo no es muy favorable a los intereses financieros de la industria farmacéutica. Debido a esto, Cochrane se ha enfrentado a presiones, críticas y quejas. Mi expulsión es el resultado de estas campañas.

Lo que está en juego es la capacidad de producir evidencia médica creíble y confiable, algo que nuestra sociedad valora y necesita.



Peter C Gøtzsche
Professor, Director, MD, DrMedSci, MSc
Nordic Cochrane Centre
Rigshospitalet, Dept 7811

Nota de los editores de los Boletines Fármacos: en el próximo número del Boletín Fármacos de Ética se presentará un artículo

sobre el debate que ha ocasionado la expulsión de Peter C. Gøtzsche de la organización Cochrane

Cómo el 'optimismo' de la narrativa sobre Alzheimer puede ayudar a la industria farmacéutica y dañar a los pacientes

(How the 'optimism' narrative in Alzheimer's helps the drug industry and harms patients)

Kevin Lomangino

Health News Reviews, 27 de agosto de 2018

<https://www.healthnewsreview.org/2018/08/how-the-optimism-narrative-in-alzheimers-helps-the-drug-industry-and-harms-patients/>

Traducido por Salud y Farmacos

Cuando pienso en lo que se perderá cuando

HealthNewsReview.org cierre sus puertas a finales de 2018, una de las mayores pérdidas será la importancia que damos a las evaluaciones que hacen los expertos independientes sobre las afirmaciones que se hacen entorno a la atención médica.

Hemos señalado una y otra vez cómo las noticias sobre el cuidado de la salud pueden distorsionarse por la influencia de la industria y los conflictos de interés ocultos. Hemos explicado cómo los relatos exagerados y promocionales pueden contaminar la discusión pública sobre el cuidado de la salud y perjudicar a los pacientes y al público.

Un ejemplo de ese potencial dañino se puede observar en el post de la Asociación de Periodistas del Cuidado de la Salud (AHCJ en inglés) titulado "Aumento del optimismo sobre los nuevos medicamentos para el Alzheimer, ensayos"

(<https://healthjournalism.org/blog/2018/08/increased-optimism-about-new-alzheimers-drugs-tests/>).

La publicación describe nuevas donaciones multimillonarias a iniciativas para desarrollar pruebas que faciliten su diagnóstico temprano y medicamentos para tratar la enfermedad. Según esta publicación hay varios anuncios recientes que avivan el "optimismo renovado" sobre las perspectivas para reducir el terrible daño que causa la enfermedad.

¿Por qué tanto optimismo?

La fuente principal de optimismo en esta historia es el médico Howard Fillit, quien según AHCJ es director ejecutivo fundador y director científico de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF). Lo que no se dijo es que durante los últimos años Fillit ha recibido miles de dólares por honorarios directamente de las farmacéuticas, y que su fundación (que según la información que aparece en su declaración de impuestos de 2016 le paga US\$763.987 al año) tiene subvenciones de varias compañías farmacéuticas que están desarrollando medicamentos para el Alzheimer.

Este contexto es importante para interpretar su afirmación de que el medicamento experimental BAN2401 representa "más que una esperanza" para los pacientes de Alzheimer y sus familias. En una conferencia, al presentar un resumen los resultados recientes del estudio de fase 2, Fillit dijo: "El medicamento funcionó, hizo lo que se suponía que debía hacer, eliminar el amiloide de los cerebros de los pacientes".

Una fuente más objetiva podría haber señalado que también se ha demostrado que otros medicamentos "funcionan" para eliminar el amiloide de los cerebros de los pacientes, pero ninguno (incluyendo BAN2401) ha demostrado prevenir o retardar el deterioro cognitivo producido por la enfermedad de Alzheimer.

Una fuente independiente también podría haber desafiado su afirmación de que el estudio "fue bastante impresionante" porque "los pacientes realmente mejoraron, según los resultados de tres instrumentos diferentes de detección".

De hecho, el medicamento no logró su objetivo principal de mostrar un beneficio clínico después de un año de tratamiento, un detalle que no parece muy impresionante pero que inicialmente no se mencionó en el post de la AHCJ. Además, los resultados secundarios positivos destacados por Fillit vienen con una serie de asteriscos, advertencias y preguntas que el relato podría haber mencionado, pero no lo hizo.

El complejo de la industria del Alzheimer

Exploramos estos temas en un post que yuxtapone los resultados anodinos del estudio con la avalancha de noticias que lo comentan Susan Molchan, médico psiquiatra y ex investigadora clínica de los NIH, nos dijo que era un ejemplo de la actividad del "complejo de la industria del Alzheimer" y advirtió sobre los enormes incentivos para lograr que los medicamentos con beneficios marginales parezcan más beneficiosos de lo que realmente son.

"Hay otros medicamentos amiloides por ahí", advirtió. "Cuando se apruebe uno será más fácil para los demás".

También advirtió sobre el impulso respaldado por la industria para promover el diagnóstico temprano de la enfermedad a través de escáneres y análisis de sangre, la pauta que defiende Fillit. Molchan escribió que un diagnóstico temprano de Alzheimer a adultos mayores relativamente sanos y funcionales puede causar una serie de daños, incluyendo la autopercepción negativa y el estigma de ser etiquetados con la enfermedad de Alzheimer.

También existe la amenaza de la medicación excesiva y la institucionalización temprana, así como una mayor probabilidad de detener prematuramente las actividades beneficiosas. Sin mencionar el hecho de que el diagnóstico no es una ciencia exacta, especialmente al principio, y puede resultar en un diagnóstico falso positivo o incorrecto. Además, la rapidez con que empeora la demencia varía de persona a persona, pero no sabemos realmente por qué.

Para acercarse al objetivo ideal

La AHCJ es una de las principales organizaciones dedicadas a educar y capacitar a periodistas para cubrir los entresijos de la atención médica. Cuando contacté a Liz Seegert, la editora de la AHCJ que escribió el artículo, ella reconoció de inmediato que Fillit había revelado sus relaciones con la industria, pero que ella no las había descrito completamente en la noticia.

"Creo que, en retrospectiva, debería haber sido más transparente con respecto a los vínculos de Fillit [sic] con la industria farmacéutica", dijo Seegert. "Creo que la mayoría de las personas, incluida yo misma, asumimos que las compañías farmacéuticas están invirtiendo en la ADDF, pero todos sabemos

lo que se dice sobre las suposiciones". Añadió que apreciaba mis comentarios y que sabía que la AHCJ siempre podría hacerlo mejor.

Después de mi intercambio de correo electrónico con Seegert, la noticia de la AHCJ incluyó una nota en la parte inferior con la siguiente información:

Nota: Además de los cargos mencionados anteriormente, Fillet [sic] actualmente o anteriormente ha sido miembro de las juntas directivas o consultor de varias compañías farmacéuticas de investigación y de biotecnología. Más información está disponible en Bloomberg <https://www.bloomberg.com/research/stocks/private/person.asp?personId=665894&privcapId=140162928>. Además, como señalamos, el ensayo BAN-2041 logró cierto éxito con las dosis más altas después de 18 meses, pero no logró el primer objetivo del estudio que era una mejora a los 12 meses. Los artículos que se han presentado a través de los enlaces anteriores describen con más detalle el "optimismo cauteloso" de los investigadores.

El compromiso de AHCJ en actualizar su información es loable y consistente con los principios del buen periodismo. Pero el hecho de que Fillet siga siendo presentado por los periodistas como una fuente independiente, y que omisiones flagrantes parecidas sigan ocurriendo una y otra vez, sugiere un fracaso sistémico fundamental en nuestra profesión.

El ejemplo actual es significativo porque la AHCJ es una organización que capacita a periodistas y establece los estándares de la industria. Aunque la declaración de principios de la AHCJ pide a los periodistas que "investiguen e informen posibles vínculos entre las fuentes de información (estudios o expertos) y aquellos (como los fabricantes) que promueven una nueva idea o terapia", Seegert dijo que la organización no ha implementado el sistema para hacerlo (por ejemplo, verificando la base de datos (Open Payments database <https://openpaymentsdata.cms.gov/>) que ayudaría a asegurar la divulgación de las relaciones con la industria usando sus propios datos. Creemos que es hora de que todos los periodistas se comprometan a hacerlo.

No se trata de avergonzar a expertos que tienen relaciones con la industria o periodistas que les citan. Se trata de desafiar las narraciones incompletas y engañosas que estas fuentes a veces propagan, que pueden y han hecho daño a pacientes y a las políticas.

Menos optimismo, más realismo.

Nuestra sociedad ha invertido décadas y millones en un intento de descubrir la "bala mágica" para Alzheimer, una estrategia que ha sido alimentada y habilitada por las afirmaciones de la industria de que una cura puede estar a la vuelta de la esquina.

Mientras tanto, quienes abogan por un medicamento para la Alzheimer's y quienes prestan los servicios médicos son cada vez más escépticos acerca de los motivos detrás de estas afirmaciones gloriosas y tienen cada vez más dudas sobre la ciencia que las respalda. Solicitan un menor énfasis en la búsqueda de una cura y una mayor inversión en los servicios de apoyo que se necesitan desesperadamente para los pacientes y quienes les cuidan, que son los que ahora sufren.

Esas voces no tienen el megáfono que los miles de millones de dólares que tiene la industria pueden proporcionar, lo cual es una razón más para que los periodistas trabajen con más ahínco para encontrar e incluir sus perspectivas.

Los autores retractan un artículo sobre los efectos de no vacunarse de la fiebre estacional el año anterior (*Authors retract paper on effects of skipping the flu vaccine*)

Retraction Watch, 27 de agosto de 2018

<https://retractionwatch.com/2018/08/27/authors-retract-paper-finding-that-skipping-a-flu-vaccine-doesnt-render-next-years-shot-more-effective/>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando se publicó originalmente en 2017, el artículo tenía un mensaje bastante claro: las personas que se vacunaban contra la gripe todos los años estaban igual de protegidas que las que habían omitido la dosis del año anterior. Pero ahora que se ha retractado, la realidad es algo menos clara.

El aviso de retractación en BMC Medicine no proporciona mucha información, simplemente dice que los autores incluyeron y omitieron cierta información que afecta las conclusiones.

La autora principal, Bryna Warshawsky, directora médica de enfermedades transmisibles de Public Health Ontario en Canadá, ofreció una explicación adicional a Retraction Watch, a saber, que después de abordar los errores en el análisis, los investigadores descubrieron que en realidad había pequeñas diferencias; específicamente, para algunas cepas del virus de la gripe, el nuevo análisis sugiere que la vacuna contra la gripe fue ligeramente más efectiva en las personas que se saltaron la dosis del año anterior.

Warshawsky dijo a Retraction Watch que ella y su equipo enviaron el documento corregido a la revista, y el mensaje final sigue siendo el mismo: "Desde la perspectiva del paciente, vacunarse en la temporada actual generalmente otorga igual o mayor protección contra todos los tipos / subtipos de influenza que no vacunarse, independientemente del historial de vacunación anterior".

Según la Web of Science de Clarivate Analytics, el artículo "El impacto de la vacunación repetida en la efectividad de la vacuna contra la influenza: una revisión sistemática y un metanálisis" se ha citado nueve veces desde que apareció el año pasado.

Existe un debate legítimo sobre la vacuna contra la gripe. Aunque no ofrece una protección del 100%, muchos expertos recomiendan vacunarse cada año, ya que tiene algún efecto, con poco riesgo. El artículo de Vox de 2015 presenta un buen antecedente:

"Dependiendo de la temporada", explicó Tom Jefferson, un autor de estas revisiones de Cochrane [sobre el tema], "Ud necesita vacunar entre 33 y 100 personas para evitar un conjunto de síntomas". En un buen año, cuando [Organización Mundial de la Salud] adivina correctamente, y si la vacuna contra la gripe coincide con las cepas en circulación, es necesario vacunar a un promedio de 33 adultos, para prevenir un caso de enfermedad. En un año en el que la OMS adivina mal, se debe vacunar a 100 personas para prevenir un caso de gripe... Por otro lado, la evidencia sugiere que recibir una vacuna contra la gripe no es perjudicial. Los metanálisis no

encontraron evidencia de efectos secundarios graves más allá del caso raro de dolor en el lugar de la inyección.

Dado el debate en curso sobre el tema, el documento original de BMC Medicine recibió alguna cobertura de prensa; Warshawsky también ha hablado en los medios de comunicación sobre los beneficios de vacunarse contra la gripe cada año. También fue presidenta del Comité Consultivo Nacional de Inmunización de Canadá.

Warshawsky nos dijo que un investigador externo les alertó sobre los problemas del artículo:

Nos contactó un colega que estaba revisando la evidencia disponible sobre el impacto de la vacunación repetida contra la influenza. Nos preguntó acerca de algunas de las estimaciones que se habían incluido en nuestro metanálisis. Esto nos llevó a revisar nuestros hallazgos de nuevo... detectamos cuatro errores. Aunque las diferencias absolutas fueron pequeñas, la incorporación de los resultados corregidos impactó en las conclusiones de dos análisis.

Sobre la naturaleza de los errores añadió:

Según la práctica aceptada para las revisiones sistemáticas, dos coautores revisaron y resumieron los datos de cada estudio. No obstante, en una revisión posterior, detectamos tres casos de tres publicaciones diferentes en las que malinterpretamos los hallazgos e incluimos una estimación que debería haberse excluido del metanálisis, y en una ocasión un estimado que había que incluir se informó en un gráfico complementario.

Cuando los autores compararon la efectividad de la vacuna entre las personas que la recibieron el año pasado y las que no, originalmente vieron que, para algunas cepas del virus de la gripe, las personas que se saltaron la vacuna del año pasado tenían un poco más de protección, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Pero al reanalizar la información, esa ligera diferencia se volvió estadísticamente significativa: “En lugar de publicar una errata, la revista nos ha invitado a volver a enviar nuestro artículo con estos nuevos resultados tras retirar nuestra publicación original”.

Investigar la seguridad de las vacunas puede ser una tarea complicada; como señaló un artículo de opinión reciente en el New York Times, los investigadores a menudo dudan en hablar críticamente de ellas por temor a que las personas renuncien a las vacunas por completo: “Los científicos están tan aterrorizados por la aprehensión del público hacia las vacunas que se están censurando a sí mismos, restando importancia a los resultados indeseables e incluso evitando emprender estudios que puedan mostrar efectos no deseados. Se critica a quienes no cumplen estas reglas no escritas”.

Le preguntamos a Warshawsky si esta preocupación la impulsó a dudar sobre retractar su documento:

“La decisión de retractar el artículo fue solo para informar sobre la versión más correcta de los resultados y garantizar la aplicación precisa de la metodología establecida. El hecho de que este artículo fuera sobre la efectividad de la vacuna no influyó en nuestra decisión; se basó únicamente en reconocer el error y corregirlo para mantener la integridad de la literatura publicada”.

Conducta de la Industria

Abbott, Johnson & Johnson, Merck & Co (MSD), y Pfizer despojan a los países de miles de millones de ingresos fiscales
(*Abbott, Johnson & Johnson, Merck & Co (MSD), and Pfizer depriving countries of billions in tax revenues*)

Tabitha Ha, Advocacy and Campaigns Officer, Access to medicines

Oxfam, 17 de septiembre de 2018

<https://www.oxfamamerica.org/press/abbott-johnson-johnson-merck-and-pfizer-depriving-countries-of-billions-in-tax-revenues/>

Traducido por Salud y Fármacos

Hoy, Oxfam ha lanzado un nuevo informe sobre las compañías farmacéuticas, así como una campaña que específicamente pide a Johnson & Johnson que pague su justa parte de impuestos, que deje de intentar manipular las regulaciones públicas para socavar la lucha contra la pobreza, y haga que sus medicamentos sean asequibles a las personas que los necesitan. Puede encontrar el resumen ejecutivo, el informe completo y la petición aquí <https://oxf.am/no-more-tax-dodging>.

Nadie debe ver a sus hijos sufrir por falta de atención ni verse obligado a elegir entre comprar alimentos o los medicamentos que necesita. Pero las grandes compañías farmacéuticas, como Johnson & Johnson, Pfizer, Merck y Abbott, están obteniendo miles de millones en ganancias mientras roban a las mujeres

estableciendo precios altísimos para sus medicamentos y evadiendo el pago de millones de dólares de impuestos.

Oxfam ha revisado los balances corporativos de Johnson & Johnson, Pfizer, Merck y Abbott en 20 países y ha descubierto nuevas y alarmantes pruebas de que estas corporaciones parecen estar utilizando paraísos fiscales en el extranjero para eludir miles de millones de dólares en impuestos. Las empresas ocultan incluso la información financiera más básica, como dónde ganan su dinero, cuánta ganancia tienen y cuántas personas emplean en los países donde venden sus medicinas, lo que hace imposible medir el verdadero alcance de su evasión fiscal. A pesar de este secreto, sabemos que a los cuatro CEOs se les pagó más de US\$94 millones solo en 2017.

Estas compañías no deben evadir el pago de impuestos que les corresponda y deben dejar de manipular las leyes impositivas para no privar, artificialmente, a los países de los fondos que necesitan para apoyar servicios básicos. Los países pobres probablemente están perdiendo millones que deberían usarse para pagar clínicas, escuelas, enfermeras, médicos y medicamentos.

En lugar de pagar su parte justa, las farmacéuticas han estado escondiendo miles de millones de dólares en ganancias en el extranjero y cobrando precios altísimos por medicamentos que las familias apenas pueden pagar. Son las mujeres que viven en

la pobreza quienes pagan el precio más alto, poniendo en entredicho la educación y el cuidado de la salud, privándoles de la oportunidad de mejorar sus vidas y sacar a sus hijos y a sí mismas de la pobreza. En muchos países, miles de mujeres continúan muriendo cada año como resultado de servicios inadecuados de salud materna. Las mujeres tienen que intervenir y usar su tiempo y energía para cuidar a sus seres queridos cuando el sistema de salud falla, lo que aumenta su carga de trabajo y reduce el tiempo disponible para encontrar trabajo remunerado y proteger su propio bienestar.

Todos somos clientes de Johnson & Johnson, Pfizer, Merck y Abbott. Nos necesitan para comprar sus productos, desde medicamentos hasta productos de consumo como Tylenol y shampoo para niños. Si hablamos, tendrán que escuchar. Nuestra investigación documenta cómo las compañías farmacéuticas más grandes actúan de manera irresponsable y deberíamos exigir cambios concretos en la forma en que hacen negocios. Lucharemos para asegurarnos de que estas compañías dejen de estafar miles de millones a las mujeres y niñas. Únase a nosotros y exija que las compañías farmacéuticas paguen su parte justa y hagan que los medicamentos sean asequibles.

El nuevo estudio de Oxfam demuestra que las empresas farmacéuticas--Abbott, Johnson y Johnson, Merck & Co. (también conocido como MSD), y Pfizer—sistemáticamente guardan sus ganancias en los paraísos fiscales. Están llevándose de los países en vías de desarrollo más de NZ\$150 millones cada año (1US\$= NZ\$1,51)—dinero que estos países necesitan para satisfacer las necesidades de salud de la población, al mismo tiempo que venden sus medicamentos a precios inasequibles. Se estima que Nueva Zelanda pierde NZ\$21 millones cada año.

La FDA llama la atención a Abbvie por no investigar debidamente las denuncias de muertes (*Abbvie is reprimanded by the FDA for failing to properly probe death complaints*)

Ed Silverman

Statnews, 8 de junio de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/06/08/abbvie-fda-patient-deaths/> Requiere suscripción

Traducido por Salud y Fármacos

En un a reprimenda poco frecuente, la FDA hechó una bronca a AbbVie (ABBV) por haber seguido un procedimientos poco profesional al revisar las denuncias de muertes causadas por tres de sus medicamentos, incluyendo su tratamiento de mayores ventas, Humira para la artritis reumatoide.

Después de inspeccionar una fábrica en el norte de Chicago a finales de 2017, los inspectores de la FDA encontraron que la compañía no "investigó a fondo" las quejas sobre ciertos kits de jeringas para su medicamento Lupron que se habían asociado a muertes, según un informe de inspección emitido por la agencia el 15 de diciembre que STAT pudo obtener y que aún no está disponible en el sitio web de la FDA. Entre otras enfermedades, Lupron se usa para tratar la endometriosis y los fibromas uterinos.

Abbvie también descuidó incluir correctamente la información histórica de denuncias para clasificar los nuevos informes que mencionaron muertes para por lo menos otros dos productos:

Venclexta para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y Humira, un producto de vital importancia para la compañía ya que generó en 2017 ventas de US\$18.400 millones, o el 65% de sus ingresos netos.

Una persona familiarizada con la preocupación de la FDA explicó que la investigación abarcó lo que se conoce como una revisión de registro por lotes, que esencialmente revisa los procesos de fabricación, los resultados de las pruebas analíticas y las reclamaciones recibidas a través de los años.

Sin embargo, según el informe de la inspección, en general, los inspectores de la FDA notaron que AbbVie no pedía que su personal recogiera muestras de reclamaciones o que se hicieran pruebas de muestras guardadas, lo que llevó a la agencia a concluir que los procedimientos para manejar las quejas orales y escritas eran deficientes. La jerga regulatoria se refiere a este tipo de informes como Informe 483.

Una portavoz de AbbVie nos escribió: "Abbvie se toma muy en serio el manejo de las reclamaciones y se dedica a investigar y resolver todas ellas completamente. Tenemos documentos escritos que describen los procedimientos para investigar, analizar y resolver las reclamaciones. El control de calidad de AbbVie investiga todas las denuncias en las que se produjo una muerte durante el uso de nuestros productos".

La FDA emite numerosos informes anuales para los fabricantes de medicamentos sobre los errores de fabricación en las instalaciones de todo el mundo, aunque la mayoría de los problemas de control de calidad en los últimos años han involucrado a proveedores de ingredientes de China o a fabricantes de medicamentos genéricos en India. Esto no quiere decir, sin embargo, que los grandes fabricantes de medicamentos sean inmunes a estas misivas reguladoras.

Por ejemplo, en septiembre pasado, en un episodio ampliamente divulgado, la FDA criticó severamente a Pfizer porque su subsidiaria Meridian Medical Technologies, que fabrica el dispositivo EpiPen para Mylan, experimentó un colapso en el control de calidad. Esto incluyó una falla en la investigación de "las fallas graves de componentes y productos" asociadas con un número no especificado de muertes de pacientes.

Por supuesto, los fabricantes farmacéuticos más grandes siempre tienen contratiempos, dado el tamaño de sus operaciones. Pero al mismo tiempo, tales errores son tanto más alarmantes ya que estas empresas tienen enormes recursos a su disposición. Y las fallas en la investigación de los problemas relacionados con las posibles muertes de pacientes relacionadas con un producto son aún más inquietantes.

John English, un consultor de validación de fabricación que asesora a fabricantes de medicamentos comentó: "Vale la pena señalar que algunos de los principales actores han recibido citas recientemente por el manejo inadecuado de las denuncias. Ésta es una de las pocas veces que puedo recordar dónde se identificó la 'muerte' como señal de un problema que se ignoró. Estoy seguro de que la respuesta a este 483 será una lectura muy interesante".

Las muertes por Humira ponen a AbbVie en el radar de la FDA (*Humira Deaths Put AbbVie on FDA's Radar*) Ver en **Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropriado de Medicamentos 2018 (4) bajo Farmacovigilancia, en Otros Temas sobre Farmacovigilancia**

Michelle Llamas

Drugwatch, 12 de junio de 2018

https://www.drugwatch.com/news/2018/06/12/humira-deaths-put-abbvie-on-fdas-radar/?utm_source=twitter&utm_medium=post-organic

Traducido por Salud y Fármacos

El jefe farmacéutico defiende el aumento del 400% de las drogas como un "requisito moral" (*Pharma chief defends 400% drug rise as a 'moral requirement'*) Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso 2018; 21(4) bajo Precios**

David Crow

Financial Times, 11 de septiembre de 2018

https://www.ft.com/content/48b0ce2c-b544-11e8-bbc3-ccd7de085ffe?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=36987d8f1a-

[MR_COPY_03&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-36987d8f1a-149615549](https://www.ft.com/content/48b0ce2c-b544-11e8-bbc3-ccd7de085ffe?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=36987d8f1a-MR_COPY_03&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-36987d8f1a-149615549)

Traducido por Salud y Fármacos

Farmacéutica multinacional renueva las presiones contra los genéricos argentinos para la hepatitis C Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso 2018; 21(4) bajo Genéricos y Biosimilares**

Mirada Profesional, 25 de septiembre de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50906>

Por falsificar datos, el principal fabricante chino de vacunas contra la rabia recibió la orden de detener la producción (*Top Chinese rabies vaccine maker ordered to stop production over forged data*)

Angus Liu

FiercePharma, 17 de julio de 2018

<https://www.fiercepharma.com/vaccines/top-chinese-rabies-vaccine-maker-ordered-to-stop-production-over-forged-data>

Traducido por Salud y Fármacos

El regulador de drogas de China acaba de retirar el permiso de fabricación al segundo fabricante de vacunas contra la rabia del país por falsificación de datos, lo que marca el último episodio del escándalo de seguridad de los medicamentos en China.

Durante una inspección, la Administración Estatal de Medicamentos de China descubrió que Changchun Changsheng Life Sciences falsificó registros de producción para sus vacunas contra la rabia basadas en células Vero. La agencia revocó de inmediato la licencia de buenas prácticas de manufactura (Good Manufacturing Practice) de la compañía, solo tres meses después de su emisión, y envió un equipo para investigar el incidente en la planta.

En su anuncio presentado a la Bolsa de Valores de Shenzhen, la compañía con sede en Changchun, China, dijo que comenzó a retirar todas las vacunas contra la rabia que aún no habían

expirado, a pesar de que los lotes en cuestión aun no se habían distribuido para su venta, y durante años de monitoreo no han recibido ningún informe de eventos adversos relacionados con la calidad de las vacunas.

La compañía afirma ser el segundo proveedor de vacunas antirrábicas más grande de China, habiendo entregado en 2017 3,55 millones de vacunas liofilizada completas, de cinco dosis cada una, lo que representa aproximadamente una cuarta parte del mercado, según el informe anual de la firma.

El reciente escándalo de Changsheng se produce ocho meses después de que se detectara que la vacuna combinada difteria / tétanos / tosferina (DTP) tenía una potencia inferior a la requerida. También se produce poco después de que la compañía se convirtiera en una de las dos primeras compañías en obtener la aprobación china para vacunas cuadrivalentes contra la gripe.

Además de las vacunas contra la rabia, la DTP y la gripe, Changsheng también vende vacunas contra la varicela, la hepatitis A y el grupo meningocócico ACYW. Una pequeña parte de su negocio proviene del extranjero, incluyendo entre otros India, Cambodia, Egipto y Bielorrusia. Todavía no está claro si vende sus vacunas contra la rabia fuera de China.

China ha adoptado una política estricta para salvaguardar la seguridad de las vacunas después de un escándalo de alto perfil en 2016. En ese momento, se descubrió que una banda dirigida por una madre e hija en la provincia de Shangdong había vendido ilegalmente vacunas por valor de millones de dólares en todo el país sin seguir los requisitos adecuados de almacenamiento y distribución. Las vacunas producidas por algunos de los principales fabricantes del país estaban involucradas, más de 100 personas han recibido sentencias penales, más de 300 funcionarios gubernamentales fueron despedidos o castigados, y sobre todo, afectó la confianza del público en las vacunas fabricadas en China.

Después de eso, China prohibió los intermediarios en la distribución de vacunas, pidiéndoles a los Centros de Control de Enfermedades de las provincias que compraran vacunas directamente de los fabricantes y mejoraran el sistema de rastreo de vacunas.

Para más información ver: Vacunas. China ordena el retiro de vacunas del mercado extranjero a medida que se divulga el escándalo (China orders recall from overseas as vaccine scandal churns) Kiro7.com, 7 de agosto de 2018. <https://www.kiro7.com/news/china-orders-recall-from-overseas-as-vaccine-scandal-churns/808542311> Traducido por Salud y Fármacos y publicado en **Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropriado de medicamentos 2018; 21(4) bajo Solicitudes y Retiros del Mercado.**

China. **Un delator afirma que la empresa Fosun Pharma falsifica masivamente los datos de producción de API y soborna a los reguladores** (*Fosun Pharma 'massively' fakes API production data and bribes regulators, whistleblower says*)
Angus Liu

FiercePharma, 31 de agosto de 2018

<https://www.fiercepharma.com/manufacturing/fosun-pharma-massively-fakes-api-production-data-and-bribes-regulators-whistle-blower>

Traducido por Salud y Fármacos

Después de que Zhejiang Huahai Pharmaceutical contaminara el ingrediente farmacéutico activo (API en inglés) de valsartan y el expusé de los datos fabricados para la producción de la vacuna de Changchun Changsheng Life Sciences, la industria farmacéutica de China podría estar enfrentándose a otro escándalo de fabricación importante. Esta vez, el protagonista es Fosun Pharma.

En una carta abierta dirigida al regulador de medicamentos en Chongqing, China, los autodenominados empleados del Instituto de Investigación Pharma de Chongqing, una unidad de Fosun Pharma, describieron una escena de producción "caótica" en la empresa. Alegaron que la empresa cambió ilegalmente los procesos de producción de casi todos sus API, mientras que la administración obligó a los empleados a fabricar datos y manipular las lecturas de las pruebas para lograr resultados satisfactorios.

Los denunciantes anónimos afirmaron que la compañía, que había recibido advertencias previas por irregularidades por parte de los reguladores de EE UU, fabricó sets de registros falsos para obtener certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para su nueva planta de producción, y sobornó a funcionarios locales que regulan medicamentos para obtener el visto bueno a los cambios de producción propuestos del antipsicótico aripiprazol y la quimioterapia pemetrexed disódico.

Refutando la acusación del informante, Fosun dijo el viernes que fabricó todos los productos existentes utilizando procesos de producción aprobados, y que cualquier ajuste había sido aprobado o presentado ante las autoridades.

"El grupo pone gran énfasis en la calidad y la gestión de riesgos a lo largo del ciclo de vida de sus productos", dijo Fosun. "El grupo ha adoptado e implementado mecanismos de control de calidad y seguridad y sistemas de monitoreo de reacciones adversas a los medicamentos en cada etapa de la cadena de producción".

La FDA de Chongqing respondió a la carta el viernes, diciendo que ha enviado un equipo de inspección, y que el equipo de supervisión anticorrupción de la agencia no había encontrado evidencia de sobornos. Fosun también dijo que la agencia había hecho una inspección sin aviso previo un día antes de publicar la carta abierta en su sitio web, pero no ha emitido ninguna opinión concluyente.

Debido a que los informantes no proporcionaron información personal, el regulador de medicamentos de Chongqing está solicitando pruebas más detalladas que respalden sus reclamos.

Sin embargo, la unidad de Fosun no es ajena a tales acusaciones. En una carta de advertencia de febrero pasado, la FDA de EE UU identificó "desviaciones significativas" de los estándares de Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP) en la empresa, mencionando la integridad de los datos como un problema, y la agencia hizo una larga lista de recomendaciones para solucionarlo.

El propio Fosun reveló que la nueva planta de la compañía en Chongqing había recibido de la FDA la Forma 483 después de una inspección previa a la aprobación en noviembre pasado. Según Fosun, el problema está relacionado con el API de aripiprazol, "por su deficiencia en invalidar resultados de pruebas que estaban fuera de especificaciones (investigación de desviación)". Además, dijo que "ha estudiado el problema y reorganizado a los líderes clave y al personal responsable relevante... de forma seria" como resultado de la carta de advertencia, y está tomando medidas para rectificar los problemas citados.

El año pasado, dijo Fosun, el Instituto de Investigación Farmacéutica Chongqing generó ingresos de ¥77,8 millones (US\$11,4 millones), de los cuales el 26% provino de negocios en el extranjero.

El problema se produce menos de dos meses después de que el API de valsartán suministrado por Zhejiang Huahai provocara un retiro mundial después de que la compañía informara sobre un posible carcinógeno llamado N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el medicamento. También sigue un escándalo de alto perfil de vacunas, en el que se descubrió que Changsheng proporcionó vacunas ineficaces a los niños y fabricó sistemáticamente datos de producción para encubrir sus violaciones. El caso ocasionó la renuncia y el despido de altos funcionarios del gobierno, incluyendo el ex jefe de la FDA de China, Bi Jingquan, mientras que los principales líderes del país trabajaban para restablecer la confianza en la industria farmacéutica de China y apaciguar la ira pública.

La supercomputadora Watson de IBM recomendó tratamientos contra el cáncer "inseguros e incorrectos", muestran los documentos internos (*IBM's Watson supercomputer recommended 'unsafe and incorrect' cancer treatments, internal documents show*) **Ver en Farmacovigilancia y Uso Apropriado de Medicamentos 2018; 21(4), bajo Prescripción, Farmacia y Utilización, en Prescripción**
Casey Ross, Ike Swetlitz
Statnews, 25 de julio de 2018
<https://www.statnews.com/2018/07/25/ibm-watson-recommended-unsafe-incorrect-treatments/> (requiere suscripción)
Traducido por Salud y Fármacos

Conflictos de interés

¿Conflictos encubiertos? Los pagos de las farmacéuticas a los asesores de la FDA tras la aprobación de medicamentos generan una preocupación ética (*Hidden conflicts? Pharma payments to FDA advisers after drug approvals spark ethical concern*)

Charles Piller, Jia You x **agencias reguladoras**

Science Magazine, 5 de julio de 2018

<http://www.sciencemag.org/news/2018/07/hidden-conflicts-pharma-payments-fda-advisers-after-drug-approvals-spark-ethical>

Traducido por Salud y Fármacos

En un sofocante día de julio de 2010, siete investigadores médicos y un defensor de pacientes se reunieron en un lujoso hotel Marriott en College Park, Maryland, para revisar un medicamento prometedor diseñado para prevenir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares al limitar la coagulación sanguínea. El panel es uno de los muchos comités asesores que votan cada año sobre si la FDA debe aprobar una terapia para el mercado de EE UU. [Nota de los editores de Salud y Fármacos: Hay que tener en cuenta que una vez que la FDA aprueba un medicamento, su aprobación por otras agencias reguladoras en América Latina está prácticamente asegurada].

Aquel día, los miembros del panel escucharon las presentaciones sobre los datos preclínicos y clínicos del medicamento que hicieron el personal de la agencia y de AstraZeneca en Cambridge, Reino Unido, su fabricante y una de las compañías farmacéuticas más grandes del mundo. La ocasión no ocasionó mucho drama. En la sala de conferencias, los asesores interrogaron cortésmente a los científicos de la compañía y les felicitaron por su trabajo. Al final del día, el panel votó siete a uno en favor de la aprobación. La FDA, como de costumbre, posteriormente lo aprobó. Ticagrelor, que se comercializa con el nombre de Brilinta, se vendió rápidamente y se convirtió en un éxito de taquilla con ventas superiores a los mil millones de dólares anuales. Reduce el riesgo de muerte por causas vasculares, ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares modestamente más que su principal competidor, y actualmente cuesta 25 veces más.

La FDA, con sede en Silver Spring, Maryland, utiliza un sistema bien establecido para identificar posibles conflictos de interés antes de que se reúnan estos paneles asesores. Antes de la votación de Brilinta, la agencia mencionó que no había conflictos financieros entre los panelistas con voto, que incluía a cuatro médicos. Después, cuando Brilinta empezó a venderse, AstraZeneca y las empresas que vendían o desarrollaban terapias cardiovasculares similares empezaron a colmar de dinero a los cuatro médicos para viajes y por consultorías. Por ejemplo, esas compañías pagaron o reembolsaron al cardiólogo Jonathan Halperin de la Facultad de Medicina Icahn de Mount Sinai de Nueva York más de US\$200.000 por alojamiento, honorarios y consultorías entre 2013 y 2016. Durante ese período, Halperin obtuvo US\$7.500 de AstraZeneca para estudiar Brilinta, y a parte de esta cantidad la compañía declaró haber pagado casi US\$2 millones para "investigación asociada" vinculada a él.

Brilinta se ajusta a un patrón de lo que podríamos llamar conflictos de interés de pago posterior, que han pasado en gran

medida desapercibidos, y que no han sido rastreados. Al examinar los registros de compensación de las compañías farmacéuticas a los médicos que aconsejaron a la FDA sobre la aprobación de 28 medicamentos psicofarmacológicos, para la artritis, y para enfermedades cardíacas o renales entre 2008 y 2014, Science descubrió pagos a posteriori o para investigación para los miembros de los paneles. Las salvaguardias de la agencia contra posibles conflictos de interés no están diseñadas para prevenir futuros lazos financieros.

La FDA compensa a la industria acelerando la comercialización de medicamentos (*FDA Repays Industry by Rushing Risky Drugs to Market*) **Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

Carolyn Chen

Propublica, 26 de junio de 2018

<https://www.propublica.org/article/fda-repays-industry-by-rushing-risky-drugs-to-market>

Traducido por Salud y Fármacos

La puerta giratoria entre la FDA y la industria sigue girando (*Revolving Door Between Industry and FDA Continues to Spin*) **Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 6 de septiembre de 2018

https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/9/revolving-door-between-industry-and-fda-continues?utm_source=MagnetMail&utm_medium=Email%20&utm_campaign=RF%20Today%207C%2011%20September

Traducido por Salud y Fármacos

El gobierno de EE UU alega que una organización sin ánimo de lucro que ayuda a pacientes ayudó a las farmacéuticas a subir los precios (*Patient charity helped drug companies spike prices, US government alleges*)

Natalie Rahhal

Daily Mail, 30 de noviembre de 2018

<https://www.dailymail.co.uk/health/article-5130715/Patient-charity-aided-drug-company-price-hikes.html>

Traducido por Salud y Fármacos

- La autorización de Caring Voice Coalition fue revocada por EE UU el martes
- La Coalición, una de las más grandes del país, puede proteger a los pacientes de los aumentos de precios mientras el gobierno de EE UU les respalda
- La organización caritativa es financiada predominantemente por compañías farmacéuticas.

Una de las mayores organizaciones benéficas de asistencia al paciente en EE UU puede que cierre en medio de las acusaciones del gobierno de que ayudó a las compañías farmacéuticas a aumentar los precios de los medicamentos de venta con receta.

En una carta a la organización, el martes, el gobierno federal revocó la autorización de Caring Voice Coalition.

La carta de la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos indicó que se había descubierto que el grupo, financiado principalmente por compañías farmacéuticas, permitió a los fabricantes de medicamentos mediar en las prescripciones de recetas.

La carta dice que Caring Voice puede haber facilitado a las compañías farmacéuticas la subida precios de sus medicamentos al mismo tiempo que aislaba a los pacientes del impacto que tienen inmediatamente los aumentos de precio sobre sus gastos de bolsillo "consiguiendo que el gobierno los pague".

Caring Voice proporciona asistencia financiera a pacientes que sufren enfermedades crónicas. Funciona con personas que tienen seguros privados y de Medicare.

Las compañías farmacéuticas no pueden sobornar a los pacientes de Medicare para elegir sus productos.

Si Caring Voices influyó en los pacientes de Medicare para que eligieran las recetas hechas por sus patrocinadores, la organización caritativa habría violado una ley federal.

La organización benéfica recibe contribuciones de las compañías farmacéuticas, quienes pueden donar a organizaciones sin fines de lucro siempre que no lo hagan para influir en esas organizaciones.

La carta decía que Caring Voice había acordado que "podría cesar las operaciones", pero eso no es obligatorio.

Gregory Smiley, presidente ejecutivo de la organización caritativa dijo en un comunicado enviado por correo electrónico que la junta directiva está: "evaluando este asunto tan serio y determinará el camino más apropiado a seguir". Añadió que la organización ha trabajado durante los últimos seis meses para garantizar el cumplimiento de las leyes y normas que regulan la industria.

Caring Voice, con sede en Virginia, dice que su objetivo es mejorar la vida de los pacientes con enfermedades crónicas, lo que incluye ayudarles a pagar medicamentos costosos incluyendo copagos y otros costos.

En los últimos meses, compañías como Pfizer y Johnson and Johnson han dicho que fueron objeto de una investigación de EE UU sobre el apoyo financiero de los fabricantes de medicamentos a organizaciones benéficas que ofrecen asistencia a los pacientes que buscan ayuda para cubrir los pagos de bolsillo de los servicios de salud.

Sin embargo, a pesar de ello las aseguradoras de salud terminan pagando más por los medicamentos que cubren cuando los precios suben.

Las compañías farmacéuticas tienen prohibido subvencionar copagos para pacientes inscritos en programas de salud del gobierno tales como Medicare.

Pero las compañías pueden donar a organizaciones sin fines de lucro que brindan asistencia de copagos siempre que sean independientes.

A medida que los crecientes precios de los medicamentos se enfrentan a un mayor escrutinio, ha surgido la preocupación de que las donaciones de los fabricantes de medicamentos a las organizaciones que ayudan a los pacientes puedan contribuir a la inflación de precios.

El oncólogo Josep Baselga dimite como director médico del MSK de Nueva York por sus conflictos de interés con la industria farmacéutica

La Vanguardia, 14 de septiembre de 2018

<https://www.lavanguardia.com/internacional/20180914/4517932/90829/josep-baselga-dimite-cobros-empresas-farmaceuticas-investigacion.html>

Josep Baselga presentó ayer su dimisión como director médico del hospital Memorial Sloan Kettering después de que una investigación periodística de ProPublica y The New York Times revelara el pasado fin de semana que el prestigioso oncólogo barcelonés había ocultado el cobro de varios millones de dólares de empresas farmacéuticas en sus trabajos de investigación. Fue la web de ProPublica, una web dedicada al periodismo de investigación, quien anoche anunció la noticia de la dimisión, confirmada después por la dirección del centro neoyorkino, especializado en el tratamiento del cáncer.

En alrededor de 60 de los casi 170 artículos científicos publicados por Baselga entre los años 2013 y 2017, el oncólogo no informó de sus conflictos de interés con las empresas farmacéuticas, un dato clave para valorar la fiabilidad de los estudios. La cifra aumentó año a año, hasta alcanzar al 87% de sus artículos publicados en el 2017, de acuerdo con la investigación.

El domingo, la dirección del hospital se puso en contacto con todo el personal para reclamar un mayor esfuerzo a la hora de declarar sus lazos con el sector farmacéutico dada la constante interacción entre los médicos y las empresas de investigación. "La cuestión de la transparencia es seria", advirtieron, según ProPublica.

En declaraciones a La Vanguardia el pasado domingo, tras estallar el escándalo, que ha conmocionado al centro médico en que trabajaba, Baselga aseguró que no hubo "voluntad de ocultar información" sino "falta de supervisión" por su parte. La denuncia se centra fundamentalmente en los tres millones de dólares cobrados de Roche en el 2014 y el 2015, en concepto de labores de consultoría y, sobre todo, de beneficios por la venta de la compañía Seragon, de la que era socio fundador.

Baselga (Barcelona, 1953) es uno de los mayores especialistas mundiales en el tratamiento del cáncer de mama y desde el año 2013 estaba al frente del hospital neoyorkino Memorial Sloan Kettering. El oncólogo se sienta también en el consejo de administración de la farmacéutica Bristol-Myers Squibb y es director de Varian Medical Systems, una empresa de equipos de radiación que vende productos a este hospital, según ProPublica y el Times.

El oncólogo niega que tuviera obligación de declarar sus lazos con la industria en todos los casos pero se ha comprometido a corregir al menos 17 del total, publicados en medios especializados como The New England Journal of Medicine o The Lancet, que han anunciado que realizarán sus propias investigaciones sobre los posibles conflictos de interés de Baselga

Las organizaciones de ayuda a los pacientes reciben millones de las farmacéuticas. ¿Cómo retribuyen por estos regalos?

(Patient advocacy groups take in millions from drugmakers. Is there a payback?)

Emily Kopp, Sydney Lupkin y Elizabeth Lucas

Los siguientes empleados de KHN también contribuyeron a este artículo: Vickie Connor, Julie Appleby, Melissa Bailey, Rachel Bluth, Terry Byrne, Doug Carroll and Brianna Labuskes
Kaiser Health News, 6 de abril de 2018

<https://khn.org/news/patient-advocacy-groups-take-in-millions-from-drugmakers-is-there-a-payback/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las compañías farmacéuticas dieron al menos US\$116 millones a organizaciones de grupos de ayuda a pacientes en un solo año, revela una nueva base de datos que registra 12.000 donaciones a estas organizaciones de las grandes empresas de medicamentos que cotizan en bolsa.

Aun cuando estas organizaciones de ayuda a los pacientes crecen en número e influencia política, se conoce muy poco cómo se financian y sus relaciones con los fabricantes de medicamentos. A diferencia de los pagos a médicos y los gastos de cabildeo, las empresas no tienen que informar sobre sus donaciones a grupos.

La base de datos, llamada "Pre\$cription for Power", muestra que las donaciones a las organizaciones de apoyo a pacientes se registraron para 2015, el año completo más reciente para el que los documentos que exige la Agencia Tributaria de EE UU (IRS) estaban disponibles, son muy superiores a lo que estas industrias invirtieron en lobbying. Las 14 compañías que donaron US\$116 millones a los grupos de apoyo informaron solo US\$63 millones en actividades de cabildeo ese mismo año.

Si bien su misión principal es centrar la atención en las necesidades de los pacientes con una enfermedad específica, como artritis, enfermedades del corazón o varios tipos de cáncer, algunas organizaciones de ayuda a pacientes complementan de manera efectiva el trabajo que realizan los cabilderos, ya sea proporcionando pacientes para que testifiquen en las audiencias del Congreso, organizando la redacción de cartas o campañas a través de las redes sociales que benefician a las empresas farmacéuticas.

Según los datos, seis fabricantes de medicamentos contribuyeron con un millón de dólares o más a organizaciones que representan a pacientes que dependen de sus medicamentos. La base de datos identifica a más de 1.200 organizaciones de pacientes. De ellas, según la base de datos, 594 aceptaron dinero de los fabricantes de medicamentos.

Matthew McCoy, profesor de ética médica en la Universidad de Pennsylvania y coautor de un estudio de 2017 sobre la influencia y transparencia de las organizaciones de ayuda a pacientes dijo que los lazos financieros son preocupantes aunque solo sean responsables de que una organización "actúe de una manera que no represente completamente el interés de sus constituyentes".

En particular, estas organizaciones no han dicho nada o han sido lentas en quejarse de los precios altos o del aumento de los precios de medicamentos, que es una de las preocupaciones principales de los pacientes.

McCoy también comentó: "Cuando la industria influye de esta manera en tantas organizaciones de ayuda a pacientes es posible que cambien totalmente el acercamiento a las políticas de salud; los intereses de los pacientes podrían erosionarse a la vez que se fortalecen los de la industria. Eso no es solo un problema para los pacientes y cuidadores a quienes ayudan estas organizaciones; esto se convierte en un problema para todos".

Bristol-Myers Squibb proporciona un claro ejemplo de cómo se valoran las organizaciones de ayuda a pacientes. En 2015, según registros públicos y la información de la misma empresa, Bristol-Myers Squibb gastó más de US\$20,5 millones en estas organizaciones, y solo US\$2,9 millones en cabildeo federal y menos de US\$1 millón en las cámaras más importantes que representan los intereses de las farmacéuticas. La compañía dijo que sus decisiones con respecto al cabildeo y las contribuciones a los grupos de pacientes no están relacionadas.

Laura Hortas, la portavoz dijo: "Bristol-Myers Squibb se centra en apoyar un contexto en que la atención médica premia la innovación y asegura el acceso de los pacientes a los medicamentos. La compañía apoya a las organizaciones de pacientes teniendo presente este doble objetivo".

La primera base de datos que cuantifica las donaciones de las farmacéuticas a las organizaciones de ayuda a pacientes la hizo Kaiser Health News. KHN examinó las donaciones de las 20 firmas farmacéuticas incluidas en el S&P 500, 14 de las cuales eran transparentes pero no todas tenían el mismo nivel de transparencia. La fuente de la base de datos, Pre\$cription for Power, obtiene los datos de los informes de donaciones de los sitios web de cada farmacéutica y del documento federal 990 que tienen que entregar.

Las organizaciones incluidas en la base de datos que reciben las donaciones son grandes y pequeñas. Algunas son bien conocidas como la Asociación Americana de Diabetes, con ingresos de cientos de millones de dólares, hay fundaciones de alto perfil como Susan G. Komen para pacientes de cáncer de mama; y organizaciones más pequeñas y menos conocidas como el Programa Caring Ambassadors, para el cáncer de pulmón y la hepatitis C.

Los datos muestran que 15 organizaciones de ayuda a pacientes, con ingresos anuales de hasta US\$3,6 millones, reciben por lo menos el 20% de sus ingresos de las compañías farmacéuticas, y algunas más de la mitad de sus ingresos. La base de datos explora solo una pequeña parte de las donaciones de la industria farmacéutica y en el futuro irá incluyendo más compañías y organizaciones.

"Está claro que es de vital importancia ampliar la transparencia en este campo", dijo la senadora Claire McCaskill (Demócrata-Misuri), quien ha estado investigando los vínculos entre los defensores de los pacientes y los fabricantes de opiáceos y está considerando legislación para monitorear la financiación. "Esta base de datos es un paso adelante en ese esfuerzo, pero también necesitamos que el Congreso actúe".

Lo que impulsa el flujo de dinero

Los vínculos financieros entre los fabricantes de medicamentos y las organizaciones que representan a aquellos que usan o recetan sus medicamentos de grandes ventas ha ido despertando preocupación a medida que los precios de los medicamentos han ido aumentando. El Senado investigó los conflictos de interés en el período previo a la aprobación de la Ley de 2010 Physician Payments Sunshine Act (La ley para divulgar los pagos a médicos), que exige que los pagos de los fabricantes de medicamentos y dispositivos a los médicos se registren en un sitio web público, pero la ley no incluyó a las organizaciones de pacientes.

Algunas de estas organizaciones con vínculos con las cámaras de las farmacéuticas hacen eco de sus políticas y las apoyan en las redes sociales y escriben cartas a agencias federales, y no hacen mucho más. Y las farmacéuticas mandan a los pacientes a las capitales de los estados y a Washington para apoyar la financiación de la investigación. Algunas de las organizaciones envían las actualizaciones sobre los nuevos medicamentos a sus pacientes.

Rick Claypool, director de investigación de Public Citizen, un grupo de defensa del consumidor que no acepta fondos de las farmacéuticas dijo: "Es a través de organizaciones como estas que los pacientes a menudo aprenden sobre enfermedades y tratamientos".

La directora ejecutiva de la organización Caring Ambassadors Program, Lorren Sandt dijo que necesitan dinero de la industria para sus programas porque no pueden conseguir fondos públicos. En 2015, la organización recibió US\$413.000, la mayor parte provino de una compañía, AbbVie, que fabrica un tratamiento para la hepatitis C y ha estado probando un nuevo medicamento contra el cáncer de pulmón, Rova-T, aún no aprobado. Sandt aclaró que el dinero no influyó en las prioridades del Programa Caring Ambassadors.

"No hay muchos fondos fuera del dinero de las farmacéuticas", dijo Sandt. "Lo aceptamos de donde lo podemos encontrar".

Otras organizaciones como la Red Nacional de Salud de las Mujeres, con sede en Washington, DC, hacen sacrificios para evitar la financiación farmacéutica. Eso incluye operar con personal reducido en un edificio 'modesto' con pocas ventanas y computadoras obsoletas, según su directora ejecutiva Cindy Pearson. "Puede ver el efecto de nuestra política de financiamiento tan pronto como entra por la puerta".

Pearson cree que es difícil que los financiadores no influyan en las organizaciones de apoyo a los pacientes incluso cuando afirman que son independientes. Estas organizaciones "desarrollan relaciones positivas con sus donantes, y se sienten a

gusto trabajando con ellas. Es la naturaleza humana. No es algo malo ni débil, pero no se deber hacer".

La caridad como marketing

Los pacientes recién diagnosticados con una enfermedad a menudo recurren a las organizaciones de apoyo para recibir consejos, pero las donaciones pueden distorsionar el conocimiento de los pacientes y el debate público sobre las opciones de tratamiento existentes, dijo la Dra. Adriane Fugh-Berman, directora del programa PharmedOut del centro médico de la Universidad de Georgetown que critica algunas prácticas del marketing farmacéutico.

"[Las donaciones limitan] su agenda de recomendaciones de otros medicamentos de marca cuando la mejor terapia podrían ser los genéricos, o la dieta y el ejercicio", dijo.

AbbVie, cuyo medicamento especial Humira representó el 65% de los ingresos netos de la compañía en 2017 y se utiliza para tratar pacientes con enfermedades autoinmunes, incluyendo la enfermedad de Crohn y ciertos tipos de artritis, donó US\$2,7 millones a la Fundación Crohn & Colitis y US\$1,6 millón a la Arthritis Foundation. Según Express Scripts, una empresa administradora de beneficios de farmacia, el precio de lista para el tratamiento de Humira, un medicamento biológico, es de US\$4,872 por mes de tratamiento.

A pesar de que Humira enfrentará la competencia de biosimilares, según los expertos de EvaluatePharma se espera que continúe siendo el medicamento de mayor recaudación en EE UU hasta 2022.

Las fundaciones Arthritis y Crohn no han dicho nada sobre el costo de Humira pero sí han insistido en expresar sus preocupaciones sobre la seguridad de sus biosimilares. La Arthritis Foundation ha defendido las leyes estatales que podrían dificultar que los enfermos obtengan biosimilares en la farmacia, lo cual obligaría a más pacientes a tener que usar el medicamento de marca. Expertos dicen que esas leyes protegerían el mercado de Humira de la competencia de los genéricos.

Una coalición de organizaciones de ayuda a pacientes, Pacientes para la Seguridad y el Acceso a los productos biológicos, se opone a la sustitución automática por un biosimilar más barato cuando los médicos prescriben un producto biológico. En 2015, según Pre\$cription for Power, los miembros de esa coalición, incluyendo la Fundación Crohn & Colitis, la Fundación de la Artritis y la Fundación Lupus de América, aceptaron aproximadamente US\$9,1 millones de las compañías farmacéuticas, según las declaraciones públicas. Entre las farmacéuticas figuran AbbVie y Johnson & Johnson, creadoras de productos biológicos de grandes ventas.

La Arthritis Foundation no negó haber recibido el dinero, pero dijo que la fundación representa a pacientes, no a patrocinadores. Es "optimista" respecto a la capacidad de los biosimilares para ayudar a los pacientes y ahorrarles dinero, dijo Anna Hyde, vicepresidenta de promoción y acceso. "La Fundación apoya los estándares científicos de la FDA para evaluar la seguridad y eficacia de los biosimilares, y apoyamos políticas que fomenten la innovación y un mercado competitivo".

La Fundación Crohn & Colitis mantiene "ciertas distancias" de sus donantes de la industria farmacéutica, quienes no intervienen en los objetivos estratégicos de la fundación, dijo su presidente y director ejecutivo, Michael Osso.

Agregó que la posición de la fundación sobre biosimilares está "cambiando".

La directora general de la Fundación Lupus, Sandra Raymond, dijo que no podía explicar cómo su grupo, también con sede en Washington, estaba involucrado en la coalición. Confirmó que la Fundación Lupus recibió US\$444.000 de Pfizer en 2015, pero dijo que el dinero no estaba vinculado a ninguna relación con Patients for Biologics Safety & Access.

"Nunca fui a una reunión", dijo Raymond. "Un antiguo empleado nos inscribió en una gran cantidad de coaliciones. Creo que pusimos nuestro nombre en algo o alguien lo hizo".

Raymond añadió que la Fundación Lupus ya no era miembro de la coalición. Días después de que Kaiser Health News se comunicara con la coalición, actualizó su sitio web, y excluyó a la Fundación Lupus.

Por su parte, AbbVie, que según la nueva base de datos en 2015 donó US\$24,7 millones a grupos de pacientes, afirma que sus subvenciones a organizaciones sin fines de lucro "no son promocionales" y no proporcionan beneficios directos a su negocio. La compañía dona a las organizaciones de ayuda a pacientes porque son un "recurso importante, imparcial e independiente para los pacientes y sus cuidadores".

Insulina e Influenza

La Asociación Americana de Diabetes dijo en un correo electrónico a KHN que en 2017 recibió US\$1,3 millones de la industria farmacéutica, lo que representa el 12,3% de sus ingresos; eso fue menos de los US\$26,7 millones que recibió en 2015. El dinero llegó mientras los fabricantes de insulina seguían elevando los precios, hasta cuatro veces por producto, lo que generó dificultades para los pacientes.

El único fabricante de insulina de los tres grandes que se han incluido en la base de datos, Eli Lilly, entregó US\$2,9 millones a la American Diabetes Association (ADA) en 2015, según informó la compañía y su fundación. Sanofi y Novo Nordisk son los otros dos principales fabricantes de insulina, pero ninguno estaba en el S&P 500 y, por lo tanto, fueron excluidos de la base de datos. Durante los últimos 20 años, Eli Lilly ha subido los precios de sus insulinas más vendidas, Humalog y Humulin, varias veces a pesar de que los medicamentos han existido desde hace décadas. El fabricante de medicamentos enfrentó protestas de personas que exigían conocer el costo de la fabricación de un frasco de insulina en su sede de Indianápolis el otoño pasado.

La ADA organizó una campaña condenando "de aumento descabellado del precio" de la insulina a finales de 2016, pero no nombró en sus folletos a ningún fabricante de medicamentos. Cuando los legisladores de Nevada aprobaron un proyecto de ley el año pasado que exigía a los fabricantes de insulina que divulgaran sus ganancias al público, la ADA no dijo nada.

La Asociación Americana de Diabetes dijo que no se enfrenta a compañías individuales porque está buscando respuestas de "todas las entidades en la cadena de producción y suministro": fabricantes, mayoristas, administradores de beneficios de farmacia, y aseguradoras.

"Como organización de salud pública, el compromiso y el enfoque de la ADA están en las necesidades de los más de 30 millones de personas con diabetes", dijo el Dr. William Cefalu, su director científico y médico. "La ADA requiere el apoyo de un conjunto diverso de socios para lograr este objetivo".

Eli Lilly dijo que aporta dinero a la Asociación Americana de Diabetes porque los dos comparten el "objetivo común" de ayudar a los pacientes diabéticos.

"Damos fondos a una amplia variedad de programas educativos y oportunidades de ADA, y ellos diseñan e implementan esos programas en forma alineada con sus objetivos", dijo Eli Lilly en un comunicado. "Estamos orgullosos de apoyar a ADA en un trabajo importante que ayuda a millones de personas que viven con diabetes".

La mayoría de las organizaciones de pacientes dicen que los financiadores tienen poca o ninguna influencia en la configuración de sus programas y políticas, pero sus acuerdos son privados.

No siempre fueron respaldados por Pharma

En los años 80 y principios de los 90, el cabildeo de los pacientes fue generalmente limitado y autofinanciado con solo uno o dos pacientes ricos de una organización, y viajaban a Washington en un día determinado, dijo Diana Zuckerman, presidenta del Centro Nacional para la Investigación de la Salud, una organización sin fines de lucro.

Pero el poder de los grupos de presión de pacientes se hizo evidente después de una campaña exitosa de pacientes con SIDA que obligó a que el gobierno actuara e impulsó un esfuerzo nacional para encontrar medicamentos para tratar la enfermedad que entonces era terminal. Zuckerman dijo que nunca olvidará cuando dos mujeres visitaron su oficina y preguntaron cómo las pacientes con cáncer de mama podrían ser tan efectivas como las pacientes con SIDA.

"En ese momento, no había pacientes con cáncer de mama que abogaran por dinero o cualquier otra cosa. Es difícil de creer", dijo. "Todavía recuerdo esa conversación, porque fue realmente un punto de inflexión".

Poco después, los pacientes con cáncer de mama comenzaron a visitar el Congreso con más frecuencia. Siguieron pacientes con otras enfermedades. Con el tiempo, las voces de los pacientes se convirtieron en una fuerza potente, a menudo con el apoyo de la industria.

Incluso algunas organizaciones ricas y muy conocidas reciben dinero de la industria: por ejemplo, de los US\$118 millones que Susan G. Komen recibió en 2015, US\$459.000 provinieron de los fabricantes de medicamentos. Cuando se le preguntó acerca del dinero de las farmacéuticas, dijo que la fundación tiene procesos institucionales establecidos para garantizar que "ningún

socio corporativo, farmacéutico o de otro tipo, decida nuestras prioridades de acción", incluyen una junta asesora, que no tiene influencia de patrocinadores, que revisa su programa de investigación.

Hoy en día, las organizaciones de apoyo a los pacientes enriquecidas con dólares de la industria financian los viajes de los pacientes para dar testimonios y recibir capacitación sobre como cabildar por sus medicamentos.

Hace algunos años, a medida que aumentaba el número de grupos, dijo Zuckerman, comenzó a recibir invitaciones por correo electrónico de organizaciones de apoyo para asistir a los llamados días de cabildeo patrocinados explícitamente por la industria farmacéutica. Los anfitriones a menudo ofrecían capacitación, y usualmente un conferenciante durante un almuerzo en Washington, y además una posible beca para cubrir viajes. Ahora, lo común son días de cabildeo con docenas de pacientes de una sola organización.

Dan Boston, presidente de la firma de lobby Health Policy Source, dijo: "Sería ingenuo pensar que estas personas en una tarde de un martes simplemente aparecen en lugares XYZ", y agregó que el dinero no es necesariamente algo malo. Según él, "el dinero tiende a llegar organizaciones que tienen las mismas prioridades que sus financiadores".

Para avanzar hacia el futuro

Las organizaciones de pacientes han tenido éxito en sus campañas para conseguir la aprobación de medicamentos, lo que a veces ha generado controversias.

Cuando los científicos de la FDA desaconsejaron la aprobación de Exondys 51, un medicamento para tratar la distrofia muscular de Duchenne, los padres de niños con el raro trastorno genético y los pacientes se fueron a cabildar a Washington. Se considera que fueron fundamentales para la FDA decidiera en 2016 aprobar el medicamento de Sarepta Therapeutics. La decisión fue controvertida en parte porque la FDA observó que los beneficios clínicos del medicamento, dirigido a un subconjunto de personas con distrofia muscular de Duchenne, aún no se habían demostrado.

Sarepta Therapeutics, que no figura en la base de datos, ha tomado medidas para respaldar a sus pacientes. En marzo, anunció un programa anual de becas: 10 becas de hasta US\$10.000 cada una para que estudiantes con distrofia muscular de Duchenne vayan a universidades o escuelas de oficios. Sarepta Therapeutics también es uno de los patrocinadores de Parent Project Muscular Dystrophy, una organización de apoyo a pacientes que lideró el movimiento para la aprobación de Exondys 51.

La base de datos Pre\$cription for Power crecerá para incluir más información. No todos los fabricantes de medicamentos están dispuestos a revelar sus donaciones. Once de las 20 empresas examinadas (Allergan, Baxter International, Biogen, Celgene, Endo International, Gilead Sciences, Mallinckrodt, Mylan, Perrigo Co., Regeneron Pharmaceuticals y Vertex Pharmaceuticals) se negaron a dar información sobre su empresa o no respondieron a repetidas llamadas.

Paul Thacker, ex investigador del senador Chuck Grassley (Republicano de Iowa) que ayudó a redactar la Ley Physician Payments Sunshine de 2010, dijo que hay razones para cuestionar las donaciones a las organizaciones de apoyo a los pacientes. La industria farmacéutica ha fomentado relaciones con todos los eslabones de la cadena de producción y suministro de medicamentos, incluyendo pagos a investigadores, médicos y asociaciones profesionales.

"Hay mucho dinero por ahí, y las farmacéuticas se han asociado con todas estas organizaciones, por lo que ninguna está pidiendo cambios", explicó Thacker.

Desde que la Ley de 2010 comenzó a exigir a la industria que informara sus pagos a los médicos, la industria es más reacia a cooptarlos, por lo que "tiene que encontrar otros megáfonos", dijo Fugh-Berman de PharmedOut.

Y en momentos de indignación pública por los altos precios de los medicamentos y los altos costos de los seguros, los pacientes son mensajeros particularmente comprensivos, dijo.

"Los enfermos hacen buena prensa", dijo Fugh-Berman. "Ofrecen buenos testimonios al Congreso. Pueden ser portavoces muy poderosos de las compañías farmacéuticas".

Para saber cómo Kaiser Health News creó la base de datos de Pre\$cription for Power, lea la metodología completa en <https://khn.org/patient-advocacy/#methodology>

Pagos a médicos relacionados con las recetas de medicamentos contra el cáncer de Novartis, Pfizer y más: estudio (*Physician payments linked to scripts for cancer drugs from Novartis, Pfizer and more: study*)

Arlene Weintraub

FiercePharma, 10 de abril de 2018

<https://www.fiercepharma.com/corporate/pharma-payments-to-docs-linked-to-prescriptions-for-cancer-drugs-from-novartis-pfizer-and>

Traducido por Salud y Fármacos

A muchos legisladores les preocupa que cuando las compañías farmacéuticas pagan a los médicos (para que den una conferencia, por ejemplo, o por las habitaciones de hotel durante las conferencias), los que reciben esas dádivas tienen más probabilidades de prescribir los productos de los fabricantes de medicamentos que pagan.

Esa preocupación incluso provocó una disposición en la Ley Affordable Care Act (Salud Asequible) que requiere que las compañías farmacéuticas y de dispositivos revelen cualquier pago a un médico superior a US\$10.

Los investigadores de la Universidad de Carolina del Norte analizaron la base de datos federal donde se acumula esta información financiera, llamada Pagos al Descubierta (Open Payments), y descubrieron una tendencia preocupante: los oncólogos que tratan el cáncer de riñón metastásico o la leucemia mieloide crónica (LMC) tenían más probabilidades de prescribir medicamentos fabricados por compañías que les habían pagado durante 2013. Novartis, Pfizer, Bayer y Bristol-Myers Squibb

encabezaron la lista de compañías que se beneficiaron de su generosidad con la comunidad oncológica.

La mayor asociación entre los pagos a los médicos y las prácticas de prescripción se observó en el cáncer de riñón. Según el artículo publicado en *Jama Internal Medicine*, los investigadores encontraron que los médicos que recibieron algún pago de la industria tenían el doble de probabilidades de prescribir el medicamento de esa compañía.

De los 354 médicos de la base de datos que prescriben medicamentos para el cáncer de riñón, 89 recibieron dinero de Pharma por consultorias, comidas, viajes y otras actividades. Esos pagos parecían estar correlacionados con un aumento en las recetas para Nexavar de Bayer y Sutent de Pfizer, aunque los investigadores afirmaron que el estudio no fue diseñado para demostrar una relación directa de causa y efecto.

Una portavoz de Bayer dijo en un correo electrónico a FiercePharma que la compañía cumple con las reglas de divulgación de EE UU sobre pagos a médicos y "revisamos y actualizamos continuamente los procesos comerciales relevantes para cumplir con la ley, a fin de garantizar que se recopilen, registren, evalúen y transmitan todos los datos necesarios en un plazo de tiempo adecuado, de forma completa y precisa".

Un representante de Pfizer dijo en un correo electrónico que la compañía está "comprometida a cumplir con los estándares éticos más altos y a trabajar con los profesionales de la salud".

"No les compensamos por nada más que por su tiempo y experiencia", dijo el vocero. "Sugerir lo contrario es engañoso e irresponsable".

Los investigadores de la UNC encontraron que los oncólogos que tratan la LMC tenían un 29% más de probabilidades de prescribir medicamentos fabricados por las compañías que les pagan. Y cuando profundizaron en los medicamentos específicos, hicieron un descubrimiento notable relacionado con los medicamentos Gleevec y Tasigna, de Novartis. En 2013, cuando Gleevec estaba a punto de perder su protección de patente, los pagos a los médicos parecían reducirse a métrica que disminuían las recetas de los medicamentos.

Según los investigadores, eso pudo haber sucedido porque Novartis estaba intentado activamente que los médicos recetaran el medicamento más nuevo, Tasigna. De hecho, según el documento, los médicos que recibieron pagos de Novartis incrementaron la prescripción de Tasigna un 15,4%, mientras que los que no recibieron pagos aumentaron menos sus prescripciones (12,5%). Gleevec llegó a ser el medicamento más vendido de Novartis, con ventas de US\$4.650 millones, de ahí que la sospecha de los investigadores de la UNC de que la compañía estaba presionando fuertemente para aumentar las prescripciones de Tasigna, su medicamento de próxima generación para la LMC, tiene sentido.

Un portavoz de Novartis no respondió de inmediato a una solicitud de comentario de FiercePharma.

El equipo de UNC también encontró un aumento de las prescripciones de Sprycel de BMS relacionada a pagos. Los

oncólogos que recibieron pagos de la compañía tenían un 13,8% más de probabilidades de prescribir el medicamento, mientras que las recetas de los que no recibieron pagos aumentó en un 11,4%, una diferencia estadísticamente significativa, según los investigadores. Un portavoz de BMS no proporcionó de inmediato una respuesta a Fierce Pharma.

Los investigadores examinaron los pagos para proyectos de investigación por separado del financiamiento para otras actividades y encontraron que la relación con las prácticas de prescripción no era tan clara. Concluyeron que la financiación de la investigación se asoció más claramente con la prescripción para el cáncer de riñón, pero no para la LMC.

Sin embargo, algunos expertos en bioética se quedaron preocupados cuando vieron el estudio. Los pagos de las compañías farmacéuticas a los médicos "nos dificulta ser objetivos", dijo Yoram Unguru, del Instituto de Bioética Johns Hopkins Berman, en una entrevista con Reuters. Añadió que los pagos podrían impedir "la relación medico-paciente, en particular la confianza de que los médicos pongan por encima de todo las necesidades de los pacientes".

Una tercera parte de los autores que escriben sobre oncología no dan a conocer los pagos que reciben de la industria (*One third of oncology authors fail to disclose industry payments*)

Cassie Homer

Healio, 30 de agosto de 2018

<https://www.healio.com/hematology-oncology/practice-management/news/in-the-journals/%7Bc5964cb5-06dc-44be-9497-2bb9f699b339%7D/one-third-of-oncologist-authors-fail-to-disclosure-industry-payments>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una carta de investigación publicada en *JAMA Oncology* (Wayant C, et al. *JAMA Oncol.* 2018;doi:10.1001/jamaoncol.2018.3738) una parte sustancial de los oncólogos que participaron en ensayos clínicos que fueron publicados y se utilizaron para conseguir la aprobación de la FDA no revelaron los pagos de los patrocinadores de los ensayos.

El 76,5% de los autores oncólogos incluidos en el estudio recibió al menos un pago de la industria y el 32% no reveló completamente los pagos recibidos.

Cole Wayant, investigador de la Oklahoma State University dijo a *HemOnc Today*: "Dar a conocer los pagos es importante por razones de transparencia y confianza entre los médicos y las partes interesadas, como los pacientes". Conocer los conflictos de interés ayuda a los lectores a interpretar los resultados de un estudio de investigación, especialmente porque las compañías farmacéuticas financian sus propios ensayos clínicos con medicamentos".

Wayant y sus colegas identificaron publicaciones relacionadas con medicamentos oncológicos aprobados entre enero de 2016 y agosto de 2017.

Mediante el uso de la base de datos Open Payments, los investigadores identificaron todos los pagos del patrocinador del

ensayo a los autores oncólogos que durante la realización de un ensayo--desde el registro del ensayo hasta su publicación. Después, los investigadores cruzaron estos datos con las declaraciones de pagos incluidas en los ensayos publicados.

"Los ensayos clínicos que respaldan las aprobaciones de la FDA son importantes porque los medicamentos recientemente aprobados han demostrado ser muy costosos pero su eficacia es variable", dijo Wayant. "Los pacientes y los médicos merecen los ensayos sin sesgos para garantizar la atención oncológica basada en la evidencia".

Wayant y sus colegas categorizaron los pagos como generales (es decir, pagos personales, honorarios por conferencias, reembolso de viajes), de investigación (es decir, pagos por reclutar pacientes y por la coordinación del estudio), asociados a la investigación (es decir, subvenciones) y de propiedad (acciones de la empresa).

El análisis incluyó datos de 344 autores oncólogos de 43 ensayos publicados.

Los criterios de exclusión incluyeron a médicos que no tenían su residencia en EE UU, a los que no eran médicos y a los que no eran oncólogos.

En general, el 76,5% (n = 263) recibió al menos un pago de la industria. El 32% de la población del estudio no reveló completamente los pagos que recibió del patrocinador del ensayo.

La mediana de los pagos generales a los autores del estudio fue de US\$2.828 (rango intercuartil [IQR], 0-19.628) y la mediana del pago asociado a la investigación fue de US\$164.644 (IQR, 0-551.926).

Los investigadores encontraron que la mediana revelada era inferior a los valores no revelados de pagos generales (US\$1.170 frente a US\$ 3.783) y de los pagos asociados a la investigación (US\$81.591 frente a US\$292.273).

"Sabemos que las compañías farmacéuticas patrocinan ensayos de sus propios medicamentos. "Eso no es una sorpresa", dijo Wayant en un comunicado de prensa. "Pero, lo que es una sorpresa, y lo que merece preocupación, es que esta financiación a menudo no se divulga en la publicación de ensayos clínicos que se utilizan para las aprobaciones de la FDA y en las guías de práctica clínica".

Las revistas con las publicaciones más frecuentes de autores oncólogos incluyeron The Lancet Oncology (n = 115), The New England Journal of Medicine (n = 100) y The Lancet (n = 70).

El NEJM (46%) y The Lancet (37.1%) tuvieron la mayor proporción de autores oncólogos con pagos no revelados. Además, los autores que publicaron en la NEJM no revelaron el 45% (US\$34.426.582 de US\$75.701.366) de los pagos. Los autores de The Lancet no revelaron el 49% (US\$22.519.822 de US\$46.534.132) de los pagos recibidos. Estas dos revistas representaron los porcentajes más altos de dólares no revelados recibidos en comparación con The Lancet Hematology, The Lancet Oncology, la Journal of Clinical Oncology y la JAMA Oncology.

"Para los ensayos clínicos individuales, como los que respaldan las aprobaciones de medicamentos por la FDA, la única supervisión viene de las revistas", dijo Wayant a HemOnc Today. "La base de datos de pagos abiertos cataloga todos los pagos a los médicos de EE UU por parte de las compañías farmacéuticas y tiene supervisión de CMS. Sin embargo, no existe una "conversación cruzada" entre las revistas y la base de datos Open Payments. Es decir, las revistas tienen una política para la divulgación de conflictos de interés, pero no parecen utilizar la base de datos de Open Payments para garantizar que se apliquen sus políticas".

Los resultados también mostraron que una cuarta parte de los autores oncólogos no recibieron ningún pago, lo que implica que es posible no recibir pagos de la industria mientras se realiza un ensayo clínico.

"Personalmente, creo que una de las formas más efectivas de garantizar la divulgación de información precisa es que las revistas hagan referencia a la Base de Datos de Pagos Abiertos para cada autor médico de EE UU", dijo Wayant. "El personal de la revista o los editores pueden supervisar este proceso. Lo que está claro es que pedir a los autores que ellos mismos revelen los pagos que reciben es ineficaz, y que en las revistas de oncología existen conflictos de interés que no se divulgan".

Las limitaciones del estudio incluyen que el periodo del estudio fue de 20 meses y el hecho de que la mayoría de la población del estudio trabajó en nuevos fármacos o nuevas indicaciones, lo que limita la generalización de los resultados a todos los autores oncólogos.

España. Los laboratorios pagan a los médicos más de 1.500 millones en tres años

Alberto Vigario

El Economista, 29 de junio de 2017

http://www.eleconomista.es/sanidad/noticias/9241127/06/18/Los-laboratorios-pagan-a-los-medicos-mas-de-1500-millones-en-tres-anos.html?utm_source=acuerdos&utm_medium=lavanguardia&utm_campaign=201806029_laboratorios_medicos

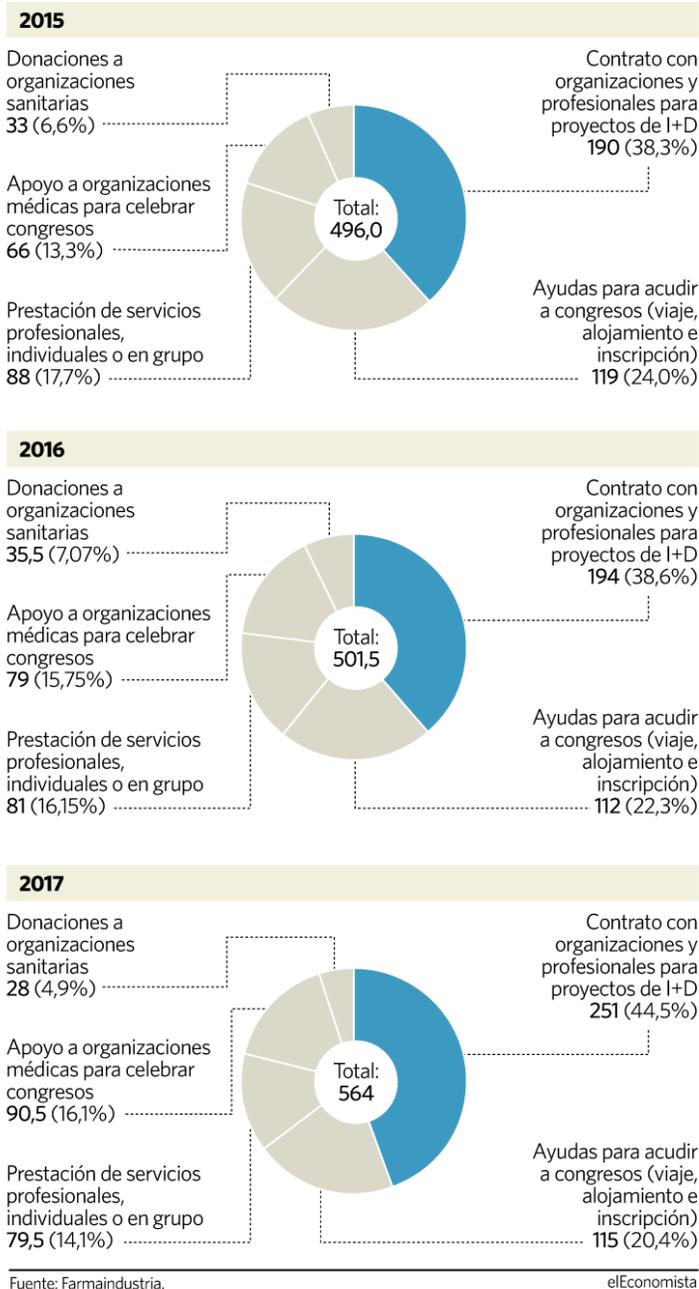
Los laboratorios farmacéuticos presentes en España han dedicado en los últimos tres años más de 1€500 millones a su relación profesional con los médicos. Esta cantidad incluye tanto las ayudas a proyectos de investigación, la mayor cantidad (€635 millones), el pago de los gastos para acudir a congresos (€346 millones), las prestaciones por servicios profesionales (€248 millones), así como las ayudas a las sociedades médicas para celebrar sus eventos (€235 millones) y las donaciones a organizaciones sanitarias (€96 millones).

Las cifras de colaboración anual las publica desde 2015 la propia patronal de la industria -Farmaindustria- que decidió de esta manera transparentar todas las transferencias para despejar la sombra de duda sobre estas relaciones. La iniciativa -que ya se realizaba en EEUU- fue adoptada por todas las patronales de laboratorios farmacéuticos en Europa, pero ha sido en España donde finalmente la luz y taquígrafos sobre estos pagos han llegado más lejos. Y es que este año, por primera vez, todas estas

colaboraciones entre laboratorios y médicos se han publicado de forma individualizada, con el nombre y apellido de cada profesional médico.

Colaboraciones de la industria farmacéutica

Datos en millones de euros y porcentaje sobre el total



Así, en estos últimos tres días, todos los laboratorios farmacéuticos asociados a Farmaindustria han publicado en sus webs la relación completa de sus colaboraciones con los médicos en el año 2017, con el nombre y apellido de cada destinatario. España se ha convertido así en el primer país europeo, dotado de esta autorregulación, que ha publicado el cien por cien de estos datos de manera individual. En los dos primeros años de publicación, podían coexistir los datos agregados e individualizados, en función del consentimiento de los profesionales. A los médicos españoles les costó, eso sí, la publicación de estos datos con su nombre. El primer año, solo el

20% dio su consentimiento a la medida, un porcentaje que subió al 35% el año pasado. Hasta hace poco, los profesionales temían que estas transferencias -sobre todo el pago de los gastos en un congreso médico- fuesen consideradas por Hacienda como un pago en especie y repercutiera en su declaración. Montoro eliminó esta posibilidad el año pasado y, desde entonces, los facultativos han dado el paso al frente.

Antes, un informe de la Agencia Española de Protección de Datos ya concluyó que prevalecía el interés general sobre el individual para la publicación de esta información y sostuvo que para hacerlo solo había que informar a los profesionales en los contratos con el laboratorio. Desde entonces, todo profesional es informado y es libre de aceptar o no la colaboración.

564 millones de euros

En el año 2017, los laboratorios farmacéuticos en España gastaron €564 millones en ayudas a profesionales y organizaciones en diferentes conceptos como formación, ensayos clínicos, viajes e inscripciones a congresos, según informó la patronal Farmaindustria con datos agregados del sector. Esta cifra supone un 12,5% más que el pasado año, cuando el total de ese gasto llegó a los €501 millones.

Políticas de transparencia y sombras oscuras en Europa: dar a conocer los pagos de la industria farmacéutica a los profesionales de la salud en nueve países europeos (*Sunshine policies and murky shadows in Europe: Disclosure of pharmaceutical industry payments to health professionals in nine European countries*)

Alice Fabbri, Ancel.la Santos, Signe Mezinska., Shai Mulinari, Barbara Mintzes

Int J Health Policy Manag 2018, 7(6), 504–509

http://ijhpm.com/article_3478_01506afd7a87a4afdd601c98746920d5.pdf

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Las relaciones entre los profesionales de la salud y las empresas farmacéuticas pueden influir indebidamente en la práctica clínica. Estas relaciones son el centro de los esfuerzos para lograr una transparencia global, incluyendo en Europa.

Llevamos a cabo un análisis descriptivo del contenido de las disposiciones sobre transparencia implementadas hasta febrero de 2017 en nueve países de la Unión Europea (UE), que estaban relacionadas con los pagos a los profesionales de la salud. Todos los datos fueron codificados dos veces de forma independiente. Mediante un cuestionario semiestructurado generado por el autor, recopilamos información de cada política / código de divulgación sobre: el objetivo de las industrias, las categorías de los profesionales de la salud que participaban, los objetivos de los pagos incluidos, ubicación y posibilidad de hacer una búsqueda de los datos divulgados.

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

enfoques gubernamentales y de autorregulación, especialmente en relación a cuan exhaustivos son los datos divulgados. En muchos casos, las personas todavía pueden optar por no participar en la divulgación, y la información es incompleta, y regalos frecuentes e influyentes tales como invitaciones a restaurantes no se incluyen.

Finalmente, en varios países, los datos solo están disponibles en archivos PDF de las empresas, lo que dificulta el acceso y el análisis de los informes de donaciones. Para superar estas brechas, se deben implementar estándares mínimos para la divulgación en toda Europa. Deben incluirse todos los pagos a profesionales de la salud y a las organizaciones, todas las industrias relacionadas con la salud deben estar obligadas a presentar informes y debe garantizarse que los datos divulgados sean de fácil manejo.

Colombia. Reumatólogos y biotecnológicos, una relación incómoda

El Espectador, 16 de septiembre de 2018

<https://www.elespectador.com/noticias/salud/reumatologos-y-biotecnologicos-una-relacion-incomoda-articulo-812564>

Buena parte de estos especialistas se oponen a una de las vías que permitiría la entrada de medicamentos biotecnológicos a un menor costo. Aunque aseguran que tienen un fundamento médico, sus críticos dicen que tienen conflictos de interés con la industria farmacéutica y que no están considerando toda la evidencia.

En los últimos días de febrero apareció en la revista *Semana* un polémico aviso publicitario. Su título era llamativo: “Colombianos en alto riesgo”. Estaba escrito en letras rojas y negras y, con varias infografías, descalificaba unos medicamentos que han generado una intensa controversia y que son claves para tratar complejas enfermedades como la artritis, el cáncer o la diabetes. “Son un limbo”, “no cumplen estándares”, “se baja la vara”, eran algunas de las frases con las se referían a la posibilidad de que estos fármacos, conocidos como biosimilares (o genéricos de los biotecnológicos), ingresaran al país. La publicidad no revelaba qué compañía la había pagado, pero en un párrafo pequeño advertía que había sido elaborada gracias a la ayuda de la Fundación Colombiana de Apoyo al Reumático (Fundare). Las páginas generaron mucha inquietud. Hacer una agresiva campaña en medios de comunicación no parecía ser el camino más adecuado para dar una discusión llena de tensiones y complejidades técnicas.

Desde que en 2014 se establecieron las reglas para que estos revolucionarios fármacos entraran a Colombia, varios sectores se habían mostrado inconformes. Unos, con estrategias publicitarias. Otros, como lo ha hecho Afidro (que agremia a las multinacionales farmacéuticas), mediante comunicados públicos o cartas enviadas al ministro de Salud. Unos más, como lo acaba de hacer un grupo de reumatólogos, con polémicos artículos en revistas científicas.

Bajo el título “Guía práctica sobre biosimilares, un enfoque en América Latina: ¿qué deben saber los reumatólogos?”, publicado en *Journal of Clinical Rheumatology*, seis reconocidos médicos, entre ellos un colombiano, dejaron clara su postura: no están de

acuerdo con que los países latinoamericanos abran sus puertas a los medicamentos que también rechazaba la publicidad de la revista *Semana*.

En palabras muy breves, se oponen a una de las tres vías que autorizó el Minsalud en 2014 para que los biosimilares entren al país. La “ruta abreviada”, como se conoce desde entonces, busca autorizar la comercialización de estas “copias” de los biotecnológicos sin necesidad de hacer largos estudios clínicos. Basta con demostrar su eficacia y seguridad con pruebas de laboratorio.

Pero para este grupo de reumatólogos esos “intentos de copia”, como los calificaban, podrían ser considerados como de “alto riesgo”, porque “hay un camino menos riguroso para traerlos al mercado”. A su juicio, se deben hacer los estudios clínicos y analíticos (ruta completa y de comparabilidad, si queremos ponerlo en términos del Minsalud), que pueden durar varios años y llegar a costar varios millones de dólares.

Su postura ha sido controversial por varias razones. La principal, como dice un reumatólogo que prefiere no ser citado, es porque varios de ellos han recibido recursos de las farmacéuticas más conocidas. Roche, Abbvie, Novartis y Boehringer-Ingelheim son algunas de las compañías que figuran en la declaración de conflictos de interés. Heather E. Jones, una de sus autoras, es, de hecho, empleada de Pfizer.

Medicamentos revolucionarios

Desde que en la década del 50 se descubrió el ADN y apareció la estructura de doble hélice que hoy todos conocemos, muchas cosas cambiaron en el mundo médico. La posibilidad de manipular la vida abrió un nuevo camino para entender varias enfermedades y también para tratarlas. Producir fármacos a partir de organismos vivos en un laboratorio, como bacterias genéticamente modificadas, fue el inicio de una nueva era: la de los medicamentos biotecnológicos.

Muchas especialidades cambiaron con este hallazgo. Una de ellas fue la reumatología. Estas medicinas significaron un paso revolucionario para tratar males como la artritis. Pero el aumento de las prescripciones llegó con un dilema: la oferta venía acompañada de varios ceros. Tantos que los fármacos usados por pacientes reumáticos empezaron a aparecer en la lista de los más costosos para el sistema de salud.

El Humira (adalimumab es su principio activo), usado para tratar la artritis reumatoide, fue, por ejemplo, el de mayor número de ventas en 2016. Ese año Abbvie ganó \$105.580 millones. En 2017, junto al Mabthera (rituximab) y al Enbrel (Etanercept), también utilizados para la artritis reumatoide; además del Avastin (bevacizumab) y Herceptin (trastuzumab), estuvo en el top de los cinco más vendidos. Colombia pagó por todos ellos \$473.945 millones, casi el doble del presupuesto al Ministerio de Ambiente este año (\$243.000 millones). Pero a la par que el tiempo transcurría, algunas de las patentes de estos medicamentos empezaron a vencerse.

Fue la oportunidad para que entraran los biosimilares. Aunque en principio la oposición de la industria fue tajante, con el tiempo y el aumento de la evidencia, los grandes laboratorios entendieron que fabricar esos “genéricos” era el mejor camino. Y mientras

unos comenzaron a producirlos, surgió otra discusión: ¿Era necesario hacer extensos estudios clínicos para comprobar su utilidad o, como sugiere la tercera vía, bastaba con demostrar con un análisis en laboratorio que cumplían las mismas funciones que el original?

Claudia Vaca, profesora de Farmacia de la Universidad Nacional, cree que ya hay suficientes elementos para responder esa pregunta. A sus ojos, la evidencia es cada vez más robusta y demuestra que esa tercera ruta es viable. Por eso le incomodan artículos como el del grupo de reumatólogos, recomendando no usar estos fármacos. Aunque uno de los principales argumentos de los autores es que estas medicinas deben seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Vaca dice que están omitiendo una parte de la evidencia. “La OMS ha producido guías complementarias a las que ellos hablan. Parecen pasarlas por alto”, asegura. Lo mismo cree un grupo de farmacólogos que leyó el documento y prefiere estar en el anonimato. “Es un estudio desactualizado”, apuntan en una serie de comentarios.

Carlo Vinicio Caballero Uribe es uno de los autores del artículo. Es colombiano y fue presidente de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (Panlar). Desde Barranquilla aclara que su posición es un poco más mesurada que la del artículo. Pese a que insiste en que no hay demostraciones de que esos medicamentos son seguros, reconoce que en el futuro la discusión se zanjará mientras hay más evidencia. “Es un tema dinámico. Es cierto que el decreto que emitió el Ministerio de Salud es de avanzada, pero la tercera vía no es un estándar aprobado y por eso no recomendamos los biolimbos”, dice al referirse a estos biosimilares. “En poco tiempo vamos a publicar un nuevo artículo que resume el consenso a que llegamos los reumatólogos de Panlar. En él no hubo participación de la industria y llegamos a la misma conclusión”.

A lo que se refiere es a un encuentro que se llevó a cabo en Lima los primeros días de octubre de 2017, donde 19 asociaciones de reumatología de la región, incluyendo Estados Unidos y Canadá, se reunieron para conversar sobre biosimilares y, según Caballero, las preocupaciones son las mismas que las que muestra el polémico texto del *Journal of Clinical Rheumatology*.

¿Quiere decir eso que los reumatólogos colombianos y latinoamericanos se oponen a la ruta abreviada? Paul Méndez, presidente de la Asociación Colombiana de Reumatología (Asoreuma), prefiere ser más diplomático: “Fuimos parte de Panlar y compartimos lo que allí se acordó. Yo represento un gremio dispar y hay comentarios a favor y en contra de la tercera vía. Aunque es cierto que el único medicamento autorizado por esa ruta para reumatología cuenta con datos sólidos y cumple con todos los procesos, ese procedimiento nos genera preocupación. El Gobierno debería socializarlo más. Hay que aclarar las dudas”.

Méndez sabe que a la hora de llegar a estos grandes “consensos” siempre va a existir un inconveniente: las relaciones del gremio con la industria farmacéutica. Es una delgada línea sobre la que muchos médicos transitan con cuidado. Sobrepassarla puede acarrear problemas y poca credibilidad. Para él, la solución es que siempre se declaren los conflictos de interés, pues, dice, no es un secreto que las asociaciones científicas reciben recursos de laboratorios. “Lo que es clave es que se trabaje con autonomía y transparencia. El evaluador externo decidirá si hay o no conflicto”, explica.

El doctor Caballero es claro en señalar que Panlar trabaja con autonomía. “Recibimos fondos de la industria para investigación y tenemos un fondo de inversión, pero para este consenso sacamos dinero de nuestro bolsillo, porque sabíamos que el tema era engorroso”, cuenta. El “Manual del patrocinador, Panlar 2018”, que recoge el contenido del congreso de reumatología que se hizo este año, sugiere que hubo participación de la industria, sin que ello signifique ausencia de independencia. En la sección llamada “Patrocinadores anteriores” aparecen las principales multinacionales: Abbvie, Pfizer, Roche, Sanofi, Novartis, Janssen y Werfen, entre ellos. Los mismos figuran en el “Manual de patrocinios” de 2017.

Un reumatólogo que prefiere no ser citado resume en una frase la incómoda postura de este grupo: “Lo que están haciendo es una falta de generosidad con los países de América Latina. Estos biosimilares son una necesidad y la ruta abreviada tiene un fundamento social y humano. Se trata de permitir acceder a más tratamientos a un menor costo”.

Pero el debate sobre esta posición es mucho más complejo. Para una persona cercana a la regulación de biotecnológicos en Colombia, más allá de los posibles conflictos de interés que puedan existir, lo que sucede con algunos reumatólogos es que, desde hace varios años, han generado una relación de confianza y cercanía con estas medicinas, con su utilidad y con los productores. “Es difícil hacerlos cambiar de idea. Tienen conceptos establecidos que les impiden formar una opinión independiente y ver la evidencia científica que se está produciendo en muchos lugares del mundo. En otras palabras, es como creer que la Tierra es plana y que alguien te diga que, en verdad, es redonda. ¿Cómo cambiar eso?”. Otra incertidumbre comparten quienes respaldan la tercera ruta: ¿podrá el Consejo de Estado ver con ojos críticos estos artículos cuando lleguen al escritorio del magistrado encargado de resolver la demanda que busca frenar esa vía? Los rumores en esa entidad indican que, probablemente, antes de 2019 habrá un fallo.

*Dos correcciones fueron hechas respecto a la versión original de este artículo. El texto “Guía práctica sobre biosimilares, un enfoque en América Latina: ¿qué deben saber los reumatólogos?”, fue publicado en *Journal of Clinical Rheumatology* y no en el *Journal of Rheumatology*. El cargo del Dr. Paul Méndez no es de director; es de presidente de Asoreuma.

Publicidad y Promoción

Los traficantes de enfermedades: cómo las empresas farmacéuticas se inventan enfermedades para vender tratamientos (*Malady mongers: How drug companies sell treatments by inventing diseases*)

Michael Walsh

Yahoo News, 8 de junio de 2018

https://www.yahoo.com/news/malady-mongers-drug-companies-sell-treatments-inventing-diseases-100040360.html?soc_src=hl-viewer&soc_trk=tw

Traducido por Salud y Fármacos

La imagen de la industria farmacéutica se ha visto significativamente dañada en los últimos años, a medida que público ha ido descubriendo como su agresivo mercadeo alimentó la epidemia de opiáceos. Pero la mayoría de los estadounidenses todavía no conocen la táctica de las farmacéuticas que podría ser la más eficaz para promover la venta de medicamentos: la comercialización de enfermedades que se inventan.

Existe una gran cantidad de publicaciones médicas que se remontan a principios de los años 90 sobre la práctica conocida como "promoción de enfermedades para vender medicamentos" (*disease mongering*). Las compañías farmacéuticas transforman las experiencias cotidianas en enfermedades, convencen a los médicos de que son problemas graves, dicen a un público hipocondríaco que necesita ayuda y ofrecen la cura: un nuevo medicamento. Sin embargo, contra la avalancha de miles de millones de dólares en campañas de mercadotecnia cada año, las advertencias de quienes investigan estas tácticas han sido en gran medida ignoradas.

Para ser claros: la farmacología ha ayudado a innumerables personas a recuperarse de una enfermedad o llevar una vida más productiva. Pero el número de pacientes que reciben medicamentos es mayor que el de aquellos que se benefician, y a menudo incluye a personas a quienes les pueden perjudicar.

En 2017, el mercado farmacéutico de EE UU seguía siendo más grande, generando más de US\$450.000 millones. En contraste, el de toda Europa era de aproximadamente US\$214.000 millones. El gasto farmacéutico en EE UU es el doble del promedio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). Según la Clínica Mayo, casi el 70% de los estadounidenses toman al menos un medicamento de venta con receta.

Adriane Fugh-Berman, profesora de farmacología en el Centro Médico de la Universidad de Georgetown, dijo que la industria farmacéutica medicaliza la vida normal al afirmar que una condición cotidiana vaga, fácil de identificar, es sintomática de una enfermedad recién inventada. En otros casos, la industria farmacéutica exagera la prevalencia o la gravedad de una condición existente para atraer a más clientes.

Fugh-Berman dijo a *Yahoo News*: "El marketing de un medicamento puede comenzar entre siete y diez años antes de que salgan al mercado. Debido a que es ilegal promocionar un medicamento antes de que salga al mercado, lo que promueven

es la enfermedad. No es ilegal hacerlo porque no hay una regulación sobre la creación de enfermedades".

Lisa Schwartz y Steven Woloshin, co-directores del Centro de Medicina y Medios de Comunicación del Instituto de Políticas de Salud y Práctica Clínica de Dartmouth, dijeron que las campañas de concientización de enfermedades pueden aparentar ser educativas o para ayudar al enfermo, pero a menudo son solo mercadotecnia disfrazada. Las campañas a menudo siguen tres pasos básicos: ampliar el diagnóstico, aumentar el peligro para que las personas quieran hacerse la prueba y hacer más confusa la evidencia de beneficios y riesgos de un medicamento. Estos pasos se observaron en campañas sobre deficiencia de testosterona, del trastorno bipolar y del síndrome de piernas inquietas.

"La testosterona baja fue uno de los casos más grandes de 'disease mongering' – hubo un grandísimo aumento de recetas antes de que se establecieran los beneficios y los daños del tratamiento", dijo Schwartz. "Y, sin embargo, los fabricantes afirmaron que la "T baja", no el envejecimiento u otras afecciones médicas, era la razón por la que los hombres mayores tuvieran menos energía, peor rendimiento deportivo o incluso se sintieran más cansados después de la cena que los hombres más jóvenes. No hay regulaciones específicas sobre cómo las empresas pueden hablar sobre estos síntomas en las campañas de sensibilización".

Jack James, un psicólogo clínico en la Universidad de Reikiavik en Islandia, dijo que la imagen de la industria farmacéutica como una empresa global dinámica que pone sus múltiples innovaciones al servicio del bien común es algo absurdo que han inventado los especialistas en relaciones públicas y que oculta el hecho de que la mayoría de los nuevos medicamentos son variaciones menores de formulaciones existentes.

"En el mejor de los casos, la mayoría son mejoras marginales y costosas de los medicamentos más antiguos y más baratos que pretenden reemplazar, y un gran número de medicamentos nuevos son más dañinos que las formulaciones más antiguas. En la práctica, el énfasis en el desarrollo de medicamentos está en comercializar innovaciones falsas en lugar de innovaciones genuinas", dijo James.

El libro de James "La salud de las poblaciones" (*The Health of Populations*) se centra en la importancia de los cambios de comportamiento para prevenir enfermedades. Dijo que el desarrollo de relaciones personales directas entre los representantes de la industria y los médicos es casi universal en todos los niveles de la salud pública y privada. Por ejemplo, dijo, la industria farmacéutica ofrece obsequios tanto grandes (por ejemplo, viajes patrocinados) como pequeños (bolígrafos y cuadernos de notas) para alentar patrones de prescripción específicos: un beneficio para la industria que podría significar costos por daños para los pacientes, o en el mejor de los casos, un desperdicio de dinero por parte de la población, las aseguradoras y el gobierno.

Leonore Tiefer, sexóloga y psicóloga de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, dijo que el público es

susceptible de ser explotado por las compañías farmacéuticas y cree que la tendencia probablemente continuará en la dirección equivocada.

Tiefer dijo: "Siento que cada día creemos más en lo que la medicina puede hacer por nosotros y por eso aceptamos sin cuestionar las afirmaciones de los que promueven el 'disease mongering'. Las personas tienen miedo y son vulnerables.

Según un artículo en el British Medical Journal, las compañías farmacéuticas por cada dólar que invierten en el proceso de investigación y desarrollo de un medicamento nuevo gastan US\$19 en publicidad.

Cuando se le preguntó sobre 'disease mongering', Mitchell J. Katz, un especialista en asuntos públicos de la Comisión Federal de Comercio, dijo que su agencia no tiene jurisdicción sobre la publicidad farmacéutica y que la maneja la FDA.

"Tampoco regulamos los anuncios, pero sí actuamos cuando los anuncios son engañosos, o cuando las afirmaciones que hacen no están respaldadas por información científica competente y confiable. Pero solo anuncios de productos que están bajo nuestra jurisdicción y cuyo cumplimiento podemos exigir", escribió Katz en un correo electrónico.

Bajo la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, la FDA exige que todos los anuncios de medicamentos y el etiquetado promocional incluyan un breve resumen de los efectos secundarios, la eficacia y las indicaciones de cuándo se debe evitar consumir el medicamento. La FDA prohíbe que los anuncios omitan hechos relevantes, incluyendo la información engañosa o que no presente un equilibrio justo entre la efectividad y los riesgos. Pero el material promocional que no menciona medicamentos de venta con receta no estaría bajo la jurisdicción de la FDA, que ha establecido el Congreso.

La FDA tiene un proceso de aprobación acelerado para medicamentos que abordan enfermedades raras, definidas como aquellas que afectan a menos de 200.000 personas. En algunos casos, las compañías farmacéuticas subdividen enfermedades comunes para que puedan clasificarse como enfermedades raras para obtener una aprobación acelerada. Sin embargo, con mayor frecuencia, hacen lo contrario: amplían la definición de una enfermedad real que solo afecta a un puñado de personas para aumentar el mercado del medicamento que la trata.

Al final, dijo Fugh-Berman, no hay ninguna autoridad que proteja de forma efectiva de las categorías de enfermedades cuestionables.

Schwartz y Woloshin trabajan para mejorar la comunicación entre los médicos y el público, ayudando a que ambos vean que hay detrás de los desproporcionados temores y esperanzas que ha creado la publicidad farmacéutica y la información selectiva. Señalan que las condiciones de salud ocupan un continuo que abarca desde claramente enferma hasta claramente bien, pero hay una gran área gris en el medio. ¿Cuándo una experiencia ligeramente molesta se convierte en el síntoma de una enfermedad? En muchos casos, dijeron, la industria farmacéutica establece estos umbrales de forma agresiva, para que lo normal

sea cada vez un área más pequeña. Y lo hacen de manera unilateral: ningún regulador lo controla.

"Todos sentimos de vez en cuando que nuestras piernas están inquietas, o tenemos sensación de ardor o quemazón ocasional en los ojos. Pero muchas menos personas tienen síntomas lo suficientemente graves como para necesitar tratamiento médico. El problema es que los fabricantes se dirigen cada vez más a las personas con síntomas leves para convertirlos en pacientes. Desafortunadamente, el tratamiento puede ofrecer pocos beneficios, que pueden no ser superiores a los efectos secundarios, el costo y las molestias", dijo Woloshin.

Woloshin dijo que los anuncios impresos o en línea de la compañía farmacéutica a veces presentan tests que incluyen síntomas asociados con una condición, que el medicamento no logró mejorar durante los ensayos clínicos.

"Los consumidores naturalmente piensan: 'Veo la lista de cosas en este test. El medicamento debe tratar estas cosas', aunque no lo haga. Es un engaño", dijo Woloshin.

Mis entrevistas para este artículo sugieren que el público debe ser escéptico acerca de los tests de enfermedades, ya que a menudo no son confiables y hacen preguntas que sugieren la respuesta para convencer a las personas sanas de que padecen una enfermedad que se acaba de descubrir.

Schwartz and Woloshin publicaron un artículo en JAMA Internal Medicine sobre cómo la campaña para la T baja fue en realidad un modelo para vender medicamentos. ¿Es usted un hombre de mediana edad que a veces se siente cansado? ¿Su capacidad atlética ha disminuido desde que tenía 20 años? Bien, eso es lo que solía llamarse proceso de envejecimiento. Pero estos cuestionarios no validados pueden sugerir que Ud. sufre T baja. Ud. tiene suerte, Abbott Laboratorios produce Androgel.

"Pienso que los medios sociales de comunicación pueden ser desastrosos ya que logran confundir lo que es comercialización con lo que es la salud pública. El mundo del marketing en que vivimos está intentando que cada día más empresas promuevan en Facebook la evidencia de enfermedad, ya que pueden contar historias e interactuar directamente con la gente", dijo Schwartz. "Estos sitios le ayudan a pensar que allí hay alguien que le quiere ayudar y confirma su dolor, en lugar de presentarse como una empresa que quiere venderle un medicamento."

Fugh-Berman recordó que tomó un examen en línea con sus colegas de PharmedOut, el grupo que dirige en la Universidad de Georgetown para desenmascarar la comercialización de medicamentos y promover la prescripción basada en la evidencia. La prueba de afección pseudo bulbar (PBA), que se manifiesta cuando un daño cerebral produce risas o lloros inapropiados o no relacionados con las emociones de la persona, sugirió que manifestaciones normales de una persona se podían caracterizar como signos de PBA pues hacía preguntas como: "¿A Ud. en algún momento le parecen divertidas cosas que otros piensan que no lo son? y ¿Ud. llora con facilidad?" Fugh-Berman añadió: "Casi todas las mujeres fallaron el test. Solo una mujer lo pasó. La mayoría de hombres también fallaron pero pasaron más que las mujeres. Diría que me preocupé por aquellos que aprobaron el examen".

La investigación de PharmedOut se centra en la efectividad de la educación médica continuada (EMC) financiada por la industria farmacéutica, así como en las enfermedades artificiales o exageradas. Ella dijo que las compañías farmacéuticas tienen médicos en sus consejos asesores y les pagan por educar a otros médicos influyentes durante los eventos de la EMC. Estos que se consideran líderes médicos también firman artículos, no siempre escritos por ellos, para que la información que quieren divulgar las empresas se publique en la literatura médica. Cuando se aprueban los medicamentos y se aceptan las enfermedades como tratables, se enseña a los estudiantes de medicina a tratar las condiciones que antes se consideraban afecciones benignas.

"El problema es que las personas son muy reacias a creer que las cosas que suenan tan científicas y médicas y que son promovidas tan agresivamente por expertos científicos y médicos pudieran ser inventadas o en el mejor de los casos exageradas", dijo Tiefer. "La gente no quiere creer eso".

James dijo que los intereses públicos y privados están tan entrelazados en la infraestructura de la industria de la investigación en salud que socaban la integridad de la investigación que en teoría se realiza para el bien público.

"Los estudios muestran que el negocio 'normal' de la industria farmacéutica se caracteriza por un engaño persistente, que va desde la manipulación sutil de la imagen hasta el fraude directo y frecuente en la investigación", dijo James. "Los investigadores pueden tener las mejores intenciones pero cuando su trabajo se realiza en colaboración con la industria, están sujetos a influencias que producen sesgos".

El sesgo autocomplaciente, un proceso inconsciente en el que el razonamiento, las decisiones y las conclusiones favorecen los intereses personales por encima del bien general, es el factor más importante entre las lagunas cognitivas. James dijo que este tipo de sesgos cognitivos que afectan a los investigadores son casi imposibles de regular a través de códigos de conducta ética, o dando a conocer los conflictos de interés.

James comentó que: "A pesar de la evidencia irrefutable de que se hace un gran daño al paciente, los intentos que se han hecho durante años para evitar el daño han fracasado estrepitosamente".

Cindy Pearson, la directora ejecutiva de la Red Nacional de Salud de las Mujeres (NWHN), nació hace 40 años. Muchas mujeres recibieron medicamentos que no necesitaban o nunca se les dijo la verdad sobre los medicamentos que estaban tomando. Aunque el 'disease mongering' también afecta a los hombres, Pearson dijo que las mujeres tienen más probabilidades de ser víctimas, en parte porque a menudo son las encargadas de tomar decisiones sobre el cuidado de la salud de sus familias, estar al tanto de las novedades y asegurarse de que sus familias cumplan con las recomendaciones de higiene, vacunación y pruebas médicas.

Pearson añadió que la NWHN analiza las afirmaciones que se hacen sobre nuevas condiciones muy escépticamente y está dispuesta a decirle a las mujeres: "No creas las exageraciones sobre este nuevo medicamento, no creas las exageraciones sobre esta supuesta condición poco reconocida y no te precipites en

obtener una prueba de detección que te han dicho que es nueva y puede ayudarte".

"Siento que hay personas bastante amorales involucradas en la creación de nuevas enfermedades y en la promoción de medicamentos que no son realmente necesarios. Su definición de éxito se mide solo por las ventas", dijo Pearson. "En las empresas hay personas con buenas intenciones, que están orgullosas de desarrollar algo que puede ayudar a algunas personas, pero después el departamento de marketing se hace cargo del producto y lo convierte en otra cosa".

Fugh-Berman dijo que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es esencialmente lo que solía llamarse reflujo o acidez estomacal. Los médicos solían decirles a los pacientes que comieran menos, bebieran menos alcohol, no se acostaran con el estómago lleno y tomaran Tums según fuera necesario. Pero el problema con la acidez estomacal es que los clientes solo necesitarían el medicamento cuando la están experimentando.

"Lo que es realmente brillante es lograr que la gente los tome de manera crónica y cuando interrumpen el tratamiento tienen un síndrome de rebote con fuerte de reflujo que les produce dolor. Entonces piensan: 'Oh, realmente necesito este medicamento' y siguen tomándolo", dijo Fugh-Berman.

Fugh-Berman señaló que se han inventado enfermedades en el pasado, como la histeria femenina y la clorosis en el siglo XIX, pero que "no fueron inventadas por las compañías farmacéuticas".

La periodista médica Lynn Payer utilizó las palabras 'disease mongering' en su libro de 1992 "Disease Mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers are Making you Feel Sick" (Traficantes de Enfermedad: Cómo los médicos, las compañías farmacéuticas y las aseguradoras le están enfermando". Payer definió 'disease mongering' como la práctica de "tratar de convencer a las personas que están bien de que están enfermas, o si están levemente enfermas de que están muy enfermas". La evidencia que respalda su tesis ha aumentado desde que se publicó el libro.

El periodista Ray Moynihan y el farmacólogo David Henry continuaron esta investigación en el nuevo milenio, argumentando en un artículo del British Medical Journal (BMJ) de 2002 que las alianzas informales del personal farmacéutico, los médicos y los grupos de consumidores han participado en campañas de "concientización pública" sobre estas condiciones que no han sido suficientemente diagnosticadas, promoviendo enfermedades como si fueran graves y frecuentes pero curables. Dijeron que las estrategias de marketing de medicamentos minimizan la importancia de otras estrategias que el individuo puede utilizar para enfrentarse a la enfermedad, o el hecho de que la condición sea esencialmente benigna.

Moynihan y Henry escribieron que: "Las compañías farmacéuticas están activamente involucradas en patrocinar la definición de enfermedades y en promoverlas tanto para los prescriptores como para los consumidores. La construcción corporativa de la enfermedad está reemplazando a la construcción social de la enfermedad".

La revista PLoS Medicine publicó un número especial en abril de 2006 sobre 'disease mongering' después de una conferencia inaugural sobre el tema. Tiefer describió la conferencia como el comienzo de un movimiento de "menos es más" para revertir el diagnóstico excesivo y los tratamientos excesivos. Este movimiento está dirigido en gran parte, pero no exclusivamente, a cuestionar las afirmaciones de la publicidad farmacéutica. Estos activistas, investigadores y médicos también están preocupados por las prácticas tradicionales y rituales de la medicina, como las numerosas pruebas de detección y de rutina que conducen a más diagnósticos y tratamientos de los necesarios.

Pearson aboga por regular la comercialización de medicamentos, tanto en la educación médica como en campañas dirigidas al público, para reducir un entorno competitivo en el que cada nuevo medicamento debe ser un éxito de taquilla y generar ventas anuales de miles de millones de dólares.

"No se puede hacer eso a menos que esté dispuesto a poner un precio estratosférico a un nuevo medicamento para un grupo relativamente pequeño de personas, como vemos en el caso del cáncer y otras enfermedades terriblemente graves. Pero si Ud. está comercializando un medicamento por el que nadie va a pagar tanto porque la enfermedad no es tan terrible, entonces no tiene más remedio que comercializarlo a un montón de gente".

Por ejemplo, dijo que la descripción de la osteoporosis, una condición real en la que los huesos frágiles son más susceptibles a fracturas, fue descrita por las compañías farmacéuticas de una forma muy exagerada mientras que promovían con la misma exageración la necesidad de pruebas para medir la densidad ósea, lo que ha llevado a muchas mujeres a consumir medicamentos que solo las ha perjudicado.

"Las compañías que trajeron el primer medicamento no hormonal al mercado hace unos 30 años querían un mercado más grande que los muy viejos que ya sufrían de osteoporosis", dijo.

Así que las compañías farmacéuticas invirtieron en la producción en masa de lo que había sido una herramienta de investigación llamada DEXA (Absorciometría de rayos X de energía dual) y la hicieron omnipresente. Colocaron máquinas DEXA en las oficinas de los médicos de atención primaria de forma gratuita, las fabricaron en serie para que bajara el precio, financiaron a un grupo de mujeres mayores para dirigir una campaña educativa sobre la importancia de la detección, financiaron a otro grupo para administrar una línea telefónica directa gratuita a la que las mujeres podían llamar para saber dónde podían someterse a exámenes de detección y financiaron una reunión de expertos para determinar qué nivel de pérdida ósea se consideraría osteoporosis.

"Lo que también hicieron en esa reunión, que fue apoyada por las compañías farmacéuticas, fue crear una condición llamada osteopenia, que es menos de lo normal pero sin llegar a osteoporosis", dijo. "Luego, la compañía comenzó a decirles a los médicos que deberían hacer que las mujeres tomen estos medicamentos como tratamiento para prevenir el desarrollo de osteoporosis".

En otras palabras, crearon la osteopenia como si fuera una enfermedad y describieron recomendaciones para tratar a

mujeres sanas con el mismo medicamento que usan las mujeres con osteoporosis real. Esto funcionó durante unos 20 años. Millones de mujeres tomaron el medicamento que no necesitaban sin tener pruebas de que evitaría las fracturas de cadera cuando fueran mayores.

"Algunas de esas mujeres sufrieron como resultado un tipo de fractura que anteriormente había sido poco frecuente, denominada 'fractura de fémur atípica'", dijo Pearson. Estas son fracturas en el hueso largo del muslo que causan trauma. "Crearon una trampa con una prueba de detección que fue útil para unos pocos, pero la creación de la llamada condición de osteopenia llevó a millones de mujeres a tomar un medicamento que les perjudicó".

Se acusa a AbbVie de pagar sobornos, utilizando una red secreta de enfermeras para promover Humira (*AbbVie is accused of paying kickbacks, using a stealthy network of nurses to promote Humira*)

Ed Silverman

Statnews, 18 de septiembre de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/09/18/abbvie-kickbacks-nurses-humira/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una demanda presentada el martes por el Comisionado de Seguros de California, en un esquema de gran alcance para aumentar ilegalmente las recetas de Humira, su medicamento más vendido, AbbVie (ABBV) utilizó una combinación de sobornos a médicos a la antigua usanza y una red encubierta de enfermeras.

Durante un período de cinco años, la empresa ofreció a los médicos desde dinero en efectivo, comidas y bebidas, hasta regalos y viajes, junto con referencias de pacientes, con la esperanza de que escribieran más recetas para su tratamiento de artritis reumatoide Humira, que en 2017 tuvo ventas en EE UU de US\$12.300 millones.

Sin embargo, según la demanda interpuesta, AbbVie también participó en una práctica supuestamente más nefasta: contrató a enfermeras para que actuaran como "embajadoras" y visitaran a pacientes en sus hogares y les ayudaran a administrar el medicamento, pero en realidad se utilizaron para garantizar que las recetas se rellenaran continuamente.

"AbbVie gastó millones convenciendo a pacientes y médicos de que las AbbVie Ambassadors ayudaban a los pacientes. De hecho, las "Embajadoras" fueron contratadas por Humira para que los pacientes continuaran recibiendo un medicamento peligroso a cualquier costo", dijo el Comisionado de Seguros de California, Dave Jones, en un comunicado. "En este caso, el cuidado del paciente se cegó por US\$1.200 millones de ganancias conseguidas ilegalmente".

De acuerdo con la demanda, entre 2013 y 2018, se presentaron 274.000 reclamos de recetas de Humira a aseguradoras privadas, que pagaron más de US\$1.200 millones. Esto equivale al fraude más grande de seguros de salud en la historia del departamento, dijo Jones.

Una portavoz de AbbVie nos envió esto: “Creemos que las acusaciones carecen de fundamento. AbbVie cumple las numerosas leyes estatales y federales que rigen las relaciones entre proveedores de atención médica y los pacientes. AbbVie proporciona una serie de servicios de apoyo a los pacientes que reciben una receta de Humira para educarlos y ayudarlos con su terapia, incluyendo el apoyo de enfermería, y estos recursos benefician a los pacientes que padecen una enfermedad crónica. De ninguna manera reemplazan o interfieren con las interacciones entre los pacientes y sus proveedores de atención médica”.

Las acusaciones fueron presentadas inicialmente por Lázaro Suárez, un enfermero registrado que trabajaba para un contratista, QuintilesIMS, que ahora es parte de IQVIA, y fue contratada por el fabricante de medicamentos para desarrollar la red de enfermeras. Suárez capacitó a enfermeras que visitaron pacientes tratados con Humira en EE UU, aunque estas enfermeras también acompañaron a los representantes de ventas de AbbVie en sus visitas a los consultorios médicos.

“Al mismo tiempo que aportan un valor significativo a los consultorios médicos, las interacciones de las embajadoras con los pacientes también sirvieron como sustituto de lo que de otra manera sería una conversación entre el paciente y el médico. Estas enfermeras privadas, pagadas por AbbVie, disminuyen la relación directa entre el paciente y su médico de manera preocupante”, afirmó la demanda.

¿Cómo así? Las enfermeras obtuvieron acceso a los pacientes y "capitalizaron sobre su vulnerabilidad" familiarizándose con un medicamento que requiere asistencia para ser administrado. Más allá de asegurarse de que los pacientes siguieran tomando el medicamento, supuestamente se instruyó a las enfermeras para que informaran cualquier pregunta o queja del paciente a AbbVie, en lugar de a sus médicos.

Los especialistas en reumatología, gastroenterología y dermatología generalmente emplean enfermeras, expertos que consideran la autorización anticipada de servicios, y otro personal para que les informe sobre la conducta de los seguros médicos y aconsejen a los enfermos. Como se señaló en la demanda, estos servicios llevan mucho tiempo y son costosos para los médicos, ya que este personal "tiene salarios altos".

Y así, AbbVie supuestamente proporcionó "bienes y servicios profesionales" a los médicos que incluían el procesamiento gratuito de las autorizaciones previas y los reclamos a los seguros, el hardware y el software para gestionar la práctica médica, y ayuda publicitaria, según la demanda. Estos servicios ahorraron "a los médicos tiempo y recursos valiosos de personal".

Hay que señalar que, según una portavoz del departamento de seguros de California, durante el juicio no se pudo leer una gran parte de la demanda, en gran medida porque AbbVie argumentó que lo tachado era información confidencial o secretos comerciales. La portavoz dijo que espera convencer al tribunal de que debería hacerse pública toda la demanda.

Dadas las ventas que genera el medicamento, las estrategias de AbbVie para promocionar Humira se han investigado a menudo. La compañía ha conseguido docenas de patentes, lo que se conoce como 'la maraña de patentes' (*patent thicket*), muchas de las cuales no vencen hasta 2022, para proteger el medicamento de la competencia. Un nuevo análisis encontró que AbbVie obtuvo el 89% de esas patentes después de que la FDA aprobara Humira en EE UU.

Esta no es la primera vez que un fabricante de medicamentos presuntamente utiliza personal de enfermería inadecuadamente para promocionar medicamentos. Durante el año pasado, al menos otros cuatro fabricantes de medicamentos: Gilead Sciences, Amgen, Eli Lilly, y Bayer Pharmaceuticals (BAYRY) contrataron enfermeras para promover los tratamientos a los médicos y sus pacientes, una estrategia que supuestamente violó las leyes federales de sobornos, según los juicios que se han presentado.

Según los juicios, las compañías evitaron las preocupaciones entorno a que los visitantes tuvieran poco o nada de tiempo para hablar personalmente con los médicos y al mismo tiempo ayudaran a los médicos a reducir los gastos del seguimiento clínico de los pacientes. Este sistema se conoce como "la publicidad de la bata blanca", y las autoridades lo consideran problemático, porque puede debilitar la confianza que debe haber entre médicos y pacientes.

Canadá. Como la gran industria farmacéutica lo engaña en temas de seguridad (*How Big Pharma deceives you about drug safety*) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Joel Lexchin

The Conversation, 12 de abril de 2018

http://theconversation.com/how-big-pharma-deceives-you-about-drug-safety-94888?utm_source=twitter&utm_medium=twitterbutton

Traducido por Salud y Fármacos

India. Las compañías que comercializan medicamentos fabricados por terceros pronto podrían ser responsables de los lapsos de calidad identificados por CDSCO (Organización Central de Control de Medicamentos) (*Pharma marketing medicines made by third parties to soon be liable for quality lapses flagged by CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization)*) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en Asia

By Prabha Raghavan,

Economic Times, 23 de mayo de 2018

<https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/marketers-to-be-liable-for-violation-of-rules-by-pharma-companies/articleshow/64278255.cms>

Traducido por Salud y Fármacos

Derecho

China. Laboratorio deberá pagar multa millonaria por vender vacunas adulteradas

Nacion y Salud, 17 de octubre de 2018

<http://www.nacionysalud.com/node/10512>

El laboratorio chino Changchun Changsheng, implicado en un caso de vacunas adulteradas, tendrá que pagar una multa de ¥9.100 millones, lo que equivale a unos US\$1.300 millones, según anunciaron este martes los responsables de control de medicamentos de ese país.

En julio, los servicios sanitarios descubrieron un proceso de fabricación ilegal de vacunas contra la rabia en este laboratorio situado en la provincia de Jilin.

El establecimiento había falsificado los registros de producción y modificado los parámetros de fabricación de las vacunas, por lo que quince personas fueron detenidas.

"El monto total del dinero decomisado y las multas alcanzará ¥9.100 millones", indicó en un comunicado conjunto la administración estatal de medicamentos y la oficina de control de productos alimenticios y farmacéuticos de la provincia de Jilin.

El monto incluye la confiscación de ¥1.890 millones de ingresos generados por las ventas de las vacunas incriminadas.

Las autoridades acusan entre otros al laboratorio de modificar las centrifugadoras, de haber hecho mal las mezclas de las soluciones o de haber destruido discos duros y pruebas "para disimular actos ilegales".

El director de la empresa, Gao Junfang, así como otros dirigentes directamente implicados en el caso tampoco podrán trabajar en la industria farmacéutica.

Cuando empezó el escándalo, el presidente chino Xi Jinping denunció prácticas "odiosas y escandalosas".

A pesar de que se puso en marcha una inspección nacional de los laboratorios de producción de vacunas, muchas familias chinas dicen desconfiar desde entonces de las dosis producidas en el país.

Fuente original: ambito.com 17/10/2018

<http://www.ambito.com/936645-escandalo-en-china-laboratorio-debera-pagar-multa-millonaria-por-vender-vacunas-adulteradas>

Colombia. Por adulterar suplementos dietarios, empresas son multadas con más de \$1.000 millones

El Espectador, 16 de agosto de 2018

<https://www.elespectador.com/noticias/salud/por-adulterar-suplementos-dietarios-empresas-son-multadas-con-mas-de-1000-millones-articulo-806577>

El Invima impuso varias sanciones a compañías y a personas que fabricaban y comercializaban productos que contenían una sustancia que se prohibió en el país desde 2010.

En los últimos años cada vez es más fácil comprar suplementos dietarios. Es posible conseguirlos en tiendas sin necesidad de ninguna prescripción. También se pueden comprar por internet, donde diversas páginas los ofrecen de diversos componentes y de distintos precios. En Mercado Libre hay, por ejemplo, productos desde \$40 mil hasta más de \$150 mil.

¿Qué tan seguros son? ¿Se puede confiar en todos? Es difícil responder esa pregunta pero el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) acaba de poner una sanción que lanza una alerta sobre el cuidado que deben tener los consumidores de estos artículos.

De acuerdo a un comunicado, esa entidad sancionó con un monto aproximado de \$1.000 millones a varias empresas que estaban fabricando y comercializando suplementos dietarios adulterados. Entre las compañías sancionadas se encuentran la sociedad Laboratorios Dubac de Colombia S.A.S., el Centro de Investigación Clínica de Referencia Envejecimiento y Obesidad S.A.S., y los señores Jhon Santa Mazo y Guillermo Alexander Ardila Atencio.

El motivo de la multa, cuyo monto máximo no superó los \$260'414.000, fue el hallazgo de unos componentes que no están permitidos en este tipo de productos "y ponen en riesgo la salud de quienes los consumen". Para ser más específicos, tras hacer un análisis físico-químico, el Invima encontró que los suplementos dietarios tenían Sibutramina o Sildenafil. Este último, reitera la entidad, está aprobado como medicamento (es el componente del Viagra) pero no como suplemento dietario.

Respecto a la Sibutramina, el asunto parece ser más complejo. En octubre de 2010 el Invima había cancelado el registro sanitario de ese principio activo luego de hacer un juicioso seguimiento médico y de analizar la evidencia internacional sobre sus efectos adversos.

"La Sibutramina es un medicamento empleado para inhibir del apetito, indicado estrictamente en personas obesas (es decir con un índice de masa corporal igual o mayor a 30 Kg/m²). Puede generar efectos secundarios como ansiedad, aumento de la presión sanguínea, depresión, aumento del ritmo cardíaco, afecciones hepáticas y renales, dolor de cabeza, insomnio, estreñimiento, migraña, gastritis, entre algunos otros", decía un aparte de la alerta sanitaria.

Con esta sanción el Invima vuelve a hacer el mismo llamado que suele reiterarles a los consumidores: "Invitamos a los ciudadanos a siempre verificar en los productos que usa y consume la veracidad del registro sanitario como garantía de seguridad, calidad y confianza en la página web www.invima.gov.co o gratis desde su celular Tigo o Movistar*767#".

Ensayos Clínicos

Investigaciones

Surgen cuestionamientos éticos por las inscripciones en ensayos clínicos cuando crece enormemente el número de estadounidenses sin seguro de salud y con seguros insuficientes (*Ethical concerns arise in clinical trial enrollment as number of uninsured and underinsured Americans skyrockets*)

George Marzouka

Medicalbag, 14 de septiembre de 2018

<https://www.medicalbag.com/ethics/clinical-trial-enrollment-ethical-concerns/article/795766/>

Traducido por Salud y Fármacos

Imagina que eres un hombre de 48 años con esposa y dos hijos, que tienes un trabajo de tiempo completo y te pagan algo más que el salario mínimo. El ingreso total de su familia antes de impuestos está a nivel de la mediana del ingreso en EE UU, aproximadamente US\$59.000 [1]. Para mantener ese ingreso, debe poner a sus hijos en una guardería, lo que le cuesta aproximadamente US\$12.000 al año [2] y el seguro de salud para su familia de 4 son otros US\$12.000 al año [3]. De los US\$35.000 que quedan, US\$10.400 se destinarán a comestibles [4] y aproximadamente US\$13.372 a impuestos (asumiendo una deducción estándar de US\$12.000) [5]. Los restantes US\$11.000 no son suficientes para cubrir la hipoteca, pagos de automóviles, combustible y facturas de servicios públicos. Algo hay que hacer.

Hasta este momento, no has tenido problemas médicos, tu esposa está sana y a tus hijos les está yendo bien; sabes que si necesitaran atención médica, fácilmente calificarían para el Programa de Seguro Médico para Niños (CHIP). Entonces, tomas un riesgo calculado y decides renunciar al seguro de salud el próximo año, con la esperanza de que tus finanzas mejoren al año siguiente.

A mitad de año, comienzas a tener un dolor de espalda inespecífico. Vas a ver a un médico, pagas los servicios de tu bolsillo, y descubren que tienes una enfermedad maligna. Existen buenos tratamientos, pero no puedes pagarlos porque su costo supera con creces tus ahorros y línea de crédito. Te enfrentas a la muerte y estás desesperado por recibir un tratamiento que no puedes costear. Entonces, un día, tu médico dice: "Hay una compañía farmacéutica que está investigando un medicamento para su tipo de cáncer. ¿Le interesaría participar? La compañía pagará el costo de su tratamiento".

En el año 2000, 38,7 millones de residentes en EE UU estaban en condiciones de enfrentar esta situación [6]. Con la aprobación de la Ley del Cuidado de Salud a Precio Asequible (Obamacare o ACA), ese número se redujo a 28,2 millones en 2016, o el 8.8% de la población. Sin embargo, con los recientes ataques políticos contra ACA y la derogación de la obligatoriedad del seguro, el número de estadounidenses sin seguro está aumentando. Para empeorar las cosas, los planes más baratos, a menudo mal entendidos por los consumidores, ofrecen a los pacientes la ilusión de estar asegurados cuando en realidad no tienen suficiente seguro. El número de personas con seguro insuficiente también aumenta a medida que estos planes de segunda categoría se popularizan por ser más baratos [7]. Por lo tanto, no es de extrañar que los pacientes sin seguro a menudo estén dispuestos a participar en ensayos clínicos como estrategia para obtener acceso a la atención médica o a los tratamientos que tanto necesitan.

Aparte del problema ético de tener un sistema de salud que condiciona el acceso a las finanzas, la inscripción de pacientes sin seguro en ensayos clínicos debería detonar preocupación ética entorno a su participación.

Para empezar, hay problemas que no son necesariamente éticos, sino más bien problemas prácticos que surgen cuando los pacientes de bajos ingresos o sin seguro participan en ensayos clínicos. Muchos enfrentan mayores barreras a su inscripción y retención en los ensayos clínicos [7]. Por ejemplo, muchos de estos pacientes no pueden ausentarse del trabajo para asistir a las sesiones de seguimiento; pueden no tener transporte hacia y desde los centros clínicos; y si tienen hijos, es posible que no puedan pagar los servicios de guardería. Los problemas socioeconómicos pueden ocasionar problemas de retención en los ensayos clínicos, a pesar de la disposición de los pacientes sin seguro a participar en ellos.

El siguiente conjunto de problemas surge del problema ético de la explotación, la inclusión deliberada o la exclusión de los participantes en función de si tienen seguro y la selección justa de los participantes en la investigación. Por ejemplo, los pacientes sin seguro que participan en ensayos de investigación tienen menos probabilidades de beneficiarse de los hallazgos de esos ensayos que los pacientes que tienen seguro. Tomemos por ejemplo al paciente que describí anteriormente. Digamos que su enfermedad era la diabetes en lugar del cáncer, y que al participar en el ensayo clínico ayudó a comercializar un nuevo medicamento experimental. Cuando finalice el ensayo, seguirá sin tener seguro y ya no tendrá acceso al medicamento de forma gratuita que le entregaba la compañía farmacéutica que patrocinaba el ensayo. Cuando termine el ensayo, si continúa sin seguro, ¿cómo hará para tener acceso post ensayo al mismo medicamento que ayudó a disponibilizar para todos los que pueden pagarlo? [6].

Inscribir a estos pacientes no asegurados en ensayos clínicos en función de su motivación para acceder a la atención puede considerarse como una forma de explotación. Los investigadores en un estudio de 2003 publicado en Critical Care Medicine argumentan que la explotación consiste en estarse aprovechando claramente de una persona [6]. En los ensayos clínicos, los investigadores pueden aprovechar la situación injusta en la que se encuentran los pacientes sin seguro; sin embargo, puede no haber explotación si los investigadores hacen una oferta justa que sea mutuamente beneficiosa tanto para los participantes en la investigación como para los objetivos del estudio [6]. Los investigadores hacen la distinción entre aprovechar una situación injusta (p. ej., comprar acciones a precios ganga cuando el

mercado de valores se está derrumbando) y aprovecharse injustamente de los individuos [6] (por ejemplo, en el mundo del mercado de valores, estar comprando y vendiendo grandes cantidades de acciones).

Los mismos investigadores del estudio continúan argumentando que la selección justa de los participantes en la investigación debe hacerse independientemente de si están asegurados o no asegurados [6], y ofrecen los siguientes tres criterios para garantizar la selección ética.

Primero, los participantes deben seleccionarse según las necesidades científicas del estudio e independientemente del estado financiero del participante. Además, el estudio debe tratar de minimizar los riesgos para los participantes en el estudio y maximizar los beneficios. Finalmente, los sujetos de investigación deben estar en posición de beneficiarse de los resultados de los estudios en los que participan.

Este último criterio es probablemente el más difícil de alcanzar y nos devuelve a donde empezamos: la preocupación porque nuestro padre de 48 años tenga acceso a la atención y acceso post-ensayo al tratamiento en investigación una vez que sea ampliamente disponible. Cuando este último criterio no se cumple, los investigadores corren el riesgo de explotar a los participantes en los ensayos clínicos que carecen de seguro. Los investigadores argumentan que no es necesario que se garantice a los pacientes sin seguro el acceso post-ensayo a los medicamentos en investigación, siempre que los investigadores dejen claro al inicio del proceso de consentimiento informado que no garantizan que los participantes tengan acceso al tratamiento después de los ensayos [6].

Además, los investigadores argumentan que los investigadores deberían hacer un esfuerzo razonable para ayudar a los pacientes sin seguro a obtener un tratamiento después del ensayo, especialmente cuando no hay acceso a las terapias en investigación cuando este se termina [6]. Algunas compañías farmacéuticas pueden optar por ofrecer acceso post-ensayo a sus medicamentos, pero ciertamente no tienen obligación de hacerlo. Cuando ofrecen acceso como beneficio, algunos argumentan que puede ser una forma de coerción y, por lo tanto, compromete el proceso de consentimiento informado.

Este es un problema que surge de nuestro sistema de atención médica extraordinariamente costoso, poco impresionante e

injusto que deja a los trabajadores estadounidenses desesperados por encontrar un acceso alternativo a la atención. Si bien la participación en la investigación clínica no es una solución a las deficiencias de nuestro sistema de atención médica, parece perjudicial negar la participación de pacientes no asegurados en un ensayo clínico únicamente porque no tienen seguro de salud. Es igualmente injusto incluirlos basándose únicamente en su estado de no asegurados. Los investigadores deben tomar precauciones especiales para ofrecer relaciones prácticas de riesgo / beneficio a los participantes, especialmente cuando el acceso postensayo a intervenciones efectivas no está garantizado, y para garantizar una selección de pacientes justa y equitativa deben eliminar cualquier barrera innecesaria a la participación de cualquier grupo de individuos: racial, étnica, de género o financiera [6].

Hasta que se garantice el acceso universal a la atención médica como un derecho humano que evite la bancarrota económica de un individuo o su familia, los investigadores deben tener en cuenta estas preocupaciones éticas al diseñar futuros ensayos clínicos [6].

Referencias

1. Loudenback T. Middle-class Americans made more money last year than ever before. *Business Insider*. September 12, 2017. www.businessinsider.com/us-census-median-income-2017-9. Accessed September 10, 2018.
2. Care.com Editorial Staff. This is how much child care costs in 2018. *Care.com*. July 17, 2018. www.care.com/c/stories/2423/how-much-does-child-care-cost/. Accessed September 10, 2018.
3. Paavola A. \$28K: The average price a family of 4 will spend on healthcare in 2018. *Becker's Hospital CFO Report*. June 4, 2018. www.beckershospitalreview.com/finance/28k-the-average-price-healthcare-will-cost-a-family-of-4-in-2018.html. Accessed September 10, 2018.
4. Hellmich N. Cost of feeding a family of four: \$146 to \$289 a week. *USA Today*. May 1, 2013. www.usatoday.com/story/news/nation/2013/05/01/grocery-costs-for-family/2104165/. Accessed September 10, 2018.
5. Tax Tables. \$59,000 tax calculation based on 2018. www.taxformcalculator.com/tax/59000.html. Accessed September 10, 2018.
6. Pace C, Miller FG, Danis M. Enrolling the uninsured in clinical trials: an ethical perspective. *Crit Care Med*. 2003;31(3 Suppl):S121-S125.
7. Cho HL, Danis M, Grady C. The ethics of uninsured participants accessing healthcare in biomedical research: a literature review [published online August 2, 2018]. *Clin Trials*. doi:10.1177/1740774518792277

Engaño en los ensayos clínicos y su impacto en el reclutamiento y la adhesión de los participantes al protocolo (*Deception in clinical trials and its impact on recruitment and adherence of study participants*)

Lee PC, Holmes T, Neri E, Kushida CA

Contemporary Clinical Trials 2018;72:146-157

[https://www.contemporaryclinicaltrials.com/article/S1551-7144\(18\)30228-3/fulltext](https://www.contemporaryclinicaltrials.com/article/S1551-7144(18)30228-3/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos

El engaño por parte de los participantes en investigación clínica es frecuente. Se ha demostrado que hasta el 75% de los participantes han ocultado información para evitar ser excluidos de los estudios. Se ha documentado que la adherencia que reportan los participantes es, en gran medida, inexacta. Superar el engaño es un problema crítico, ya que la seguridad de los participantes en el estudio, la integridad de los datos de

investigación y los recursos de investigación están en riesgo. En este artículo de revisión, examinamos el engaño desde la perspectiva de los investigadores que realizan ensayos clínicos; describimos los tipos de engaño (ocultamiento, fabricación, vacaciones de medicamentos y colusión), su prevalencia, los riesgos y factores predictivos del engaño, y proponemos un

enfoque para reducir el impacto del engaño, especialmente sobre la adherencia, en los ensayos clínicos.

1. Introducción

"Todo el mundo miente", dijo el actor Hugh Laurie en su antiguo papel como Dr. Gregory House en la serie de televisión estadounidense ganadora del Premio Emmy: "House" [1]. Esto está lejos de ser ficción en la práctica clínica [2]. El bestseller del New York Times, "Everybody Lies - Big Data, New Data, and What the Internet Can Tell Us About Who We Really Are (Todo el mundo miente- grandes bases de datos, nuevos datos y lo que Internet puede decirnos sobre quiénes realmente somos)", revela el engaño a través de las grandes bases de datos que agregan los motores de búsqueda en línea [3]. Los datos generados por los ensayos clínicos tienen tanta probabilidad como cualquier otro aspecto de nuestras vidas de estar contaminados por mentiras y verdades a medias [4].

1.1. Prevalencia

Las prácticas engañosas son frecuentes [4-8]. Según múltiples estudios [9-14] la tasa de engaño entre los voluntarios sanos varía de 3 a 25%. Devine y sus colegas estudiaron el engaño por parte de participantes de investigación con experiencia, quienes dijeron haber participado en un promedio de 12 estudios en el último año y haber ingresado más de US\$20.000 por su participación en ensayos clínicos [4]. Uno de cada cuatro de los 99 participantes encuestados auto-reportó haber exagerado un síntoma (fabricación) para ingresar a un ensayo. Uno de cada tres participantes pretendió tener un problema de salud, proporcionó información falsa o se autolesionó para calificar para un estudio. El 75% ocultaron información para evitar ser excluidos.

1.2. Los riesgos

1.2.1. Superar el engaño es un tema crítico

1.2.1.1. La integridad de los datos de investigación está en riesgo

El comportamiento engañoso puede invalidar los estudios. Dispositivos de monitoreo electrónico detectaron que múltiples pacientes que participaban en dos ensayos de asma activaron simultáneamente los inhaladores muchas veces [15]. Estas trampas (fabricación) y los problemas generales de adherencia al estudio hicieron que solo se pudieran sacar conclusiones válidas para 6 de los 34 pacientes. En los análisis por intención de tratar, la falta de adherencia no detectada puede llevar a estimaciones sesgadas de los efectos del tratamiento cuando los análisis erróneamente se realizan como si los participantes hubieran recibido el tratamiento [16]. Los efectos rebote (por las respuestas fisiológicas repentinas no contrarrestadas a las acciones del fármaco no administrado) y los efectos recurrentes de primera dosis por haber dejado de tomar los medicamentos pueden alterar la eficacia y los efectos secundarios del nuevo fármaco [17]. La adherencia de bata blanca puede generar paradojas terapéuticas, por ejemplo, la progresión del glaucoma a pesar de tener una presión intraocular normal en la clínica [18].

1.2.1.2. La seguridad de los participantes del estudio está en riesgo

Se han informado muertes por engaño en ensayos clínicos. Una participante en un ensayo ocultó su historial médico de bulimia en un estudio clínico en que la interacción entre la hipopotasemia provocada por la bulimia y el fármaco del estudio, el litio, ocasionó su muerte [19]. Los participantes en ensayos clínicos

que son abusadores crónicos de sustancias pueden experimentar síntomas graves de abstinencia, por ejemplo, delirium tremens, que podría poner en peligro su vida o confundir el perfil de efectos secundarios del fármaco en estudio. Si los participantes no informan haberse saltado dosis, se detectan falsos positivos en la carga viral pero también pueden contribuir a la aparición de organismos resistentes a los medicamentos [20]. El engaño en la adherencia al fármaco, por ejemplo, el deshacerse de frascos o pastillas, podría subestimar la eficacia y los efectos secundarios de un fármaco o sobrestimar su dosis mínimamente efectiva [21].

1.2.1.3. Los recursos de investigación están en riesgo

Las compañías farmacéuticas y biológicas dedican aproximadamente 23 millones de horas cada año a mantener los archivos de datos que utilizarán en las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos [22]. En el caso de un medicamento nuevo, desde que se inician los estudios hasta que la FDA autoriza su utilización se requieren en promedio de 12 años, y de 3 a 5 años para un dispositivo nuevo [23]. La creencia generalizada de que los ensayos más grandes aportan resultados más precisos puede no ser cierta, ya que se ha demostrado que en dichos estudios hay mayor falta de adherencia a la medicación [24]. Estos costos ocultos por engaño han sido poco explorados.

Con esta revisión de la literatura existente, esperamos informar a la comunidad de investigación sobre la magnitud del engaño por parte de los participantes en investigación clínica, aumentando así la conciencia y los esfuerzos colaborativos para detener su crecimiento.

2. Métodos

2.1. Definiciones clave

"Engaño" se define como el acto de hacer que alguien acepte como verdadero o válido lo que es falso o no válido [25]. El engaño se puede clasificar en las siguientes categorías: la ocultación, que se define como la no divulgación intencional [25]. La información que intencionalmente no se comparte, como la no revelación por parte del participante del uso de tabaco, el uso indebido de drogas ilícitas, el consumo de alcohol, la presencia de afecciones médicas preexistentes y la inscripción simultánea en otros ensayos clínicos son ejemplos de ocultación [4,8]. La fabricación se define como el acto de inventar para lograr el engaño [25]. Los ejemplos de fabricación incluyen la exageración de los síntomas por parte de los participantes, la falsificación del estado de salud actual y la notificación excesiva de adherencia. La colusión se define como el intercambio de información privilegiada relacionada con el reclutamiento con otros compañeros participantes para obtener admisión en el estudio [26] y el compartir los medicamentos del estudio [27]. Participantes han utilizado estos tipos de engaño para asegurar su inscripción o permanencia en ensayos clínicos [4]; este comportamiento engañoso por parte de los participantes puede producir sesgos y resultados del estudio no interpretables.

El incumplimiento de un protocolo de investigación representa una violación del contrato y una violación de la confianza entre el investigador y el participante, que produce resultados de investigación engañosos o erróneos, y puede provocar daños cuando se traduce a la práctica clínica. Exagerar la adherencia se puede considerar como una expresión de culpabilidad por comportamiento no adherente. Las vacaciones de medicamentos

(es decir, períodos de omisión de dosis consecutivas de medicamentos), excluyendo períodos de uso reducido o sin uso por consejo del médico, pueden interpretarse como una forma intencional de no cumplimiento.

Realizamos una revisión de la literatura de todos los estudios publicados en inglés en MEDLINE, Cochrane library y SCOPUS desde el inicio hasta el 10 de diciembre de 2017 utilizando una combinación de los siguientes términos de búsqueda: ("engaño", "decepción", "sujetos de investigación profesionales", "Inscripción simultánea", "inscripción conjunta", "incentivos indebidos", "sujetos subversivos", "voluntarios veteranos", "participación repetida", "inhaladores desechados", "nebulizadores desechados", "píldoras desechadas", "adherencia de bata blanca", "Autoinforme y CPAP", "vacaciones de medicamentos" y "fumar y engañar"). Las referencias relevantes que aparecieron en los manuscritos seleccionados fueron identificadas y también se incluyeron en esta revisión.

No se incluyeron los estudios sobre la no adherencia (excepto por vacaciones de medicamentos) y aquellos sin una prueba objetiva para corroborar el relato del participante o para demostrar engaño. Dado que estamos considerando el engaño desde la perspectiva de los investigadores, excluimos los estudios controlados con placebo y procedimientos simulados que los investigadores asignan a los brazos control de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria [28]. La razón es que ocultar información a los participantes del estudio es esencial para la realización de estos ensayos, y el uso de placebos / procedimientos simulados se diseña y ejecuta bajo la supervisión estricta de los comités de ética de investigación que monitorean el cumplimiento de los principios éticos, la seguridad de los participantes y la efectividad de los ensayos clínicos.

3. Resultados

Se seleccionaron noventa estudios (n = 90), incluyendo dos estudios de casos, una serie de casos, dos cartas al editor, un metanálisis, 22 encuestas y 62 ensayos clínicos (Fig. 1 en el documento original). En estos, identificamos 103 casos de engaño. La forma más común de engaño reportado fue la ocultación (n = 42), seguida por la fabricación (n = 34), las vacaciones de medicamentos (n = 24) y la colusión (n = 3).

3.1. Ocultación

En 42 estudios se documentó ocultación de información (Cuadro 1 en el documento original que no reproducimos). La ocultación en estos estudios incluyó la coinscripción; no divulgación de datos de la historia clínica / consumo de medicamentos, uso de tabaco, alcohol y antecedentes de abuso de sustancias; y la adherencia de bata blanca.

En términos de coinscripción, se encontró que un tercio de los 398 participantes (33%) en un ensayo de prevención del VIH se inscribieron en un estudio similar en un lugar de investigación adyacente [29]. Los sistemas de seguimiento de ensayos clínicos detectaron una tasa de inscripción conjunta de aproximadamente uno de cada cinco (20%) participantes sanos en estudios de fármacos de fase I [11], y se encontró que el 3% de los participantes en estudios del sistema nervioso central se habían inscrito en más de un ensayo [30]. Datos no publicados de patrocinadores de ensayos clínicos, indican que más del 5% de

los participantes cribados estaban inscritos en más de un protocolo [26].

En el caso de ocultar información del historial médico / consumo de medicación, se observó que aproximadamente uno de cada cinco participantes (20%) en ensayos con antirretrovirales (ARV) ocultaron su exposición reciente a ARV para evitar su descalificación [31]. En dos encuestas a participantes en investigación que habían participado en ≥ 2 estudios, Devine y sus colegas encontraron que $\geq 50\%$ de los participantes ocultaron intencionalmente información de sus historias médicas y sociales para asegurar que calificaban para el estudio [4,8]. El ocultar información de las historias médicas / de medicamentos también ha tenido consecuencias graves y, en ocasiones, fatales para los participantes en investigación [19,32,33].

En las encuestas a la población general, menos del 5% de la población oculta que ha fumado [34-38]. Sin embargo, una de las formas más frecuentes de engaño entre los participantes en ensayos es la ocultar la condición de fumador; en ensayos clínicos con varios grupos de pacientes (quirúrgicos, cardíacos, para dejar de fumar, asma y voluntarios sanos), la prevalencia de la ocultación del hábito de fumar osciló de 2 a 24% [9, 39-44]. Aproximadamente 3 de cada 4 (75%) mujeres embarazadas ocultaron su historial de tabaquismo, y las mujeres embarazadas tuvieron el doble de probabilidades de ocultar su historial de tabaquismo en comparación con las mujeres no embarazadas [45]. Casi el 50% de los pacientes con cáncer y el 10% de los miembros de su familia ocultaron el historial de tabaquismo a sus proveedores de atención médica [46]. Al seleccionar a 103 voluntarios sanos, Risch y sus colegas encontraron que el 20% ocultaba el abuso de sustancias y aproximadamente el 5% ocultaba su historial psiquiátrico [14]. En una encuesta de 440 voluntarios sanos, la mitad de los cuales participó en > 1 ensayo al año, el 3% falsificaría sus respuestas y el 11% ocultaría su consumo de tabaco y alcohol para garantizar su elegibilidad para participar en el ensayo [13].

En referencia a la adherencia de bata blanca, se observó un aumento de alrededor del 10% en la tasa de adherencia en pacientes con epilepsia, glaucoma y VIH [47-50]. Gillespie y sus colegas estudiaron la adherencia a la mesalazina en 58 participantes con colitis ulcerosa no activa y observaron un aumento del 43% en la adherencia alrededor de los tiempos de visita clínica en comparación con cuando no tenían que visitar a los clínicos [51].

3.2. Fabricación

Treinta y tres estudios informaron sobre la fabricación de información (Cuadro 2 en el documento original que no reproducimos). En estos estudios, la fabricación incluyó el deshacerse de frascos y píldoras, la exageración de los síntomas por parte de los participantes, la falsificación del estado de salud actual y la notificación de adherencia excesiva.

Hubo siete estudios de desecho de frascos y 5 estudios de desecho de pastillas; el desecho de frascos y de píldoras se refiere a la activación deliberada de los nebulizadores y el descarte de píldoras no consumidas, respectivamente, con el objetivo de falsificar el nivel de adherencia. El Lung Health Study (LHS) fue un ensayo controlado aleatorio multicéntrico destinado a evaluar los efectos del abandono del hábito de fumar

y el uso de broncodilatador inhalado sobre la función pulmonar en más de 5.000 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [59]. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a grupos de intervención especial (SI) o atención habitual (CU). El grupo SI realizó un programa para dejar de fumar y cuatro visitas mensuales de seguimiento con un educador. El grupo CU fue monitoreado anualmente. En este estudio, el desecho del frasco se definió como > 100 activaciones del nebulizador en un período de 3 horas, el día antes de una visita de seguimiento.

Cuatro subestudios de LHS examinaron los patrones de adherencia en estos pacientes. Se utilizó un nebulizador cronológico (NC), el estándar de oro para determinar la adherencia al uso del inhalador, que consiste en dispositivo que genera un registro electrónico y se integra en un inhalador de dosis medida (MDI). Puede registrar las veces que se activa y la fecha y hora de las activaciones. Las otras dos medidas de adherencia fueron la autoinformación y el peso del recipiente (CW). El primer subestudio (n = 70) en los participantes SI reveló que, al cuarto mes de seguimiento, el 14% de los participantes había desechado al menos un bote, según lo registrado por el NC [60]. Si la medición de la adherencia se hubiera basado solo en CW, se habría considerado que el 90% de estos participantes tenía una adherencia satisfactoria. En el segundo subestudio (n = 197), el 18% de los participantes (n = 85) que desconocían la presencia de NC desecharon nebulizadores [59]. En cambio, entre los que conocían la presencia de NC, ninguno se deshizo de ningún frasco (n = 112). El tercer subestudio (n = 231) reveló al cabo de un año, <1% de los participantes informados (n = 135) había desechado un frasco en comparación con el 30% de los no informados (n = 101) [61]. En el último subestudio (n = 3925), a los 2 años, el autoinforme sobreestimó el peso del frasco (CW) en un 30%, y el 10% de los participantes había registrado un CW que indicaba una adherencia > 110% (exceso de cumplimiento) [62]. Los excesivamente adherentes también fueron más propensos a ocultar su estado de fumador. El fenómeno del "desecho de frascos" también se observó en asmáticos y participantes pediátricos [15,63,64].

Se sospecha que el participante ha desechado píldoras cuando la adherencia calculada haciendo un recuento de píldoras supera la de los sistemas de monitoreo de eventos de medicamentos (MEMS). Esto se ha observado en ensayos clínicos de epilepsia, hipertensión y otros problemas crónicos de salud [21, 65, 66]. La prevalencia del deshacerse de píldoras entre los participantes en los ensayos de VIH varió de 17 a 35% [67,68].

En dos encuestas, Devine y sus colegas encontraron que hasta el 30% de los participantes experimentados fabricaron sus síntomas para calificar para los estudios [4,8].

El exceso de adherencia se informa en 21 estudios. En tres estudios de pacientes con asma se demostró que la discordancia entre la adherencia autoinformada (SR) y los datos de los nebulizadores cronológicos (NC) llegaba a ser del 90% [69-71]. Los pacientes con glaucoma sobreenformaron su adherencia a las gotas oculares en un 11% y en un 28-34% en los cuestionarios y autoinformes respectivamente [48,49,72]. Sus proveedores sobreestimaron su adherencia en un 23% [48]. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño (OSA) sobreenformaron sistemáticamente el uso de dispositivos de presión positiva en las

vías aéreas en aproximadamente una hora [73-79]. En una encuesta, el 31% de los participantes en un ensayo de VIH admitió exagerar la adherencia a la medicación [67] y la prevalencia de no adherencia medida por MEMS fue un 35% más alta que la autoinformada [80]. En un metanálisis de 11 estudios, Shi y sus colegas informaron que los cuestionarios autoinformados sobreestimaron la adherencia en un 12% en comparación con MEMS [81].

3.3. Vacaciones de medicamentos

Las "vacaciones de medicamentos" (DH) son el sello distintivo de la no adherencia intencional (Cuadro 3 en el documento original que no reproducimos). Más del 40% de los 4783 pacientes que participaron en 21 estudios clínicos de fase IV sobre el uso de antihipertensivos, se tomaron vacaciones de medicamentos una o más veces en un año [87]. En otro estudio de uso de antihipertensivos, se encontró que 28% de los pacientes que usaban un solo fármaco dejaron de tomar el medicamento ≥ 4 días, y estas proporciones aumentaron a 47% entre los que tomaban 2 fármacos y fueron del 21% si tomaban tres [88]. Casi el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se tomaron una vacación de medicamentos > 2 días en los primeros tres meses [89]. Más del 33% de los pacientes que tomaban antidepresivos dejaron de tomar medicamentos ≥ 4 días [90,91]. Wessels y sus colegas encontraron que estas vacaciones de medicamentos duraron un promedio de siete días por paciente [91]. En tres estudios separados en pacientes con glaucoma que utilizan un monitor electrónico para medir si se dispensaban las gotas oculares se observaron vacaciones de medicamentos ≥ 8 días en el 11%, > 6 días en el 14% y ≥ 1 días en el 25% o [48,72,92]. Las vacaciones de medicamentos están fuertemente asociadas a la resistencia farmacológica y el fracaso virológico en pacientes con VIH [20].

A pesar del monitoreo intensivo, más de una cuarta parte de los participantes en ensayos de VIH, auto-reportaron vacaciones de medicamentos repetidas con una duración promedio > 3 semanas [20,93]. En el gran estudio suizo de cohorte de VIH, el 6% de los participantes autoinformaron haber dejado de tomar de medicamentos ≥ 24 h el mes anterior [94]. El análisis de MEMS reveló una mediana de una vacación de medicamentos antirretrovirales cada 3-4 meses en pacientes con VIH [80,95]. Entre los pacientes con cáncer de mama que tomaban tamoxifeno por vía oral se detectaron vacaciones de medicamentos de hasta 14 días, pero esto seguía siendo poco frecuente [82]. Mas del 70% de los pacientes que tomaron suplementos de calcio y vitamina D para la osteoporosis se tomaron vacaciones ≥ 3 días [86,96]. El 10% de los pacientes con trasplantes de hígado informaron haberse tomado una vacación de inmunosupresores > 3 días en un período de 6 meses [97]. Los registros de MEMS revelaron que hasta un tercio de los pacientes con trasplante renal y hepático se tomaron vacaciones de medicamentos ≥ 48 h o ≥ 3 dosis consecutivas [98,99].

3.4. Colusión

Se observó colusión en tres estudios [4,67,104] (Cuadro 4 en el documento original, no lo reproducimos). En un gran ensayo de profilaxis previa a la exposición (PrEP), en parejas serodiscordantes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se encontró que la incidencia de compartir la medicación (haciendo pruebas para detectar el medicamento) era <0,01% [104]. Las entrevistas a 224 participantes en otro ensayo de VIH

PrEP revelaron una prevalencia de 4 a 18% de medicamentos compartidos y 1 a 9% de venta o comercialización de medicamentos [67]. Entre el 36 a 40% de los participantes experimentados admitieron en una encuesta que habían compartido o recibido información de otros para lograr su admisión en ensayos clínicos [4].

4. Discusión

Nuestra revisión sistemática tiene varias limitaciones, incluyendo la escasez de datos; pocos estudios han investigado el engaño por parte de participantes en la investigación [4, 8, 10, 13], y un número todavía menor han analizado el engaño como objetivo principal. La mayoría de las prácticas engañosas destacadas en nuestra revisión se detectaron de forma incidental. Creemos que nuestros hallazgos representan la punta del iceberg de la prevalencia de engaño en los ensayos clínicos. Devine y sus colegas informaron que hasta el 75% de los participantes experimentados autoinformaron actos de ocultación y fabricación para evitar su exclusión de los estudios [4, 8]. No hubo incentivo para que los participantes en esta encuesta mintieran. Por lo tanto, es probable que represente la verdadera línea de base de la prevalencia del engaño entre los participantes experimentados. Esto no es inesperado ya que los participantes en la encuesta de Devine fueron anónimos y no tenían ser descubiertos. Fogel y sus colegas hallaron que 48 participantes (23,0%) en el subestudio de la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN052) ocultaron haber recibido tratamiento previo con antirretrovirales, pero este estudio solo evaluó a 209 (11,9%) de los 1763 participantes en el estudio principal [27]. En solo 18 semanas, el programa clínico RSVP detectó que en 27 ensayos de fase 1 con medicamentos, que se realizaban en cinco de siete centros de investigación del sur de la Florida, había una tasa de inscripción en más de un ensayo del 22% (453/2081) [11]. Estas estimaciones podrían ser más altas si se seleccionaran más sitios o participantes durante un periodo más largo de tiempo. Como solo se incluyen los estudios que expresaron explícitamente la presencia engaño, inevitablemente, es probable que existan más estudios sobre ocultación, fabricación, colusión y vacaciones de medicamentos que podríamos no haber identificado en nuestra búsqueda bibliográfica.

4.1. Predictores del engaño en los ensayos clínicos

Devine y sus colegas encontraron que los participantes que tienden a engañar eran mayores, más probablemente varones, tenían mayor interés en la remuneración financiera, participaban en más estudios y tenían mayores ingresos por participar en ensayos [4,8]. En otra encuesta, un pago monetario más alto también se asoció con una mayor ocultación de actividades restringidas entre voluntarios sanos [10].

Se observó una mayor ocultación del consumo de tabaco entre los participantes no blancos, mayores, embarazadas, de menor nivel educativo, alto nivel de estigma relacionado con ser fumador, que tenían prohibido fumar en el hogar, no habían revelado el uso reciente de drogas ilícitas, los ex fumadores, los que habían intentado dejar de fumar, o recibían beneficios por parte de las aseguradoras por no fumar [39,45, 53-55]. Es más probable que los fumadores se declaren a sí mismos como exfumadores a que digan que nunca han fumado [42]. El cumplimiento de bata blanca se puede predecir por la mala adherencia [49] y por intervalos más largos entre seguimientos [65].

La fabricación de información o informar adherencia excesiva fue más frecuente entre los asmáticos con más sintomatología de pánico y miedo [69]. Los "fenómenos de deshacerse de frascos o pastillas" fueron más prevalentes entre los que tenían una adherencia más baja [61], aquellos que no recibieron comentarios sobre su adherencia [59] y aquellos con intervalos más prolongados entre visitas [21]. Los "que se deshacen de medicamentos" no difirieron de los "que no se deshacen de medicamentos" en las variables demográficas, antropomórficas, de tabaquismo y fisiológicas [61].

Las vacaciones de medicamentos fueron más probables entre los participantes con menor apoyo social, con actitudes negativas hacia los medicamentos, del sexo masculino y con antecedentes de abuso de drogas [90,97].

4.2. Identificando y minimizando el engaño en los ensayos clínicos

La coinscripción se puede detectar y prevenir mediante registros nacionales o regionales centralizados. La base de datos CTS, un registro de participantes en ensayos del sistema nervioso central en nueve sitios en California detectó 3,45% de pacietnes duplicados entre más de mil participantes cribados durante 9 meses [30]. En 18 semanas, el Programa de verificación de sujetos de investigación clínica (Clinical RSVP) detectó que 22% de personas que se inscribieron en ensayos clínicos de fase 1 en cinco centros de investigación del sur de la Florida estaban inscritas en más de un estudio [11]. Se implementó un sistema biométrico basado en la web para la prevención de la co-inscripción en 26 sitios de investigación clínica en Sudáfrica [105]. Dichos sistemas de rastreo también pueden ser útiles para rastrear el uso de tabaco o alcohol, historiales médicos, etc.

El estado de fumador puede probarse bioquímicamente utilizando suero, orina o metabolitos de nicotina exhalados; sin embargo, dichos análisis podrían verse influenciados por la abstinencia transitoria, la contaminación ambiental, los errores de medición y los medicamentos que aumentan su eliminación [106]. El "método falso de canalización" [107], donde se informa de antemano a los participantes de que la precisión de sus respuestas podría verificarse mediante una prueba, es una práctica potencialmente controvertida. Cualquier uso del engaño por parte de los investigadores cuestiona los principios éticos de la investigación clínica y compromete la confianza entre los investigadores y los participantes. Por lo tanto, a menos que realmente se aplique una prueba válida, el que sea "falso" lo convierte en un "método inapropiado" [107], y su la aplicación no puede ser aprobada.

La ocultación intencional de información sobre los procedimientos de monitoreo de la adherencia que se podrían aplicar a los participantes viola claramente el principio del consentimiento informado. La revelación del verdadero propósito de los dispositivos de monitoreo puede someter a los participantes al "efecto Hawthorne" [83]. El efecto Hawthorne se refiere a la modificación de la conducta de los participantes cuando saben que están siendo estudiados [108]. Cuando la adherencia se midió a sabiendas del paciente utilizando MEMS en un estudio de pacientes con VIH (n = 49), el 60% permaneció neutral, mientras que el 14% informó un efecto negativo sobre la adherencia y el 26% informó un efecto positivo [80]. Se informó

que la incidencia de deshacerse de recipientes fue del 30% cuando los participantes no sabían que se utilizaba un nebulizador cronológico en comparación con 0% en el grupo informado [61]. Zeller y sus colegas informaron que entre los pacientes que toman medicamentos cardiovasculares, aquellos que sabían que MEMS controlaba su adherencia eran más adherentes [83]. Aunque tradicionalmente se considera un factor de confusión en la adherencia en los ensayos clínicos, el efecto Hawthorne podría utilizarse como estrategia para mejorar la adherencia, y sus efectos durarían hasta 6 meses [109,110].

Los cuestionarios de autoreporte y el autoreporte son subjetivos y a menudo se confunden con el sesgo de recuerdo, el sesgo de deseo social y el sesgo de respuesta [81]. Los recuentos de píldoras consumen muchos recursos y no son válidos si los participantes se deshacen de píldoras, las almacenan mal, las dividen o las comparten [21,65]. La prueba del nivel del fármaco en suero es costosa y está limitada por la disponibilidad de las pruebas para detectarlo, la aversión de los pacientes a la venopunción y su utilidad en el caso de fármacos con vidas medias prolongadas [21,65]. Los frascos electrónicos de medicamentos (EMP) son dispositivos de seguimiento conectados a dispensadores de medicamentos, es decir, de pastillas, gotas para los ojos, crema tópica o agentes inhalados [111]. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen las tapas MEMS (MEMS®; WestRock Switzerland) y el modelo MDI Chronolog MC-311 (Medtrac Technologies, Lakewood, Colorado). Además de controlar la adherencia a la medicación, estos dispositivos también pueden proporcionar el momento en que se abren para determinar la adherencia al régimen de dosificación [112,113]. Sin embargo, en el pasado, estos dispositivos eran caros, voluminosos, pueden afectar la coordinación durante la administración y eran propensos a fallar [69]. Además, la activación de dichos dispositivos solo quiere decir que se ha abierto el recipiente, no indican si se ha ingerido o administrado la medicación [98]. El uso de inteligencia artificial para monitorear la ingesta de medicamentos en tiempo real a través de teléfonos inteligentes puede superar esta limitación [114]. Los intervalos cercanos de monitoreo y la mejora de la relación entre los investigadores y los participantes pueden ayudar a reducir la ocultación [43].

Devine y sus colegas idearon el puntaje de engaño utilizando la suma de como los participantes calificaban la importancia de una serie de preguntas relacionadas con el engaño [4]. Los "engañadores" tuvieron una puntuación ≥ 1 . Los pagos por participación en la investigación y la experiencia, la edad y los riesgos para la salud se correlacionaron significativamente con la puntuación sobre la propensión al engaño [4]. Un posible modelo de predicción podría incluir estas variables, junto con datos demográficos, el nivel de apoyo social y el historial de consumo de tabaco y drogas ilícitas.

Sin embargo, simplemente identificar el engaño es análogo a la práctica clínica que cataloga los síntomas de los pacientes. Una comunidad de investigación médica comprometida podría tratar de comprender las causas profundas de las desviaciones clandestinas de los participantes de los protocolos de ensayos clínicos. Las posibles causas incluyen efectos adversos graves a los medicamentos o dispositivos del estudio, procedimientos o cronogramas de dosificación poco prácticos o poco claros, titulación o calibración insuficientes del dispositivo en estudio

para el participante individual, y educación insuficiente sobre los riesgos de desviación de la dosis prescrita. No todos los comportamientos engañosos pueden evitarse, pero tal vez se pueden realizar incursiones importantes a través de investigadores que diseñen y realicen estudios que aborden activamente las causas de los comportamientos engañosos [115]. Dado que siempre puede permanecer algún nivel de engaño, los investigadores deben complementar los procedimientos para mitigar el engaño con técnicas estadísticas exploratorias, como los modelos de mezcla finita.

La adherencia observada es un resultado compuesto de la adherencia verdadera y ninguno o cierto grado de informe engañoso. Los grados de engaño podrían, por lo tanto, causar cambios en la distribución de los valores de adherencia medidos (p. ej., exceso de reportes pueden elevar las puntuaciones). En teoría, los modelos de mezcla finita pueden tener utilidad cuando se toma una muestra de los participantes de conjuntos de poblaciones que difieren en los grados de engaño. La resolución de subpoblaciones, incluso cuando las distribuciones se superponen mucho, puede mejorar con medidas más precisas de adherencia (por ejemplo, proporción en lugar de escala ordinal) y tamaños de muestra más grandes. Dicho esto, el modelado de mezcla finita es un remedio parcial. Puede estimar qué subpoblaciones están presentes y a qué subpoblación pertenece cada participante. En última instancia, sin embargo, la forma de interpretar esas subpoblaciones, incluso las que pueden tener más probabilidad de adoptar conductas engañosas, queda en última instancia a criterio de los investigadores.

Los modelos predictivos de adherencia deben ser entrenados, validados y probados en conjuntos de datos de ensayos clínicos donde se minimizan las oportunidades para informar engañosamente sobre la adherencia [116]. Los estudios que están diseñados específicamente para este propósito requieren una inversión adicional en: (a) técnicas de monitoreo de adherencia que minimicen las oportunidades de manipulación engañosa por parte de los participantes en el estudio, y (b) más de una técnica de monitoreo de adherencia (por ejemplo, MEMS y concentraciones plasmáticas) para que el acuerdo estadístico se puede cuantificar, por ejemplo a través de una correlación intraclase. Un mal acuerdo estadístico podría indicar que el estudio está comprometido. En conclusión, el engaño es un factor conocido en los ensayos clínicos, y los investigadores deben hacer un esfuerzo concertado para identificar y minimizar el engaño; nuevas técnicas estadísticas pueden ayudar a los investigadores en este proceso.

Referencias

1. H. Laurie, D. Shore, L. Edelstein, Epps O. House MDDiscs 1–6. Discs 1–6. [Millers Point, N.S.W.]: Universal Pictures (Australasia) [distributor] (2005)
2. J.J. Palmieri, T.A. Stern Lies in the Doctor-Patient Relationship. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.*, 11 (4) (2009), pp. 163-168
3. S. Stephens-Davidowitz. *Everybody Lies: Big Data, New Data, and What the Internet can Tell us about Who we Really Are.* [United States]: HarperLuxe (2017)
4. E.G. Devine, M.E. Waters, M. Putnam, C. Surprise, K. O'Malley, C. Richambault, *et al.* Concealment and fabrication by experienced research subjects *Clin. Trials* (London, England), 10 (6) (2013), pp. 935-948
5. R. Dresser. Subversive subjects: rule-breaking and deception in clinical trials. *J. Law Med. Ethics.*, 41 (4) (2013), pp. 829-840

6. D.B. Resnik, D.J. McCann. Deception by research participants. *N. Engl. J. Med.*, 373 (13) (2015), pp. 1192-1193
7. N.W. Dickert. Concealment and fabrication: the hidden price of payment for research participation? *Clin. Trials* (London, England), 10 (6) (2013), pp. 840-841
8. E.G. Devine, C.M. Knapp, O. Sarid-Segal, S.M. O'Keefe, C. Wardell, M. Baskett, *et al.* Payment expectations for research participation among subjects who tell the truth, subjects who conceal information, and subjects who fabricate information *Contemp. Clin. Trials.*, 41 (2015), pp. 55-61
9. G. Apseloff, H.M. Ashton, H. Friedman, N. Gerber. The importance of measuring cotinine levels to identify smokers in clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56 (4) (1994), pp. 460-462
10. J.P. Bentley, P.G. Thacker. The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process. *J. Med. Ethics*, 30 (3) (2004), pp. 293-298
11. D. Boyar, N.M. Goldfarb. Preventing overlapping enrollment in clinical studies. *J. Clin. Res. Best Pract.*, 6 (4) (2010), pp. 1-4
12. H.B. Edelblute, J.A. Fisher. Using "clinical trial diaries" to track patterns of participation for serial healthy volunteers in US phase I studies *J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics.*, 10 (1) (2015), pp. 65-75
13. R. Hermann, D. Heger-Mahn, M. Mahler, M. Seibert-Grafe, C. Klipping, K. Breithaupt-Grögler, *et al.* Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective a survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 53 (3-4) (1997), pp. 207-214
14. S.C. Risch, R.R. Lewine, R.D. Jewart, M.B. Eccard, J.S. McDaniel, E.D. Risby Ensuring the Normalcy of "Normal" Volunteers (1990)
15. H. Mawhinney, S. Spector, R. Kinsman, S. Siegel, G. Rachelefsky, R. Katz, *et al.* Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator, antiasthma medications. *Ann. Allergy.*, 66 (4) (1991), pp. 294-299
16. T.H. Holmes, D.M. Zulman, C.A. Kushida. Adjustment for variable adherence under hierarchical structure: instrumental variable modeling through compound residual inclusion *Med. Care*, 55 (12) (2017) e120-e30
17. J. Urquhart. The electronic medication event monitor. Lessons for pharmacotherapy. *Clin. Pharmacokinet.*, 32 (5) (1997), pp. 345-356
18. A.R. Feinstein. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch. Intern. Med.*, 150 (7) (1990), pp. 1377-1378
19. G.B. Kolata. The death of a research subject. *Hast. Cent. Rep.*, 10 (4) (1980), pp. 5-6
20. J.J. Parienti, V. Massari, D. Descamps, A. Vabret, E. Bouvet, B. La rouze, *et al.* Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 38 (9) (2004), pp. 1311-1316
21. P. Rudd, R.L. Byyny, V. Zachary, M.E. Loverde, C. Titus, W.D. M itchell, *et al.* The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46 (2) (1989), pp. 169-176
22. R. Alexander Gaffney 23 Million Hours Spent Each Year Complying With Clinical Trials Requirements, FDA Estimates [Available from: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/03/02/21596/23-Million-Hours-Spent-Each-Year-Complying-With-Clinical-Trial-Requirements-FDA-Estimates/> (2015)
23. G.A. Van Norman. Drugs, devices, and the FDA: part 1: an overview of approval processes for drugs. *JACC*, 1 (3) (2016), pp. 170-179
24. D.J. McCann, N.M. Petry, A. Bresell, E. Isacson, E. Wilson, R.C. Alexander. Medication nonadherence, "professional subjects," and apparent placebo responders: overlapping challenges for medications development. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 35 (5) (2015), pp. 566-573
25. L. Ohio, N. Information Merriam Webster online (1996)
26. T.M. Shiovitz, M.E. Zarrow, A.M. Shiovitz, A.M. Bystritsky. Failure rate and "professional subjects" in clinical trials of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 72 (9) (2011), p. 1284 (author reply -5)
27. J.M. Fogel, L. Wang, T.L. Parsons, S.S. Ou, E. Piwowar-Manning, Y. Chen, *et al.* Undisclosed antiretroviral drug use in a multinational clinical trial (HIV Prevention Trials Network 052) *J. Infect. Dis.*, 208 (10) (2013), pp. 1624-1628
28. F.G. Miller, D. Wendler, L.C. Swartzman. Deception in Research on the Placebo effect. *PLoS Med.*, 2 (9) (2005), Article e262
29. Q.A. Karim, A.B. Kharsany, K. Naidoo, N. Yende, T. Gengiah, Z. Omar, *et al.* Co-enrollment in multiple HIV prevention trials - experiences from the CAPRISA 004 Tenofovir gel trial. *Contemp. Clin. Trials*, 32 (3) (2011), pp. 333-338
30. T.M. Shiovitz, C.S. Wilcox, L. Gevorgyan, A. Shawkat. CNS sites cooperate to detect duplicate subjects with a clinical trial subject registry. *Innov. Clin. Neurosci.*, 10 (2) (2013), pp. 17-21
31. E.M. Kahle, A. Kashuba, J.M. Baeten, K.H. Fife, C. Celum, A. Muj ugira, *et al.* Unreported antiretroviral use by HIV-1-infected participants enrolling in a prospective research study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 65 (2) (2014), pp. e90-e94 1999
32. G. Apseloff, J.K. Swayne, N. Gerber. Medical histories may be unreliable in screening volunteers for clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 60 (3) (1996), pp. 353-356
33. A Darragh, R. Lambe, M. Kenny, I. Brick. Sudden death of a volunteer. *Lancet*, 325 (8420) (1985), pp. 93-94
34. R.S. Caraballo, G.A. Giovino, T.F. Pechacek, P.D. Mowery. Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 *Am. J. Epidemiol.*, 153 (8) (2001), pp. 807-814
35. L.M. Klesges, R.C. Klesges, J.A. Cigrang. Discrepancies between self-reported smoking and carboxyhemoglobin: an analysis of the second national health and nutrition survey. *Am. J. Public Health*, 82 (7) (1992), pp. 1026-1029
36. M. Woodward, H. Tunstall-Pedoe. An iterative technique for identifying smoking deceivers with application to the Scottish Heart Health Study. *Prev. Med.*, 21 (1) (1992), pp. 88-97
37. D.S. Yeager, J.A. Krosnick. The validity of self-reported nicotine product use in the 2001-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Med. Care*, 48 (12) (2010), pp. 1128-1132
38. Robertson, P. Burge, B. Cockrill. A study of serum thiocyanate concentrations in office workers as a means of validating smoking histories and assessing passive exposure to cigarette smoke. *Br. J. Ind. Med.*, 44 (5) (1987), pp. 351-354
39. D. Coon, S. Tuffaha, J. Christensen, S.C. Bonawitz. Plastic surgery and smoking: a prospective analysis of incidence, compliance, and complications. *Plast. Reconstr. Surg.*, 131 (2) (2013), pp. 385-391
40. N. Ebner, G. Foldes, T. Szabo, M. Tacke, S. Fulster, A. Sandek, *et al.* Assessment of serum cotinine in patients with chronic heart failure: self-reported versus objective smoking behavior. *Clin. Res. Cardiol.*, 102 (2) (2013), pp. 95-101
41. M.E. Martinez, M. Reid, R. Jiang, J. Einspahr, D.S. Alberts. Accuracy of self-reported smoking status among participants in a chemoprevention trial. *Prev. Med.*, 38 (4) (2004), pp. 492-497.
42. J.P. Pell, S.J. Haw, S.M. Cobbe, D.E. Newby, A.C. Pell, K.G. Oldr oyd, *et al.* Validity of self-reported smoking status: Comparison of patients admitted to hospital with acute coronary syndrome and the general population. *Nicotine Tob. Res.*, 10 (5) (2008), pp. 861-866
43. G. Ronan, P. Ruane, I. Graham, N. Hickey, R. Mulcahy. The reliability of smoking history amongst survivors of myocardial infarction. *Addiction*, 76 (4) (1981), pp. 425-428
44. E.N. Squire Jr., K. Huss, R. Huss. Where there's smoke there are liars. *JAMA*, 266 (19) (1991), p. 2702
45. P.M. Dietz, D. Homa, L.J. England, K. Burley, V.T. Tong, S.R. Du be, *et al.* Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am. J. Epidemiol.*, 173 (3) (2011), pp. 355-359

46. D.W. Shin, J.H. Park, S.Y. Kim, E.W. Park, H.K. Yang, E. Ahn, *et al.* Guilt, censure, and concealment of active smoking status among cancer patients and family members after diagnosis: a nationwide study. *Psycho-Oncology*, 23 (5) (2014), pp. 585-591
47. J.A. Cramer, R.D. Scheyer, R.H. Mattson. Compliance declines between clinic visits. *Arch. Intern. Med.*, 150 (7) (1990), pp. 1509-1510
48. M.A. Kass, D.W. Meltzer, M. Gordon, D. Cooper, J. Goldberg. Compliance with topical pilocarpine treatment. *Am J. Ophthalmol.*, 101 (5) (1986), pp. 515-523
49. C.O. Okeke, H.A. Quigley, H.D. Jampel, G.S. Ying, R.J. Plyler, Y. Jiang, *et al.* Adherence with topical glaucoma medication monitored electronically the Travatan Dosing Aid study. *Ophthalmology*, 116 (2) (2009), pp. 191-199
50. T.J. Podsadecki, B.C. Vrijens, E.P. Tousset, R.A. Rode, G.J. Hanna. "White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin. Trials*, 9 (4) (2008), pp. 238-246
51. D. Gillespie, K. Hood, D. Farewell, R. Stenson, C. Probert, A.B. Hawthorne. Electronic monitoring of medication adherence in a 1-year clinical study of 2 dosing regimens of mesalazine for adults in remission with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 20 (1) (2014), pp. 82-91
52. L.E. Wagenknecht, G.L. Burke, L.L. Perkins, N.J. Haley, G.D. Friedman. Misclassification of smoking status in the CARDIA study: a comparison of self-report with serum cotinine levels. *Am. J. Public Health*, 82 (1) (1992), pp. 33-36
53. L.E. Curry, A. Richardson, H. Xiao, R.S. Niaura. Nondisclosure of smoking status to health care providers among current and former smokers in the United States. *Health Educ. Behav.*, 40 (3) (2013), pp. 266-273
54. M. Fendrich, M.E. Mackesy-Amiti, T.P. Johnson, A. Hubbell, J.S. Wislar. Tobacco-reporting validity in an epidemiological drug-use survey. *Addict. Behav.*, 30 (1) (2005), pp. 175-181
55. J. Stuber, S. Galea. Who conceals their smoking status from their health care provider? *Nicotine Tob. Res.*, 11 (3) (2009), pp. 303-307
56. D.A. Webb, N.R. Boyd, D. Messina, R.A. Windsor. The discrepancy between self-reported smoking status and urine cotinine levels among women enrolled in prenatal care at four publicly funded clinical sites. *J. Public Health Manag. Pract.*, 9 (4) (2003), pp. 322-325
57. A.A. Jackson, W.A. Manan, A.S. Gani, S. Eldridge, Y.H. Carter. Beliefs and behavior of deceivers in a randomized, controlled trial of anti-smoking advice at a primary care clinic in Kelantan, Malaysia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 35 (3) (2004), pp. 748-755
58. S.E. Norell. Monitoring compliance with pilocarpine therapy. *Am J. Ophthalmol.*, 92 (5) (1981), pp. 727-731
59. D.P. Tashkin, C. Rand, M. Nides, M. Simmons, R. Wise, A.H. Coulson, *et al.* A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am. J. Med.*, 91 (4) (1991) S33-S6
60. C.S. Rand, R.A. Wise, M. Nides, M.S. Simmons, E.R. Bleecker, J. W. Kusek, *et al.* Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146 (6) (1992), pp. 1559-1564
61. M.S. Simmons, M.A. Nides, C.S. Rand, R.A. Wise, D.P. Tashkin. Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator inhaler use in a clinical trial. *Chest*, 118 (2) (2000), pp. 290-295
62. C.S. Rand, M. Nides, M.K. Cowles, R.A. Wise, J. Connett. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152 (2) (1995), pp. 580-588
63. G. Braunstein, G. Trinquet, A. Harper. Compliance with nedocromil sodium and a nedocromil sodium/salbutamol combination. Compliance Working Group. *Eur. Respir. J.*, 9 (5) (1996), pp. 893-898.
64. J. Coutts, N. Gibson, J. Paton. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch. Dis. Child.*, 67 (3) (1992), pp. 332-333
65. J.A. Cramer, R.H. Mattson, M.L. Prevey, R.D. Scheyer, V.L. Ouellette. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*, 261 (22) (1989), pp. 3273-3277
66. P. Rudd, S. Ahmed, V. Zachary, C. Barton, D. Bonduelle. Improved compliance measures: applications in an ambulatory hypertensive drug trial. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 48 (6) (1990), pp. 676-685
67. A.L. Corneli, K. McKenna, B. Perry, K. Ahmed, K. Agot, F. Malamatsho, *et al.* The science of being a study participant: FEM-PrEP participants' explanations for overreporting adherence to the study pills and for the whereabouts of unused pills. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 68 (5) (2015), pp. 578-584
68. H. Okatch, K. Beiter, J. Eby, J. Chapman, T. Marukutira, O. Tshumbe, *et al.* Brief Report: Apparent Antiretroviral Overadherence by Pill count is Associated with HIV Treatment failure in Adolescents. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 72 (5) (2016), pp. 542-545
69. H. Gong, M.S. Simmons, V.A. Clark, D.P. Tashkin. Metered-dose inhaler usage in subjects with asthma: comparison of nebulizer chronolog and daily diary recordings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 82 (1) (1988), pp. 5-10
70. H. Milgrom, B. Bender, L. Ackerson, P. Bowrya, B. Smith, C. Randall. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 98 (6) (1996), pp. 1051-1057
71. S.L. Spector, R. Kinsman, H. Mawhinney, S.C. Siegel, G.S. Rachelefsky, R.M. Katz, *et al.* Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77 (1) (1986), pp. 65-70
72. H. Cate, D. Bhattacharya, A. Clark, R. Holland. Broadway DC. A comparison of measures used to describe adherence to glaucoma medication in a randomised controlled trial. *Clin. Trials (London, England)*, 12 (6) (2015), pp. 608-617
73. H.M. Engleman, N. Asgari-Jirhandeh, A.L. McLeod, C.F. Ramsay, I.J. Deary, N.J. Douglas. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest*, 109 (6) (1996), pp. 1470-1476
74. C.F. Hsieh, R.L. Riha, I. Morrison, C.Y. Hsu. Self-reported napping behavior change after continuous positive airway pressure treatment in older adults with obstructive sleep apnea. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 64 (8) (2016), pp. 1634-1639
75. N.B. Kribbs, A.I. Pack, L.R. Kline, P.L. Smith, A.R. Schwartz, N. M. Schubert, *et al.* Objective measurement of patterns of nasal cpap use by patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147 (4) (1993), pp. 887-895
76. J.L. Pepin, P. Leger, D. Veale, B. Langevin, D. Robert, P. Levy. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*, 107 (2) (1995), pp. 375-381
77. H. Rauscher, D. Formanek, W. Popp, H. Zwick. Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest*, 103 (6) (1993), pp. 1675-1680
78. K.A. Roecklein, J.A. Schumacher, J.M. Gabriele, C. Fagan, A.S. Bran, A.C. Richert. Personalized feedback to improve CPAP adherence in obstructive sleep apnea. *Behav. Sleep Med.*, 8 (2) (2010), pp. 105-112
79. M.O. Sowho, M.J. Woods, P. Biselli, B.M. McGinley, L.F. Buenaver, J.P. Kirkness. Nasal insufflation treatment adherence in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 19 (1) (2015), pp. 351-357
80. A.E. Deschamps, V.D. Graeve, E. van Wijngaerden, V. De Saar, A.M. Vandamme, K. van Vaerenbergh, *et al.* Prevalence and correlates of nonadherence to antiretroviral therapy in a population of HIV patients using Medication Event monitoring System. *AIDS Patient Care STDs*, 18 (11) (2004), pp. 644-657
81. L. Shi, J. Liu, V. Fonseca, P. Walker, A. Kalsekar, M. Pawaskar. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes*, 8 (1) (2010), p. 99

82. D.M. Waterhouse, K.A. Calzone, C. Mele, D.E. Brenner. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J. Clin. Oncol.*, 11 (6) (1993), pp. 1189-1197
83. A Zeller, E. Ramseier, A. Teagtmeyer, E. Battegay. Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens. Res.*, 31 (11) (2008), pp. 2037-2043
84. M.M. Nieuwenhuis, T. Jaarsma, D.J. van Veldhuisen, M.H. van der Wal. Self-reported versus 'true' adherence in heart failure patients: a study using the Medication Event monitoring System. *Neth. Hear. J.*, 20 (7-8) (2012), pp. 313-319
85. N.B. Kribbs, A.I. Pack, L.R. Kline, P.L. Smith, A.R. Schwartz, N. M. Schubert, *et al.* Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147 (4) (1993), pp. 887-895
86. T. Touskova, M. Vytrisalova, V. Palicka, T. Hendrychova, L. Fuksa, R. Holcova, *et al.* Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis. *Patient Prefer Adherence*, 9 (2015), pp. 1771-1779
87. B. Vrijens, G. Vincze, P. Kristanto, J. Urquhart, M. Burnier. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*, 336 (7653) (2008), pp. 1114-1117
88. L. Grigoryan, V.N. Pavlik, D.J. Hyman. Patterns of nonadherence to antihypertensive therapy in primary care. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich, Conn.)*, 15 (2) (2013), pp. 107-111
89. B. Riegel, C.S. Lee, S.J. Ratcliffe, S. De Geest, S. Potashnik, M. Patey, *et al.* Predictors of objectively measured medication nonadherence in adults with heart failure. *Circ. Heart fail.*, 5 (4) (2012), pp. 430-436
90. O.H. Brook, H.P. van Hout, W.A. Stalman, M. de Haan. Nontricyclic antidepressants: predictors of nonadherence. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26 (6) (2006), pp. 643-647
91. A.M. Wessels, Y. Jin, B.G. Pollock, E. Frank, A.C. Lange, B. Vrijens, *et al.* Adherence to escitalopram treatment in depression: a study of electronically compiled dosing histories in the 'Depression: the search for phenotypes' study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 27 (6) (2012), pp. 291-297
92. R.R. Ajit, C.H. Fenerty, D.B. Henson. Patterns and rate of adherence to glaucoma therapy using an electronic dosing aid. *Eye (London, England)*, 24 (8) (2010), pp. 1338-1343
93. M. Deloria-Knoll, J.S. Chmiel, A.C. Moorman, K.C. Wood, S.D. Holmberg, F. J. Palella. Factors related to and consequences of adherence to antiretroviral therapy in an ambulatory HIV-infected patient cohort. *AIDS Patient Care STDs*, 18 (12) (2004), pp. 721-727
94. T.R. Glass, S. De Geest, R. Weber, P.L. Vernazza, M. Rickenbach, H. Furrer, *et al.* Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 41 (3) (2006), pp. 385-392
95. K. Van Vaerenbergh, S. De Geest, I. Derdelinckx, H. Bobbaers, A. Carbonez, A. Deschamps, *et al.* A combination of poor adherence and a low baseline susceptibility score is highly predictive for HAART failure. *Antivir. Chem. Chemother.*, 13 (4) (2002), pp. 231-240
96. T. Touskova, M. Vytrisalova, V. Palicka, T. Hendrychova, Y.T. Chen, L. Fuksa. Patterns of non-adherence to supplementation with calcium and vitamin d in persistent postmenopausal women are similar at start and 1 year later: a qualitative longitudinal study. *Front. Pharmacol.*, 7 (2016), p.339
97. J.R. Rodrigue, D.R. Nelson, D.W. Hanto, A.I. Reed, M.P. Curry. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog. Transplant.*, 23 (4) (2013), pp. 319-328
98. D.L. Blowey, D. Hebert, G.S. Arbus, R. Pool, M. Korus, G. Koren. Compliance with cyclosporine in adolescent renal transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.*, 11 (5) (1997), pp. 547-551
99. M. Eberlin, G. Otto, I. Kramer. Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice-daily to a once-daily tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplant. Proc.*, 45 (6) (2013), pp. 2314-2320
100. W. Kruse, E. Weber. Dynamics of drug regimen compliance--its assessment by microprocessor-based monitoring. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 38 (6) (1990), pp. 561-565
101. M. Pruijm, D. Teta, G. Halabi, G. Wuerzner, V. Santschi, M. Burnier. Improvement in secondary hyperparathyroidism due to drug adherence monitoring in dialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 72 (3) (2009), pp. 199-205
102. K. Denhaerynck, J. Steiger, A. Bock, P. Schafer-Keller, S. Kofer, N. Thannberger, *et al.* Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant Surg.*, 7 (1) (2007), pp. 108-116
103. T.E. Nevins, W. Thomas. Quantitative patterns of azathioprine adherence after renal transplantation. *Transplantation*, 87 (5) (2009), pp. 711-718
104. K.A. Thomson, J.E. Haberler, M.A. Marzinke, A. Mujugira, C.W. Hendrix, C. Celum, *et al.* Brief Report: Medication sharing is rare among African HIV-1 Serodiscordant Couples Enrolled in an Efficacy Trial of Oral Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV-1 Prevention. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 75 (2) (2017), pp. 184-189
105. J. Moodley, V. Govender, S. Naidoo, D. Govender, G. Ramjee, P. Charls. Ethical Considerations in Implementing a Biometric Co-enrolment Prevention System in Clinical Trials in South Africa. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 30 (2014) A202-A
106. D.D. Gilbert. Chemical analyses as validators in smoking cessation programs. *J. Behav. Med.*, 16 (3) (1993), pp. 295-308
107. D.M. Murray, C.M. O'Connell, L.A. Schmid, C.L. Perry. The validity of smoking self-reports by adolescents: a reexamination of the bogus pipeline procedure. *Addict. Behav.*, 12 (1) (1987), pp. 7-15
108. F.J. Roethlisberger, W.J. Dickson. *Management and the Worker*. Psychology Press (2003)
109. T.R. Lied, V.A.A. Kazandjian. Hawthorne strategy: implications for performance measurement and improvement. *Clin. Perform. Qual. Health Care.*, 6 (4) (1998), pp. 201-204
110. G.E. Wetzels, P. Nelemans, J.S. Schouten, M.H. Prins. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J. Hypertens.*, 22 (10) (2004), pp. 1849-1855
111. K.D. Checchi, K.F. Huybrechts, J. Avorn, A.S. Kesselheim. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA*, 312 (12) (2014), pp. 1237-1247
112. M. El Alili, B. Vrijens, J. Demonceau, S.M. Evers, M. Hilgsmann. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 82 (1) (2016), pp. 268-279
113. D.P. Tashkin. Microelectronic adherence monitors for metered-dose inhalers: who monitors the monitors? *The J. Allergy Clin. Immunol.*, 104 (1) (1999), pp. 22-24
114. D.L. Labovitz, L. Shafner, M. Reyes Gil, D. Virmani, A. Hanina. Using Artificial Intelligence to Reduce the risk of Nonadherence in patients on Anticoagulation Therapy. *Stroke*, 48 (5) (2017), pp. 1416-1419

115. B.J. Foster, A. Pai, H. Zhao, S. Furth. The take-it study: aims, design, and methods. *BMC Nephrol.*, 15 (2014), p. 139
116. T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. *Biometrics* (2002). [https://www.worldcat-](https://www.worldcat.org.proxy.library.georgetown.edu/title/elements-of-statistical-learning-data-mining-inference-and-prediction-with-200-full-color-illustrations/oclc/49808224?referer=br&ht=edition)

[org.proxy.library.georgetown.edu/title/elements-of-statistical-learning-data-mining-inference-and-prediction-with-200-full-color-illustrations/oclc/49808224?referer=br&ht=edition](https://www.worldcat.org.proxy.library.georgetown.edu/title/elements-of-statistical-learning-data-mining-inference-and-prediction-with-200-full-color-illustrations/oclc/49808224?referer=br&ht=edition)

Estimación del costo de los ensayos pivotaes de las terapias nuevas aprobadas por la FDA, EE UU, 2015-2016

(*Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016*)

Moore TJ, Zhang H, Anderson G, et al

JAMA Intern Med. Published online September 24, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3931

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2702287>

Traducido por Salud y Fármacos

Preguntas ¿Cuál es el costo de los ensayos pivotaes [Nota de SyF: los ensayos que usa la FDA para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento para decidir si autoriza su comercialización] que proporcionan el nivel de evidencia sobre la efectividad del producto que requiere la FDA para permitir su comercialización como nuevos agentes terapéuticos, y cómo varían estos costos según las características científicas de su diseño?

Resultados: En este estudio se incluyeron los 59 nuevos agentes terapéuticos que aprobó la FDA de 2015 a 2016, la mediana del costo directo de los ensayos pivotaes fue US\$19 millones, y la mitad de las estimaciones de costos osciló entre US\$12 millones y US\$33 millones. En los extremos de la distribución hubo grandes diferencias, algunos costaban hasta 100 veces más que los menos costosos, y la inscripción de pacientes varió de menos de 15 pacientes a más de 8.000 pacientes.

Significado: Los costos de los ensayos clínicos pivotaes aumentaron al necesitar más pacientes para documentar el beneficio del tratamiento, cuando se usaron otros medicamentos como comparadores activos, o se midió el impacto clínico del producto en lugar de utilizar variables indirectas.

Resumen

Importancia: Una pregunta crítica en el cuidado de la salud es el alcance de la evidencia científica que se debe requerir para establecer que un nuevo agente terapéutico tiene beneficios que superan sus riesgos. Estimar los costos de la evidencia sobre la eficacia del producto aporta una perspectiva importante.

Objetivo: Estimar los costos y evaluar las características científicas de los ensayos de eficacia que respaldaron la aprobación de nuevos agentes terapéuticos por parte de la FDA de 2015 a 2016.

Diseño: Utilizando los resúmenes de los informes anuales del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA se identificaron 59 fármacos nuevos. Para identificar 52 características de eficacia de cada ensayo se utilizaron ClinicalTrials.gov, las revisiones de la FDA y las publicaciones revisadas por pares que estaban disponibles al público en 2017. Los costos se calcularon con una herramienta global de evaluación de costos de ensayos clínicos que utilizan las organizaciones de administración de contratos de investigación (CROs) y las industrias farmacéuticas que los patrocinan.

Principales resultados y medidas: Costo medio estimado e IC del 95% según los datos de referencia de la industria de 60 países. Entre los indicadores de las características científicas de los ensayos se incluyeron el diseño del ensayo (sin grupo control, con placebo y con fármaco activo), indicadores de impacto (variable indirecta, escala clínica y resultado clínico), número de pacientes inscritos y duración del tratamiento.

Resultados: La FDA, entre 2015 y 2016, se apoyó en 138 ensayos clínicos pivotaes para aprobar 59 medicamentos nuevos, con una mediana de costo estimada en US\$19 millones (rango intercuartil, US\$12,2 millones - US\$33,1 millones). Los costos estimados oscilaron entre menos de US\$5 millones para ensayos sin un grupo control para 3 medicamentos huérfanos con menos de 15 pacientes cada uno, a US\$346,8 millones (IC 95%, US\$252 millones - US\$441,5 millones) para un ensayo de no inferioridad con medidas de impacto que evaluaban el beneficio clínico. Veintiséis de los 138 ensayos (18,8%) no eran controlados, con un costo promedio estimado de US\$13,5 millones (IC del 95%, US\$10,1 millones - US\$16,9 millones). Los ensayos diseñados con placebo o comparadores activos de medicamentos tuvieron un costo promedio estimado de US\$35,1 millones (IC del 95%, US\$25,4 millones - US\$44,8 millones). Los costos también variaron según las medidas de impacto del ensayo, la duración del tratamiento, el número de pacientes inscritos y el área terapéutica.

Conclusiones y relevancia: Los ensayos de mayor costo fueron aquellos en los que se demostró que el nuevo agente no era inferior a otros ya disponibles según su impacto en indicadores de beneficio clínico, o aquellos que requerían poblaciones de pacientes más grandes para lograr el poder estadístico necesario para demostrar efectos de tratamiento más pequeños o acumular medidas de impacto que ocurren con poca frecuencia.

Notas de Salud y Fármacos. Según el artículo, el ensayo clínico más barato costó US\$2 millones, inscribió a cuatro pacientes y era para una enfermedad metabólica rara. El más caro costó US\$347 millones y era de un medicamento para la insuficiencia cardíaca. Los ensayos clínicos con menos de 100 pacientes, como media, costaron alrededor de US\$6 millones, y si la muestra era superior a 1000 pacientes el costo se elevó a US\$77 millones. Según los investigadores, el costo medio por paciente fue de US\$41.117 y el costo medio por visita de paciente, US\$3.562.

Estos datos contrastan con el argumento de que los medicamentos son caros por el costo de los ensayos clínicos. Según este estudio, los ensayos clínicos son más caros cuando el efecto del medicamento es pequeño o hay otros medicamentos para esa indicación. Los ensayos clínicos de medicamentos que aporten grandes beneficios son más baratos.

Hay que notar que los ensayos clínicos son solo un eslabón en el proceso de desarrollar un medicamento nuevo, pero se acepta que los ensayos clínicos son el componente más caro. Estos datos cuestionan las cifras

del centro de la universidad de Tufts que utilizando datos de la industria establecieron en el 2014 que el costo de desarrollar un medicamento nuevo era de US\$2.600 millones.

Evidencia del mundo real y datos del mundo real para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos

(Real-World evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness)

Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J

JAMA 2018;320(9):867-868. doi:10.1001/jama.2018.10136

Traducido por Salud y Fármacos

Durante cientos de años, el desarrollo de tratamientos médicos nuevos se basó en la experiencia del "mundo real". En la década de 1700 se descubrió que los cítricos curan el escorbuto y en la década de 1920 que la insulina es un buen tratamiento para la diabetes, antes de que apareciera el moderno ensayo clínico aleatorizado. Lo que estas enfermedades tenían en común era un método confiable de diagnóstico, una evolución clínica predecible y el efecto del tratamiento era significativo y obvio.

A fines de la década de 1940, la comunidad médica comenzó a incorporar los ensayos clínicos con diseños aleatorizados [1]. El reconocimiento de que los informes anecdóticos, basados en observaciones de la práctica clínica en el mundo real, eran a menudo engañosos provocó un reemplazo casi completo de esa "evidencia basada en el mundo real (RWE)" por la evidencia generada utilizando el modelo moderno de ensayo clínico. Si bien esto contribuyó a que la ciencia médica tuviera mayor rigor científico, esta transformación disminuyó simultáneamente el uso (y minimizó el valor) de la evidencia generada a partir de observaciones basadas en la práctica. La aleatorización y el cegamiento se convirtieron en el estándar de oro para determinar el efecto del tratamiento. Al incluir en los protocolos criterios estrictos para determinar las características de los pacientes elegibles, las poblaciones estudiadas comenzaron a divergir de los pacientes de la práctica clínica. Los pacientes con rangos más amplios de gravedad y años evolución de la enfermedad, que concomitantemente consumían más medicamentos, y tenían más comorbilidades y más variadas no estaban bien representados en los ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos modernos, al controlar los factores más importantes que pueden sesgar el estudio, asegurando que los grupos en estudio estén apropiadamente emparejados, permiten hacer inferencias causales sólidas sobre la eficacia de los tratamientos y, por lo tanto, contribuyen a aportar la evidencia necesaria sobre la efectividad del producto que se requiere para lograr la aprobación regulatoria. Por otro lado, estos ensayos tienen limitaciones importantes, incluyendo costos elevados, requieren muchos recursos y, a menudo, plazos largos. Los criterios de inclusión restrictivos y la concentración de los centros de investigación en ciertos sistemas de salud hacen que sea difícil para algunos pacientes inscribirse, incluir a aquellos con comorbilidades, especialmente cuando su movilidad o sus capacidades cognitivas están afectadas. Por lo tanto, la población que participa en los ensayos puede no reflejar la población que eventualmente usará el medicamento.

La creciente accesibilidad a los datos digitales de salud, estimulada en gran parte por la transición a historias clínicas electrónicas (EHR), junto al creciente costo y las limitaciones reconocidas de los ensayos tradicionales, ha renovado el interés

en el uso de datos del mundo real (RWD) para mejorar la eficiencia de la investigación y resolver los vacíos que existen entre la investigación clínica y la práctica. Los RWD se pueden definir como datos relacionados con el estado de salud del paciente o con la prestación de atención médica que se recopilan de forma rutinaria a partir de diversas fuentes, como el EHR y los datos administrativos.

Bajo la Ley de Curaciones del Siglo XXI, la FDA tiene que desarrollar un programa para evaluar el uso de RWE para respaldar la aprobación de nuevas indicaciones para medicamentos aprobados o para cumplir con los requisitos de los estudios postcomercialización [2]. RWE se puede definir como la evidencia clínica sobre el uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico que se deriva del análisis de RWD. A finales de 2018 se publicará un marco regulatorio para este programa.

La FDA utiliza RWD habitualmente para aportar evidencia sobre la seguridad de los medicamentos, utilizando las facturas y la información del gasto en farmacia de más de 100 millones de personas inscritas en su sistema Sentinel [3]. Además, las regulaciones de la FDA han reconocido durante mucho tiempo que los controles históricos que proceden de la práctica pueden utilizarse como referencia en estudios con grupo de intervención única que proporcionan evidencia sustancial de efectividad, por ejemplo, cuando la evolución de la enfermedad es predecible (por ejemplo, ciertas enfermedades raras y cánceres), y el efecto del medicamento es sustancial. Por ejemplo, la aprobación acelerada de blinatumomab para la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B refractarias y con recaída negativa para el cromosoma Filadelfia, se basó en un ensayo con grupo de intervención única. La tasa de umbral de respuesta se comparó con los datos históricos de 694 pacientes provenientes de más de 2000 historias clínicas de pacientes de centros clínicos y de centros de investigación clínica de la Unión Europea y Estados Unidos [4].

La FDA está identificando otras áreas en las que se pueda usar RWD para generar evidencia de efectividad. Esto requerirá una evaluación de la calidad y la idoneidad de los datos que se utilicen, y de los métodos analíticos para generar la evidencia. A través de Sentinel, la FDA tiene una experiencia considerable en el uso de datos de facturas, pero estos no captan los indicadores de impacto clínico que se utilizan para respaldar las nuevas indicaciones de los medicamentos aprobados. Las EHR pueden proporcionar datos clínicos más detallados, incluyendo resultados de laboratorio, imágenes y evaluaciones clínicas; sin embargo, los datos de EHR a menudo no están estructurados y, en ocasiones, son inconsistentes por las variaciones en la forma como registran la información los diferentes proveedores y los

sistemas de salud. Esto no debe sorprender porque los datos que se incluyen en los EHR no se establecen teniendo objetivos de investigación en mente.

Para comprender mejor cómo se puede usar la RWD para informar las cuestiones regulatorias, el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA ha iniciado colaboraciones de investigación con Flatiron Health, una compañía que recaba datos de oncología del mundo real, y CancerLinQ, la iniciativa de grandes datos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica. Ambas colaboraciones pretenden usar RWD para comprender el uso en el mundo real de las nuevas inmunoterapias. Estos y otros proyectos de la FDA están evaluando la integridad, precisión y consistencia de los datos digitales de salud y, en última instancia, contribuirán a la evaluación que está haciendo la FDA sobre la idoneidad de estos datos para hacer estudios regulatorios.

Cómo establecer el enfoque analítico óptimo para generar RWE es un tema muy controvertido. Aunque el entorno en el que se realizan los ensayos tradicionales puede reducir su validez externa, la aleatorización sigue siendo la herramienta clave para establecer una inferencia causal fuerte. La aplicación de esta importante herramienta científica al entorno del mundo real puede minimizar la confusión y, al mismo tiempo, permitir la generación de datos de poblaciones más representativas de los pacientes que, cuando se apruebe, recibirán el medicamento.

La asignación al azar implementada en el contexto de la atención clínica puede resultar en la inclusión más amplia de pacientes y facilitar la observación de los pacientes en su entorno clínico cotidiano. Construyendo sobre el modelo de ensayos simples grandes, los ensayos aleatorios pueden integrarse cada vez más en la práctica clínica. Estos ensayos pueden incluir características "pragmáticas" [5] que imiten la implementación de una intervención en la práctica clínica habitual. Integrar la investigación en entornos clínicos puede enfrentarse a nuevos desafíos relacionados con el flujo del trabajo clínico y pueden requerir capacitación adicional para garantizar buenas prácticas de investigación clínica.

Para explorar cómo se pueden realizar los ensayos aleatorios en entornos del mundo real, la FDA está apoyando el primer ensayo clínico aleatorio utilizando Sentinel, que hasta la fecha solo se había utilizado para evaluar seguridad. El ensayo IMPACT-Afib [6] probará una intervención educativa para abordar el importante problema de salud pública de la infrautilización de medicamentos eficaces para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular, y podría servir como una prueba de concepto para futuros ensayos RWE.

La FDA reconoce el interés en aprovechar RWD y los métodos observacionales para generar evidencia de efectividad. Las grandes bases de datos de pacientes son particularmente útiles para estudiar eventos raros, especialmente cuando esos eventos se identifican fácilmente y son específicos de la enfermedad.

Usando métodos estadísticos adecuados, los estudios observacionales podrían proporcionar evidencia para informar la toma de decisiones regulatorias. La FDA ha confiado en controles observacionales cuando las medidas de impacto han estado bien definidas y el curso clínico de la enfermedad es predecible y está bien definido. Se necesita investigación adicional para determinar cuándo las grandes bases de datos y los métodos estadísticos son suficientes para corregir el sesgo sistemático de muestreo, verificación, o cuando faltan datos en los estudios observacionales, un problema especial en los estudios retrospectivos en que la omisión de información sobre los pacientes impide que se puedan hacer ajustes por factores de confusión. Como parte de este esfuerzo, la FDA está financiando un estudio para explorar si se pueden usar métodos observacionales para replicar los resultados de aproximadamente 30 ensayos clínicos diseñados para proporcionar evidencia sobre la efectividad de un medicamento. Este proyecto ayudará a la FDA a comprender cómo se pueden aplicar los métodos observacionales para abordar cuestiones relacionadas con la eficacia de los medicamentos.

El esfuerzo de la FDA debe proporcionar información sobre los posibles usos de RWE para tomar decisiones regulatorias, pero son solo un aspecto de un desafío mayor. Si RWD y RWE se aprovechan eficazmente para fines de salud pública, habrá que compartir el aprendizaje y la colaboración entre los clínicos, pacientes, sistemas de atención médica, compañías farmacéuticas y reguladores. Al igual que los socios comerciales del programa de datos de Sentinel que valoran las ventajas de agrupar recursos para responder preguntas críticas de seguridad, se necesitarán más colaboraciones para crear redes de datos de alta calidad que sean interoperables y puedan utilizarse sin problemas con fines clínicos y de investigación. Además, si la investigación debe cumplir su objetivo de centrarse en el paciente, será necesario aprovechar los avances tecnológicos, como la salud móvil, para captar la experiencia del paciente más allá de los datos clínicos y obtener una imagen más completa de cómo funcionan los productos médicos, más allá de los límites de los ensayos clínicos aleatorios tradicionales.

Referencias

- 1 Bothwell LE, Podolsky SH. The Emergence of the randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 2016;375(6):501-504. doi:[10.1056/NEJMp1604635](https://doi.org/10.1056/NEJMp1604635)
2. Section 3022. 21st Century Cures Act, 21 USC §355g.
- 3.Sentinel. Sentinel Initiative website. <https://www.sentinelinitiative.org/>. Accessed July 25, 2018.
- 4.Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2016;6(9):e473. doi:[10.1038/bcj.2016.84](https://doi.org/10.1038/bcj.2016.84)
5. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015;350:h2147. doi:[10.1136/bmj.h2147](https://doi.org/10.1136/bmj.h2147)
6. Implementation of an RCT to improve Treatment With Oral Anti-Coagulants in Patients With Atrial Fibrillation IMPACT-Afib (IMPACT-AFib). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259373>. Accessed July 25, 2018.

Bajando el umbral de valor de P — Respuesta (*Lowering the P Value Threshold—Reply*)John P. A. Ioannidis, MD, DSc¹

JAMA. 2018;320(9):937-938. doi:10.1001/jama.2018.8743

Traducido por Salud y Fármacos

Los doctores Wei y Chen enumeran varios acercamientos que se pueden utilizar para minimizar el sesgo y aumentar la reproducibilidad y utilidad de futuros estudios. No hay ninguna razón por la que no se puedan realizar todos estos esfuerzos. En la actualidad, hay una gran discusión sobre las formas de mejorar la investigación [1,2]. Cambiar el umbral del valor P no obstaculizará dichas mejoras. Además, las mejoras propuestas no pueden rescatar a los estudios ya realizados, mientras que cambiar el umbral de valor P puede calibrar mejor la interpretación de la literatura existente.

El Dr. Hernández y sus colegas están preocupados porque al requerir muestras más grandes aumentarán los costos, porque los límites en la financiación pública hace que aumente en el número de ensayos no financiados, y retrasos en el acceso a nuevas terapias. Su razonamiento supone que la agenda de los ensayos clínicos está optimizada e impulsada racionalmente con cálculos cuidadosos de potencia estadística y relevancia clínica. Esto está lejos de la realidad; la mayoría de los ensayos son notoriamente poco potentes, con potencia espuria para resultados irrelevantes, muy sesgados o una combinación de estos problemas. En lugar de tener un millón de ensayos, en su mayoría inútiles, sería mejor centrarse en menos, mejores y más concluyentes.

En cualquier caso, a veces las decisiones clínicas y de implementación deben adoptarse con evidencia "sugestiva" en lugar de "estadísticamente significativa". Para las enfermedades raras, esta situación puede ser más común, pero el término ("sugestiva") es apropiado: transmite la idea de que se sabe menos de lo que se desearía. En condiciones extremadamente raras con evidencia mínima, se pueden tomar decisiones incluso con un valor de P mayor a .05, tratando de equilibrar de manera óptima las consecuencias y el costo de los resultados falsos positivos y falsos negativos [3].

No comparto las preocupaciones de Wei, Chen, Hernández y sus colegas sobre la desaceleración de la innovación. Las mejores reglas de decisión producen una innovación más eficiente, que discrimina mejor lo importante de lo que no lo es, y con menos inversiones en pistas falsas.

El Sr. GebSKI y el Dr. Byth sugieren que se descartarán muchas diferencias clínicamente significativas. Por supuesto, la interpretación de los resultados de los estudios clínicos debe centrarse principalmente en su significado clínico más que en su significación estadística. Sin embargo, la mayoría de los efectos en el rango de valores de P entre .005 y .05 en la literatura existente no son clínicamente significativos. Reconocí en mi artículo que hay excepciones [4].

En el caso de significancia estadística "sugestiva" con clara significancia clínica, esta última debe tener prioridad. Los dos ejemplos que GebSKI y Byth proporcionan para ilustrar las grandes fallas del umbral de valor P inferior a .005 demuestran, de hecho, que la regla funciona. El estudio de supervivencia a largo plazo de pacientes con cáncer de ovario que reciben quimioterapia intraperitoneal muestra un valor de P de .002 para el beneficio de supervivencia [5], no .04, según afirman. Para K-ras y el cáncer colorrectal, el valor de p de .01 es para la supervivencia ("sugestiva"), pero el valor de p es menor que .001 ("estadísticamente significativo") para la supervivencia sin progresión [6].

Estoy de acuerdo con el Dr. Barach y sus colegas con respecto a los intervalos de confianza y estoy a favor de contextualizar los hallazgos en el contexto clínico. El estudio de simulación se suma a la literatura acerca de cómo se malinterpretan los valores p. Sin embargo, su afirmación de que "los valores fuera del IC [95%] probablemente no existan en la población" es optimista. Solo es cierto si se cumplen varios supuestos, como la ausencia de sesgos. El uso de IC del 95% sufre de algunos, pero no todos, los problemas de los umbrales de valor P inferiores a .05.

Simpatizo con las dos reglas adicionales que los doctores Janssens y Penders proponen para sensibilizar a más investigadores clínicos, clínicos y usuarios de la literatura científica. Sin embargo, el hecho de tener que recurrir a reglas generales excesivamente simplificadas perpetúa el concepto actual de que hay que dar por sentado el analfabetismo estadístico generalizado y la incertidumbre. El razonamiento científico necesita una sólida formación metodológica. Las reglas de oro (incluyendo $P < .005$) son en su mayoría medidas evasivas.

Referencias

- Ioannidis JP. How to make more published research true. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001747. doi:[10.1371/journal.pmed.1001747](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001747)
- Munafò MR, Bishop DV, Button KS, et al. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav.* 2017;1:0021. doi:[10.1038/s41562-016-0021](https://doi.org/10.1038/s41562-016-0021)
- Ioannidis JPA, Hozi I, Djulbegovic B. Optimal type I and type II error pairs when the available sample size is fixed. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(8):903-910.e2. doi:[10.1016/j.jclinepi.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.03.002)
- Ioannidis JPA. The proposal to lower P value thresholds to .005. *JAMA.* 2018;319(14):1429-1430. doi:[10.1001/jama.2018.1536](https://doi.org/10.1001/jama.2018.1536)
- Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1460-1466. doi:[10.1200/JCO.2014.55.9898](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.9898)
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757-1765. doi:[10.1056/NEJMoa0804385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385)

Redefiniendo la 'E' en EBM (Redefining the 'E' in EBM)

Jefferson T, Jørgensen L

BMJ Evidence-Based Medicine, 2018;23:46-47.<https://ebm.bmj.com/content/23/2/46>

Traducido por Salud y Fármacos

El filósofo de la ciencia, Thomas Kuhn [1], probablemente habría calificado nuestra confianza en los ensayos que se publican en las revistas biomédicas de paradigma. Nos ha sido útil, ha permitido construir la columna vertebral filosófica [2] y práctica [3] de la atención médica basada en la evidencia. Sin embargo, como todos los paradigmas, tarde o temprano ha comenzado a desvanecerse. Nuestra confianza en los artículos de revistas requiere al menos una redefinición, o quizás un cambio. En la última década [4], se ha acumulado evidencia [5] para un conjunto de intervenciones diferentes [6], que demuestra que no se puede confiar en las publicaciones de las revistas [7]. Los informes de artículos de ensayos clínicos tienen una enfermedad grave que es curable pero que requiere un enfoque concertado para evitar la creciente amenaza de información segada [8]. Cuando hace casi una década algunos de nosotros empezamos a buscar evidencia en fuentes alternativas para hacer nuestra revisión Cochrane de los inhibidores de la neuraminidasa para la influenza [9], descubrimos que debajo de cada informe de 10 páginas sobre un ensayo hay una red de datos e información mucho más profunda y compleja que requiere atención. Esto es, en primer lugar si el ensayo se publicó

El primer problema es el gran volumen. Para cada página de artículo en una revista, puede haber hasta 8000 páginas de datos regulatorios sobre el mismo ensayo clínico [10]. Lo denominamos un factor de compresión.

El siguiente problema es el sesgo. Pensamos que incluso la persona más fiel a la evidencia no podría publicar un artículo de 10 páginas, en base a un informe regulatorio (informes sobre ensayos clínicos que se presentan a la agencia reguladora acompañado la solicitud de comercialización), sin hacer una selección radical de información y datos. Como no tenemos idea de cuáles son los criterios para elegir qué datos publicar, se introduce un sesgo insondable. A veces, el sesgo es tan grave que distorsiona los informes de un ensayo, pero también distorsiona los hallazgos de las revisiones sistemáticas, como lo demuestra nuestra historia sobre los inhibidores de la neuraminidasa [9].

La evidencia sobre la distorsión en los resultados de la investigación es ahora abrumadora, y proviene principalmente de estudios que comparan artículos de revistas con otras fuentes de información [11]. Estas fuentes incluyen los datos de los registros y diferentes tipos de datos regulatorios que ahora son accesibles, desde informes de los reguladores hasta informes de estudios clínicos (el equivalente regulatorio de una publicación en una revista), hasta descripciones generales de programas de ensayos. Hasta hace unos años, los informes de los ensayos clínicos eran secretos y confidenciales, y ahora los están divulgando con un impulso imparable los reguladores y la industria. La última en considerar la publicación de los informes de los ensayos clínicos es la poderosa FDA [12]. El catalizador de este cambio fue la persistente insistencia en reclamar que fueran accesibles del Centro Cochrane Nórdico con el apoyo del Defensor del Pueblo de la Unión Europea [13], que finalmente

obligó a la Agencia Europea de Medicamentos a cambiar sus políticas [14, 15].

Lo que pasa con los informes de ensayos clínicos no es solo que proporcionan información que faltaba de detalles insignificantes como el contenido de un placebo o incluso su aspecto [9]. También proporcionan datos suficientes para llevar a cabo análisis estratificados y, con mayor frecuencia, informan los resultados relevantes para el paciente poniendo al descubierto la forma descuidada en que actualmente observamos y analizamos los daños [6, 16 17].

Entonces, ¿deberíamos ignorar la evidencia de los artículos de revistas? Si no se toman medidas urgentes para abordar la situación, nuestra respuesta sería "probablemente". Siguiendo la ley de Garbage In Garbage Out (si se mete basura se saca basura), todo lo que produzcamos en nuestras revisiones se ensamblará y sintetizará sistemáticamente con un bonito logotipo de Cochrane. Un problema importante es que ignoramos si hay basura, ya que su invisibilidad hace que sus distorsiones sean creíbles e imposibles de controlar. Así es como algunos de nosotros aprobamos felizmente una revisión Cochrane con hallazgos que, por el sesgo al informar, habían sido subvertidos completamente de forma invisible [18].

La basura, sin embargo, suele ser neutral, pero algunos artículos no lo son. Pueden ser piezas de marketing cuidadosamente inventadas [19], parte de un rompecabezas global. Solo podemos adivinar cuál es su propósito y cuáles son los resultados verdaderos. Debemos dejar de producir revisiones basadas en artículos (o al menos únicamente en artículos) y considerar seriamente y con urgencia el uso de bases de datos que permitan obtener explicaciones y conclusiones alternativas de los datos, porque la base de datos es detallada y está casi completa.

¿Cómo redefinimos el paradigma "E"? Recientemente publicamos un índice de todos los estudios comparativos prospectivos sobre las vacunas contra el virus del papiloma humano que pudimos encontrar [20]. El índice está compuesto por el número de identificación del estudio y (cuando es posible) una descripción de su contenido. Como era de esperar, solo el 62% de los estudios terminados se habían publicado y ninguno de los estudios subyacentes no patrocinados por la industria estaba disponible. El 95% de los estudios se incluyeron en los registros regulatorios o de ensayos clínicos de la industria o en las bases de datos de publicaciones de revistas, pero según ClinicalTrials.gov solo el 48% de los estudios terminados divulgaron información sobre sus resultados.

Tardamos tres meses en completar el índice, empezamos escribiendo a los reguladores y agregando estudios, identificándolos mediante referencias cruzadas de varias otras fuentes: industria, registros y otros documentos regulatorios. No es tan sencillo como una búsqueda en una base electrónica de datos. Pero ese es el punto. Es más difícil y complejo porque se está acercando a lo que realmente sucedió en los ensayos y a

cómo se ejecutaron realmente. El trabajo se ve recompensado con una visión general casi completa del desarrollo de una intervención importante que a menudo se brinda a millones de personas sanas o pacientes de todo el mundo. Los informes de ensayos clínicos siguen siendo documentos comerciales, pero están escritos para el sabio y no pueden, y no deben, omitir nada (aunque pueden tener inconsistencias internas [21]). Si hay distorsiones, pueden ser aprobadas o pasadas por alto por los reguladores.

La indexación, al menos por ahora, requiere más recursos que las búsquedas en bases electrónicas de datos. Las dos cosas se pueden hacer simultáneamente y quizás deberían combinarse. Pero buscar datos regulatorios y compilar un índice nos dará una muy buena idea de lo que nos falta y cuáles son los límites de nuestras revisiones.

Tanto ética como evidencia comienzan con "E".

Referencias

1. Kuhn T . Wikipedia [Internet]. 2018 https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Thomas_Kuhn&oldid=818328161 (accessed 2018 Jan 31).
2. Heneghan C , Mahtani KR , Goldacre B , et al . Evidence based medicine manifesto for better healthcare. *BMJ* 2017;357:j2973.
3. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training [Internet]. <http://training.cochrane.org/handbook> (accessed 31 Jan 2018).
4. Turner EH , Matthews AM , Linardatos E , et al . Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–60.doi:10.1056/NEJMsa065779
5. Vedula SS , Li T , Dickersin K . Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. *PLoS Med* 2013;10:e1001378.doi:10.1371/journal.pmed.1001378
6. Golder S , Loke YK , Wright K , et al . Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLoS Med* 2016;13:e1002127.doi:10.1371/journal.pmed.1002127
7. Rohner E , Grabik M , Tonia T , et al . Does access to clinical study reports from the European Medicines Agency reduce reporting biases? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *PLoS One* 2017;12:e0189309.doi:10.1371/journal.pone.0189309
8. McGauran N , Wieseler B , Kreis J , et al . Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* 2010;11:37.doi:10.1186/1745-6215-11-37
9. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children - Jefferson - 2014 - The Cochrane Library - Wiley Online Library [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/> (accessed 31 Jan 2018).
10. Doshi P , Jefferson T . Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* 2013;3:e002496.doi:10.1136/bmjopen-2012-002496
11. Wieseler B , Kerekes MF , Vervoeelgyi V , et al . Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 2012;344:d8141.doi:10.1136/bmj.d8141
12. Commissioner O of the. Press Announcements - FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new steps FDA is taking to enhance transparency of clinical trial information to support innovation and scientific inquiry related to new drugs [Internet]. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592566.htm?utm_campaign=01162018_Statement_Transparency_of_clinical_trial_information&utm_medium=email&utm_source=Eloqua (accessed 31 Jan 2018).
13. Gøtzsche PC , Jørgensen AW . Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011;342:d2686.doi:10.1136/bmj.d2686
14. Home - clinicaldata.ema.europa.eu [Internet]. <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp> (accessed 31 Jan 2018).
15. European Medicines Agency - How we work - Access to documents [Internet]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/document_listing/document_listing_000312.jsp& (accessed 31 Jan 2018).
16. Schroll JB , Penninga EI , Gøtzsche PC . Assessment of Adverse Events in Protocols, Clinical Study Reports, and Published Papers of Trials of Orlistat: A Document Analysis. *PLoS Med* 2016;13:e1002101.doi:10.1371/journal.pmed.1002101
17. Hodkinson A , Kirkham JJ , Tudur-Smith C , et al . Reporting of harms data in RCTs: a systematic review of empirical assessments against the CONSORT harms extension. *BMJ Open* 2013;3:e003436.doi:10.1136/bmjopen-2013-003436
18. Jefferson T , Jones M , Doshi P , et al . Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.doi:10.1136/bmj.b5106
19. Le Noury J , Nardo JM , Healy D , et al . Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320.doi:10.1136/bmj.h4320
20. Jørgensen L , Gøtzsche PC , Jefferson T . Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. *Syst Rev* 2018;7:8.doi:10.1186/s13643-018-0675-z
21. Sharma T , Guski LS , Freund N , et al . Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016;352:i65.doi:10.1136/bmj.i65

La revisión Cochrane de la vacuna contra el VPH fue incompleta e ignoró evidencia importante de sesgo*(The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias)*

Lars Jørgensen, Peter C Gøtzsche, Tom Jefferson

BMJ Evidence-Based Medicine 27 de julio de 2018, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012> (requiere suscripción o pago)

Traducido por Salud y Fármacos

Resultados clave

- La revisión Cochrane de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) omitió casi la mitad de los ensayos elegibles.
- La revisión estuvo influenciada por el sesgo al informar y por los diseños sesgados de los ensayos.
- Los autores de las revisiones Cochrane deben hacer todo lo posible para identificar todos los ensayos y sus limitaciones.

Conflictos de intereses. LJ y PCG no tienen conflictos de intereses que declarar. TJ ocasionalmente es entrevistado por compañías de investigación de mercado para productos farmacéuticos en estudios de fase I o II. En 2011-2013, TJ fue testigo experto en un caso de litigio relacionado con el antiviral oseltamivir, en dos casos de litigio sobre posibles daños relacionados con la vacuna y en un caso laboral sobre las vacunas contra la influenza en trabajadores de salud en Canadá. Se desempeñó como consultor para Roche (1997–1999), GSK (2001–2002), Sanofi-Synthelabo (2003) e IMS Health (2013) y en 2014 fue contratado como asesor científico de un equipo legal que lleva casos sobre oseltamivir. TJ fue miembro de tres comités de asesores para Boehringer Ingelheim. TJ obtuvo una subvención del Cochrane Methods Innovations Fund para desarrollar una guía sobre el uso de datos regulatorios en las revisiones Cochrane. TJ fue miembro de un comité independiente de monitoreo de datos para un ensayo clínico de Sanofi Pasteur sobre una vacuna contra la influenza. Entre 1994 y 2013, TJ fue el coordinador de Cochrane Vaccines Field. TJ fue co-signatario de la Denuncia del Centro Cochrane Nórdico ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) por la mala administración de la EMA en la investigación de presuntos daños causados por las vacunas contra el VPH y las consiguientes denuncias ante el Defensor del Pueblo Europeo. TJ ha recibido (con otros expertos) una subvención de la Fundación John y Laura Arnold para desarrollar un centro de apoyo RIAT (2017-2020) y una subvención Jean Monnet Network, 2017-2020 para The Jean Monnet Health Law and Policy Network. TJ es un colaborador no remunerado del proyecto Más allá de la transparencia en la investigación y regulación farmacéutica, liderado por la Universidad de Dalhousie y financiado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (2018-2022).

En mayo de 2018, la Colaboración Cochrane publicó su revisión de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) [1]. La revisión evaluó principalmente el efecto de las vacunas en los precursores del cáncer cervical. Cochrane tiene altos estándares para sus revisiones [2]; sin embargo, en su revisión de la vacuna contra el VPH hubo importantes limitaciones, que abordamos en este documento.

La revisión Cochrane omitió casi la mitad de los ensayos elegibles

La revisión Cochrane realizó búsquedas de ensayos hasta junio de 2017 e incluyó 26 ensayos aleatorios con 73.428 mujeres [1]. En enero de 2018, publicamos un índice de los programas de estudio de las vacunas contra el VPH que incluía 206 estudios comparativos [3]. En junio de 2017, aproximadamente un tercio

de los 206 estudios no se habían publicado y la mitad de los estudios completos que figuraban en ClinicalTrials.gov no habían publicado los resultados [3]. Aunque enviamos nuestro índice al grupo Cochrane que manejó la revisión, los autores de la revisión escribieron que "casi todos los informes de fin de estudio se habían publicado en la literatura revisada por pares". Al aplicar los criterios de inclusión de la revisión Cochrane a los 206 estudios, identificamos 46 ensayos elegibles y terminados. El número de participantes asignados al azar se pudo evaluar en 42 de los 46 ensayos y fue de 121.704. Habiendo omitido casi la mitad de los ensayos y la mitad de los participantes, la conclusión de los autores Cochrane, "que el riesgo de sesgo de informe puede ser pequeño", fue inapropiado. Quince de los 20 ensayos adicionales estaban en ClinicalTrials.gov; por lo tanto, los autores Cochrane habrían identificado más ensayos si hubieran buscado en ClinicalTrials.gov con mayor profundidad y hubieran buscado en otros registros de ensayos (nosotros realizamos búsquedas en 45 registros de ensayos [3]).

Los autores Cochrane declararon que "no incluyeron la vacuna nueve-valente [Gardasil 9] ... porque los ensayos aleatorios ... no incorporaron un brazo control con una vacuna que no fuera la del VPH". Esto no es correcto. El único ensayo salino con placebo de vacunas aprobadas contra el VPH es un ensayo Gardasil 9 (V503-006; NCT01047345) que se publicó en 2015 [4]. Sus participantes habían sido vacunadas previamente con Gardasil tetravalente, pero según el protocolo de revisión de Cochrane. [5], este no era un criterio de exclusión. Dado que muchos países están cambiando a Gardasil 9 [6], es lamentable que el ensayo Gardasil 9 no se haya incluido en la revisión Cochrane.

Ningún ensayo incluido en la revisión Cochrane utilizó un placebo como comparador

Los 26 ensayos incluidos en la revisión Cochrane utilizaron comparadores activos: adyuvantes (hidróxido de aluminio [Al [OH]₃] o sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo [AAHS]) o vacunas contra la hepatitis.

Los adyuvantes no están regulados individualmente, es decir sin los antígenos de la vacuna. Según la FDA, los adyuvantes son comparadores no confiables [7]. Un fabricante de vacunas contra el VPH (GlaxoSmithKline que produce Cervarix) afirma que su comparador a base de aluminio induce daños: "las incidencias más altas de mialgia pueden atribuirse al contenido más alto del aluminio en la vacuna contra el VPH (450 µg de Al [OH]₃) que en la vacuna contra el VHA [hepatitis A] (225 µg de Al [OH]₃)" [8]. Las vacunas contra la hepatitis que se utilizaron como comparadores también utilizaron el adyuvante a base de aluminio de las vacunas contra el VPH.

Los autores Cochrane utilizaron erróneamente el término placebo para describir los comparadores activos. Reconocieron que "La comparación de los riesgos de eventos adversos se vio comprometida por la administración de diferentes productos (adyuvantes y vacunas contra la hepatitis) a los participantes en el grupo de control". Sin embargo, esta declaración puede

pasarse por alto fácilmente, ya que aparece en la discusión después de 7500 palabras sobre otros temas y bajo el encabezado "Posibles sesgos en el proceso de revisión". Los comparadores activos no son un sesgo en el proceso de revisión, sino un sesgo en el diseño de los ensayos de vacunas contra el VPH.

El uso de comparadores activos probablemente aumentó la ocurrencia de daños en los grupos control y, por lo tanto, ocultaron los daños causados por las vacunas contra el VPH. Cabe destacar que muchas mujeres fueron excluidas de los ensayos por haber recibido los adyuvantes antes o por tener antecedentes de trastornos inmunológicos o del sistema nervioso; por ejemplo, en el ensayo PATRICIA con 18.644 mujeres [9] y el ensayo FUTURE II con 12.167 mujeres [10]. Estos criterios de exclusión redujeron la validez externa de los ensayos y sugieren que los fabricantes de vacunas estaban preocupados por los daños causados por los adyuvantes. Los criterios no se enumeran como advertencias en los prospectos de las vacunas contra el VPH [11–13], lo que pueden haber provocado más daños relacionados con la vacuna en la práctica clínica que en los ensayos.

Los ensayos de vacunas contra el VPH que fueron incluidos utilizaron resultados indirectos compuestos para el cáncer cervical

En línea con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [14], la revisión Cochrane se basó en resultados indirectos compuestos: 'neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y superior [CIN2 +], CIN grado 3 y superior [CIN3 +] y adenocarcinoma in situ [AIS]' [1]. El uso de estas medidas de resultado parece razonable cuando se hace una evaluación preliminar de los beneficios de la vacuna contra el VPH, pero pueden ser difíciles de interpretar. Si hubo diferencias clínicamente importantes en la gravedad de las lesiones cervicales en los dos grupos comparados, es posible que no hayan sido evidentes en los resultados compuestos de CIN2 + y CIN3 +. Los autores Cochrane no describieron ningún cáncer de cuello uterino en los 26 ensayos, aunque sí ocurrieron cánceres durante los ensayos; por ejemplo, ClinicalTrials.gov informa que en el ensayo VIVIANE hubo un caso de "Adenocarcinoma de cérvix" y un caso de "metástasis de cáncer de cérvix" en el grupo de vacunas contra el VPH (consulte "Resultados: Eventos adversos graves") [15]. Además, la relación entre CIN2 y el cáncer cervical no es clara. La mayoría de las lesiones CIN2 en mujeres menores de 30 años desaparecen espontáneamente; por lo tanto, se recomendó un enfoque de vigilancia activa para este grupo [16]. Los 26 ensayos de la revisión Cochrane incluyeron principalmente mujeres menores de 30 años y utilizaron pruebas frecuentes de detección del cáncer cervical (a menudo cada seis meses) que no reflejaban la práctica habitual (a menudo cada tres a cinco años [6]).

La revisión Cochrane evaluó de forma incompleta los eventos adversos graves y sistémicos.

Los autores Cochrane informaron que hicieron un "esfuerzo especial" para evaluar los eventos adversos graves y realizaron un análisis de sensibilidad que les dio "confianza en que los datos publicados y los datos del registro o del sitio web son similares para el mismo estudio" [1]. Esto parece poco probable. A modo de ejemplo, la publicación del ensayo PATRICIA solo incluyó dos tercios (1400/2028) de los eventos adversos graves enumerados en ClinicalTrials.gov. Los autores Cochrane

incluyeron 701 frente a 699 eventos adversos graves (1400) de la publicación del ensayo PATRICIA (consulte las revisiones Cochrane "Figura 10, Análisis 7.6.2") y 835 frente a 829 eventos adversos graves de la información en ClinicalTrials.gov (consulte 'Comparación 7, Análisis 6: 7.6.2'; ambos análisis se denominaron '7.6.2'). Nosotros encontramos 1046 vs 982 eventos adversos graves (2028) cuando resumimos los datos de ClinicalTrials.gov (ver "Resultados: Eventos adversos graves") [17].

Los autores Cochrane concluyeron con "alta certeza" que el riesgo de eventos adversos graves era similar en los grupos de vacunas contra el VPH y en los grupos comparación. Sin embargo, los autores no mencionaron que varios de los ensayos incluidos no informaron eventos adversos graves durante todo el período del ensayo. Por ejemplo, FUTURE I [18], FUTURE II [10] y FUTURE III, [19], que incluyeron a un total de 21.441 mujeres con un seguimiento de hasta cuatro años, solo informaron eventos adversos graves que ocurrieron durante los 14 días posteriores a la vacunación. Además, los autores Cochrane no explicaron en qué consistían los eventos adversos graves o si algunos de ellos eran más comunes en los grupos de vacunas contra el VPH.

Los autores Cochrane encontraron más muertes en los grupos de vacunas contra el VPH que en los grupos de comparación. La tasa de mortalidad aumentó significativamente en las mujeres mayores de 25 años (índice de riesgo [RR] 2,36, intervalo de confianza del 95% [IC] 1,10 a 5,03; no proporcionaron números absolutos para este análisis de subgrupos, pero el número total de muertes fue de 51 en el grupo que recibió la vacuna contra el VPH y 39 en el grupo compador). Los autores Cochrane sugirieron que esto era un hecho casual, ya que no había un patrón en las causas de muerte o en el tiempo entre la administración de la vacuna y la fecha de la muerte.

Sin embargo, como la revisión Cochrane solo incluyó ensayos aleatorios, los autores no pueden descartar que el aumento pueda deberse a las vacunas contra el VPH. Una muerte puede codificarse de manera que no levante sospechas de que ha sido causada por la vacuna; por ejemplo, un 'síncope', que es un daño reconocido [11–13], puede causar tanto una 'lesión traumática en la cabeza' como el 'ahogarse'. En mayo de 2018, la base de datos de farmacovigilancia de la OMS: VigiBase, administrada por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC): contenía 499 muertes reportadas como relacionadas con la vacunación contra el VPH [20].

Los autores Cochrane concluyeron que "los eventos sistémicos con síntomas generales leves fueron igualmente frecuentes en los receptores vacunados y en los que recibieron placebo o recibieron el control". Su Análisis 7.5 mostró un aumento no significativo en los eventos sistémicos: RR 1,02 (IC del 95%: 0,98 a 1,07) con un total de 9.137 frente a 9.054 eventos. Los autores Cochrane no incluyeron todos sus ensayos elegibles para los eventos sistémicos en el Análisis 7.5; por ejemplo, el ensayo PATRICIA no fue incluido. En ClinicalTrials.gov, PATRICIA tiene 7.129 vs 6.557 eventos sistémicos enumerados en "Resultados: Otros eventos adversos (trastornos generales)", que en sí mismo es un riesgo significativamente mayor: RR 1,09 (IC del 95%: 1,07 a 1,11) [17].

Los autores de Cochrane planearon solicitar datos a sus propietarios para llenar los vacíos con los datos no publicados que estuvieran disponibles, pero "debido a las limitaciones de tiempo y otros recursos" no pudieron hacerlo [1]. Considerando que pasaron siete años desde la publicación del protocolo Cochrane en 2011 [5] hasta la revisión Cochrane en 2018 [1], la falta de tiempo parece ser una mala excusa para no intentar obtener documentos y datos de ensayos no publicados. Más importante aún, los daños no se pueden evaluar de manera confiable en los documentos que se publican de los ensayos, especialmente en las publicaciones en revistas de los ensayos financiados por la industria donde a menudo se omiten incluso daños graves [21]. Una razón puede ser las restricciones de espacio que tienen la mayoría de las revistas médicas. A modo de ejemplo, el artículo publicado en una revista sobre el ensayo PATRICIA tiene 14 páginas, mientras que el informe del estudio clínico correspondiente que esta a disposición del público tiene más de 7000 páginas [22], aunque es un informe provisional que se ha condensado. Los informes de estudios clínicos suelen ser documentos confidenciales, pero se pueden solicitar a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y ClinicalStudyDataRequest.com (CSDR).

A pesar de los ejemplos mencionados de sesgo de informe, los autores Cochrane consideraron que todos los ensayos tenían bajo riesgo de sesgo de informe (consulte la "Figura 4 de la revisión Cochrane:" Resumen de "Riesgo de sesgo").

La revisión Cochrane no evaluó las señales de seguridad relacionadas con la vacuna contra el VPH

Los autores Cochrane, en su discusión, se refirieron a muchos estudios observacionales que no encontraron señales de seguridad o daños asociados con las vacunas contra el VPH [1]. Citaron el Comité Asesor Global de Seguridad de Vacunas (GACVS) de la OMS que expresó "preocupación sobre reclamaciones injustificadas de daños". Los autores Cochrane no mencionaron un estudio de 2017 de la UMC de la OMS que descubrió daños graves tras la vacunación con VPH que se superponen con dos síndromes: el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) y el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) [23]. La UMC de la OMS proporcionó parte del fundamento de la investigación de POTS y CRPS de EMA en 2016 [24]. En mayo de 2018, el UMC VigiBase de la OMS contenía 526 casos de POTS y 168 casos de CRPS relacionados con la vacunación contra el VPH.

Los autores Cochrane no investigaron si los datos de los ensayos incluidos informaban casos de POTS, CRPS u otras señales de seguridad. En cambio, los autores citaron a EMA, que concluyó que 'No se pudo establecer una relación causal' entre POTS o CRPS y las vacunas contra el VPH [1]. La conclusión de EMA se basó en las propias evaluaciones no verificadas de los fabricantes de vacunas contra el VPH [24] que solo incluyeron la mitad de los ensayos elegibles [3]. Además, las estrategias de búsqueda de los fabricantes de vacunas contra el VPH para POTS y CRPS fueron inadecuadas y llevaron a que se omitieran casos [25]. Como ejemplo, en 2014, la Agencia Danesa de Medicamentos (DMA) solicitó al co-fabricante de vacunas contra el VPH Sanofi-Pasteur-MSD que buscara los síntomas específicos relacionados con POTS en su base de datos (incluyendo mareos, palpitaciones, ritmo cardíaco rápido, temblor, fatiga y desmayos). El fabricante solo buscó "mareos

posturales", "intolerancia ortostática" y "palpitaciones y mareos". La Agencia Danesa de Medicamentos descubrió esto porque solo tres de los 26 informes daneses de POTS aparecieron en las búsquedas de Sanofi [25]. Otro ejemplo, la EMA identificó seis posibles casos de POTS y CRPS relacionados con Gardasil 9 que Merck no había identificado [26].

Financiación de los ensayos clínicos por parte de la industria y otros conflictos de interés

Los autores Cochrane evaluaron el impacto de la financiación de la industria "por metarregresión. No se observaron efectos significativos" [1]. Afirmaron que "todos los ensayos, excepto uno, fueron financiados por los fabricantes de vacunas", lo cual no es correcto. Según ClinicalTrials.gov, este ensayo en particular ('CVT' o 'Costa Rica trial' [1]) fue patrocinado por GlaxoSmithKline [27]. Por lo tanto, todos los ensayos incluidos fueron financiados por los fabricantes de vacunas contra el VPH y la metarregresión no fue significativa.

La Colaboración Cochrane pretende estar libre de conflictos de interés en relación con los fabricantes de los productos revisados [28]. La mayoría de los 14 autores Cochrane del primer protocolo publicado para la revisión Cochrane tenían importantes conflictos de intereses en relación con los fabricantes de vacunas contra el VPH [29]. La revisión Cochrane solo tiene cuatro autores; tres de los cuales hace una década tenían tales conflictos de intereses. El primer autor de la revisión actualmente dirige la 'vigilancia post-comercialización de los efectos de la vacuna contra el VPH en los estados miembros no nórdicos de la Unión Europea', financiado por Sanofi-Pasteur-MSD, que fue el co-fabricante de Gardasil.

Las relaciones públicas de la revisión de Cochrane no fueron críticas.

El anuncio de la revisión Cochrane en Cochrane.org bajo 'Noticias' incluyó un 'resumen de Science Media Center de la reacción de expertos a esta revisión' [30]. Se citaron seis expertos, todos del Reino Unido, aunque la Colaboración Cochrane es una organización internacional. Dos de los expertos tenían conflictos de intereses financieros con los fabricantes de vacunas contra el VPH. Un tercer experto fue responsable del programa de vacunas en Salud Pública de Inglaterra (PHE) que promueve las vacunas contra el VPH. Los expertos destacaron el "análisis Cochrane como intensivo y riguroso", "que la vacuna contra el VPH es la forma más efectiva para que las niñas se protejan contra el cáncer cervical" y que "la vacuna no causa efectos secundarios graves". Ningún experto criticó la revisión. En nuestra opinión, esto no es equilibrado y las personas con conflictos de interés en relación con los fabricantes no deben citarse en relación con una revisión Cochrane. Richard Smith, ex editor de British Medical Journal (BMJ), describió las revistas médicas como una extensión de la rama de mercadotecnia de la industria farmacéutica [31]. Nos preocupa que algunos observadores puedan ver las revisiones Cochrane bajo la misma luz cuando Cochrane publica estos mensajes de relaciones públicas.

Conclusión

Parte del lema de la Colaboración Cochrane es "evidencia confiable". No encontramos que la revisión de la vacuna Cochrane contra el VPH sea "evidencia confiable", ya que se vio influenciada por el sesgo de notificación/información y los

diseños sesgados de los ensayos. Creemos que la revisión Cochrane no cumple con los estándares de las revisiones Cochrane o las necesidades de los ciudadanos o proveedores de atención médica que consultan las revisiones Cochrane para tomar "decisiones informadas", que también es parte del lema de Cochrane. Recomendamos que los autores de las revisiones Cochrane hagan todo lo posible para identificar todos los ensayos y sus limitaciones, y realicen las revisiones en consecuencia.

Expresiones de gratitud

Los autores desean agradecer a Karsten Juhl Jørgensen por sus comentarios útiles.

Referencias

- Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al . Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.doi:10.1002/14651858.CD009069.pub3
- Cochrane Training. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. <http://training.cochrane.org/handbook> (accessed May 2018).
- Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. *Syst Rev* 2018;7:8.doi:10.1186/s13643-018-0675-z
- Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al . Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33:6855–64.doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.059
- Arbyn M, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, et al . Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;38.doi:10.1002/14651858.CD009069.pub2
- WHO. Human Papillomavirus (HPV) position paper: WHO, 2017. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/ (accessed May 2018).
- Krause P. Update on Vaccine Regulation: Expediting vaccine development. *Fda/cber/ovrr* https://c.y.mcdn.com/sites/www.casss.org/resource/resmgr/CMC_Euro_Speaker_Slides/2014_CMCE_KrausePhil.pdf (accessed May 2018).
- GSK Study Register - Study 104951. https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/104951?search=study&search_terms=104951#csr (accessed May 2018).
- Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301–14.doi:10.1016/S0140-6736(09)61248-4
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.doi:10.1056/NEJMoa061741
- Research C for BE and. Approved Products - Cervarix . <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186957.htm> (accessed May 2018).
- Research C for BE and. Approved Products - Gardasil. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042> (accessed May 2018).
- Research C for BE and. Approved Products - Gardasil. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>. Google Scholar
- Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569–78.doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.046
- ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the efficacy of the human papillomavirus vaccine in healthy adult women of 26 years of age and older. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00294047> (accessed May 2018).
- Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.doi:10.1136/bmj.k499
- ClinicalTrials.gov. Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine Efficacy Trial Against Cervical Pre-cancer in Young Adults with GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals HPV-16/18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122681> (accessed May 2018).
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.doi:10.1056/NEJMoa061760
- Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949–57.doi:10.1016/S0140-6736(09)60691-7
- VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/> (accessed May 2018).
- Golder S, Loke YK, Wright K, et al. Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med* 2016;13:e1002127.doi:10.1371/journal.pmed.1002127
- Interim Clinical Study Report for Study 580299/008 (HPV-008). <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-580299-008-clinical-study-report-redact.pdf> (accessed May 2018).
- Chandler RE. Safety Concerns with HPV Vaccines Continue to Linger: Are Current Vaccine Pharmacovigilance Practices Sufficient? *Drug Saf* 2017;40:1167–70.doi:10.1007/s40264-017-0593-3
- Jefferson T, Jørgensen L. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction – a review of the regulatory evidence from the European medicines agency. *Indian J Med Ethics* 2017;006.doi:10.20529/IJME.2017.006
- Gøtzsche PC, Jefferson T, Brinth LS, et al . Complaint to the European ombudsman over maladministration at the European Medicines Agency (EMA) in relation to the safety of the HPV vaccines. 2016 <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-ombudsman-over-EMA.pdf> (accessed May 2018).
- CHMP. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report. 2014.
- ClinicalTrials.gov. Vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in younger healthy participants. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128661> (accessed May 2018).
- Cochrane Community. Conflict of interest policy for cochrane groups. <http://community.cochrane.org/organizational-info/resources/policies/conflict-interest-policy-cochrane-groups> (accessed May 2018).
- Schaaber J. Cochrane under influence: assessment of the hpv vaccines and conflict of interest. *ISDB Newsletter* 2013; 2: 8. Google Scholar
- Cochrane. Scientific expert reaction to new Cochrane Review on HPV vaccine for cervical cancer prevention in girls and women. 2018 <http://www.cochrane.org/news/scientific-expert-reaction-new-cochrane-review-hpv-vaccine-cervical-cancer-prevention-girls-and> (accessed May 2018).
- Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005;2:e138.doi:10.1371/journal.pmed.0020138

Un mapeo de 115.000 ensayos aleatorios reveló un desajuste entre el esfuerzo de investigación y las necesidades de salud en regiones que no son de ingresos altos

(A mapping of 115,000 randomized trials revealed a mismatch between research effort and health needs in non-high-income regions)

Atal I, Trinquart L, Ravaud P, Porcher R

Journal of Clinical Epidemiology, 2018; 98:123–132

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.01.006> (requiere suscripción o pago)

Traducido por Salud y Fármacos

Contexto. Hay inquietud por si la asignación de recursos a la investigación clínica responde a las necesidades de salud pública. Evaluamos la relación entre la investigación clínica a través de los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) y las necesidades de salud medidas a través de la carga de enfermedades para todas las regiones del mundo y una amplia gama de enfermedades.

Métodos. Agrupamos a los países en siete regiones y a las enfermedades en 27 grupos. Mapeamos todos los ECAs iniciados entre 2006 y 2015 que se registraron en la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS, por regiones y enfermedades. La carga de enfermedad de 2015 se midió como años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), según el estudio 2010 Global Burden of Diseases. Dentro de las regiones, definimos una brecha en la investigación cuando la proporción de ECAs con respecto a una enfermedad en la región era inferior a la mitad de la carga relativa de la enfermedad.

Resultados: Se mapearon 117.180 ECAs que planeaban inscribir a 42,6 millones de pacientes y correspondían a 2,220 millones de AVADs. En los países de ingresos altos versus no altos, se realizaron 130,9 versus 6,9 ECAs por millón de AVADs. No identificamos ninguna brecha de investigación en los países de altos ingresos. Identificamos vacíos de investigación para todas las demás regiones. En particular, para África subsahariana, identificamos brechas de investigación para enfermedades infecciosas comunes (CID) y para trastornos neonatales (ND): 5,8% (95% de intervalo de incertidumbre 4,7–6,9) y 2,0% (0,9–4,5) de los ECAs en África sahariana se relacionaron con CID y ND, aunque estas enfermedades representaron el 22,9% y el 11,6% de la carga en la región, respectivamente. Para el sur de Asia, identificamos brechas de investigación para los mismos dos grupos de enfermedades.

Conclusiones. En las regiones que no son de ingresos altos, la realización de ECAs no estaba alineada con la distribución de las principales causas de la carga de enfermedad, en particular para las enfermedades infecciosas y los trastornos neonatales en el África subsahariana y el sur de Asia.

Los estudios postcomercialización que solicitó la FDA para los nuevos medicamentos y productos biológicos que se aprobaron entre 2009 y 2012: análisis transversal (Postmarket studies required by the US Food and Drug Administration for new drugs and biologics approved between 2009 and 2012: cross sectional analysis)

Wallach JD, Egilman AC, Dhruva SS, et al

BMJ 2018; 361:k2031 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2031>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Objetivos. Caracterizar los requisitos postcomercialización para los nuevos medicamentos y productos biológicos aprobados por la FDA, y examinar las tasas y la puntualidad del registro, el informe de resultados y la publicación de los estudios prospectivos de cohorte, registros y ensayos clínicos.

Diseño: análisis de de corte transversal.

Entorno: Requisitos postcomercialización para todos los medicamentos y productos biológicos nuevos, aprobados por la FDA entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2012, con seguimiento hasta el 15 de noviembre de 2017.

Las principales medidas de impacto. Los requisitos postcomercialización y sus características, que se revelan cuando cuando la FDA otorga el permiso de comercialización, incluyendo la autoridad de la FDA, el diseño del estudio y las características del estudio. Tasas y puntualidad de registro e informe de resultados en ClinicalTrials.gov y publicación en revistas revisadas por pares de los estudios prospectivos de cohorte requeridos, registros y ensayos clínicos.

Resultados. Entre el 2009 y el 2012, la FDA aprobó 97 medicamentos y productos biológicos nuevos para 106 indicaciones con al menos un requisito postcomercialización al otorgar la primera aprobación, para un total de 437 requisitos postcomercialización. Las descripciones de los estudios postcomercialización fueron cortas (recuento medio de palabras 44 [rango intercuartil 29-71]) y con frecuencia carecían de información para determinar si avanzaba adecuadamente (131 [30%]). De todos los requisitos postcomercialización 220 (50.3%) fueron de nuevos estudios con animales u otros (incluyendo los estudios farmacocinéticos); 134 (30.7%) fueron de estudios prospectivos de cohorte, registros y ensayos clínicos; y 83 (19.0%) fueron para análisis secundarios o estudios de seguimiento. De 110 ensayos clínicos, 38 (34.5%) no incluyeron suficiente información para establecer si incluían aleatorización; 44 (40.0%) omitieron el tipo de comparador; 62 (56.4%) la forma de hacer la asignación; 66 (60.0%) los resultados y 98 (89.1%) el número de pacientes a inscribir. De 134 estudios prospectivos de cohorte, registros y ensayos clínicos, 102 (76.1%) se registraron en ClinicalTrials.gov; de los 50 estudios registrados que se habían confirmado 36 (72.0%) informaron resultados en ClinicalTrials.gov. Entre los 65 estudios terminados, 47 (72,3%) habían publicado resultados o se publicaron una mediana de 47 meses (rango intercuartil 32-67) después de recibir la aprobación

de la FDA, y 32 (68,1%) de estos 47 estudios no informaron los resultados públicamente dentro de la fecha límite que originalmente había solicitado la FDA.

Conclusiones. Los requisitos postcomercialización para los nuevos medicamentos y productos biológicos a menudo se describen brevemente y no contienen suficiente información para caracterizar los diseños de los estudios. Aproximadamente tres cuartas partes de los requisitos postcomercialización para estudios prospectivos de cohorte, registros y ensayos clínicos se registraron en ClinicalTrials.gov, y casi tres cuartos de los estudios terminados informaron resultados o se publicaron, lo

que sugiere que al menos una cuarta parte de estos estudios requeridos no se están publicando.

Nota de Salud y Fármacos. El estudio sugiere que la industria tiene bastante flexibilidad para diseñar los ensayos clínicos postcomercialización, pero estos podrían no responder las preguntas que más interesan a los médicos y pacientes. Los autores recomiendan que la FDA estandarice sus requisitos regulatorios para que sea más fácil monitorear los avances y asegurar que se registran e informan los resultados en ClinicalTrials.gov. En estos momentos es difícil monitorear el cumplimiento de los requisitos postcomercialización, la FDA no aporta suficiente detalle y con frecuencia su base de datos está incompleta.

Cumplimiento del requisito de informar los resultados en el registro de ensayos clínicos de la UE: estudio de cohorte y página web (*Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource*)

Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, Curtis H

BMJ 2018; 362:k3218 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3218>

Traducido por Salud y Fármacos

Objetivos. Determinar las tasas de cumplimiento de la industria farmacéutica con el requisito de la Comisión Europea de que todos los ensayos en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE (EUCTR) publiquen sus resultados en el registro dentro de los 12 meses posteriores a su finalización (fecha de corte de nuestro estudio: 21 de diciembre de 2016). Identificar las características que se asocian con el incumplimiento; clasificar a los patrocinadores por cumplimiento; y construir una herramienta para hacer auditoría continua del cumplimiento.

Diseño. Estudio de cohortes retrospectivo.

Entorno: EUCTR.

Participantes: 7274 de 11 531 ensayos enumerados como terminados en EUCTR, y para los que ya se deberían haber informado los resultados.

Medida principal: Publicación de resultados en EUCTR.

Resultados. De los 7.274 ensayos que debían tener resultados, 49,5% (intervalo de confianza del 95%, 48,4% a 50,7%) habían informado resultados. Los ensayos de patrocinadores comerciales fueron sustancialmente más propensos a publicar resultados que aquellos con un patrocinador no comercial (68,1% v 11,0%, odds ratio ajustado 23,2, intervalo de confianza del 95% 19,2 a 28,2); así como también los ensayos patrocinados por una entidad que financia muchos ensayos (77,9% v 18,4%, odds ratio ajustado de 18,4, 15,3 a 22,1). Los ensayos más recientes fueron más propensos a informar los resultados (cociente de probabilidades por año 1,05, intervalo de confianza del 95%: 1,03 a 1,07). En los datos de EUCTR se detectaron muchos errores, omisiones e información contradictoria que impidió que se determinara el nivel de cumplimiento de los patrocinadores de algunos ensayos.

Conclusiones. El cumplimiento con el requisito de la Comisión Europea de que todos los ensayos publiquen sus resultados en el

EUCTR dentro de los 12 meses posteriores a su finalización ha sido deficiente, no se han dado a conocer los resultados de la mitad de todos los ensayos clínicos. Los datos de registro de la UE comúnmente contienen inconsistencias que podrían impedir que incluso los reguladores evalúen el cumplimiento. La información accesible y oportuna sobre el estado de cumplimiento para cada ensayo y por patrocinador podría ayudar a mejorar las tasas de cumplimiento.

Nota de Salud y Farmacos. Ben Adams, dice en su artículo Half of European studies fail to report results: BMJ report publicado el 13 de septiembre de 2018 en FierceBiotech <https://www.fiercebiotech.com/cro/half-european-studies-fail-to-report-results-bmj-report> que los productores de medicamentos informan los resultados con mayor frecuencia (68%) que los patrocinadores académicos (11%). De hecho, 11 de las compañías farmacéuticas mas grandes han informado sobre el 100% de los ensayos, incluyendo Boehringer Ingelheim, Ammirall, Gilead, Otsuka, Vertex, Genentech y LEO Pharma; Novartis, Sanofi, Pfizer, AstraZeneca y GSK han informado sobre el 90% de los ensayos. Entre los centros académicos que no informan están el Karolinska Institute, University of Copenhagen, Manchester University NHS Foundation Trust, University of Amsterdam, Hospitales de Paris, Erasamus University, el Instituto Europeo de Oncología y el Instituto Nacional del Cáncer de Italia.

La pregunta que algunos se hacen es por qué se permite que los centros que no informan sus resultados sigan haciendo ensayos clínicos.

Además Tania Ravesandratana añade en un su artículo publicado el 12 de septiembre en Sciece Magazine <http://www.sciencemag.org/news/2018/09/universities-are-worse-drug-companies-reporting-clinical-trial-results>) que los responsables de alimentar el registro europeo de ensayos clínicos son los investigadores principales, no las universidades, por lo que informar resultados cuando el investigador se traslada de universidad podría ser complicado. La Universidad de Dundee y la the Oxford han informado sobre el 82% y 77% de los resultados de los ensayos clínicos. La regulación europea de ensayos clínicos de 2014 entrará en vigor el año próximo y tiene poder legar para penalizar a los que no cumplan con las obligaciones.

Entrevistas

Dr. Ioannidis: La mayoría de las investigaciones son defectuosas, arreglémoslo

Dr. Eric J. Topol entrevista al Dr. John P. A. Ioannidis
Medscape, 4 de julio de 2018

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902906?nlid=1233754146&src=WNL_esmdpls_180711_mscpedit_neur&uac=276446CZ&impID=1681686&faf=1#vp_5

Traducido por Medscape editado por Salud y Fármacos

Dr. Eric Topol: Hola. Soy Eric Topol, editor en jefe de Medscape. Hoy estoy con el profesor John Ioannidis de Stanford, con quien deseaba charlar desde hace mucho tiempo. Me agrada que podamos reunirnos, Dr. Ioannidis, bienvenido.

Dr. John Ioannidis: Gracias. Es un gran placer estar con usted.

Dr. Eric Topol: He seguido su trabajo y carrera durante varios años. Usted es el "contrario de la medicina". Lo digo de manera positiva. Hasta antes de hacer esta entrevista, desconocíamos algunos de sus antecedentes. Era un prodigio matemático en la escuela secundaria, recibió el Premio Nacional en Grecia, y es hijo de dos médicos. Parece que juega un papel como la conciencia de la biomedicina. ¿Cómo obtuvo sus raíces en este modelo que realmente abraza?

Dr. John Ioannidis: Estuve expuesto a mucha ciencia desde el principio. Me gustaron muchos aspectos diferentes del método y las disciplinas como las matemáticas, la investigación del laboratorio, la investigación y la epidemiología clínica. Siempre estuve muy desenfocado, y quería intervenir en los diferentes tipos de investigación.

Me di cuenta de que estaba cometiendo errores una y otra vez en casi todo lo que intentaba. Observaba que otras personas también cometieron errores, en el laboratorio, en la clínica y en la literatura publicada. Los errores son comunes, son humanos. Algunos probablemente son más comunes que lo que deberían ser.

Dr. Eric Topol: Llegó al punto en que cálculo que el 90% de la investigación médica tenía fallas [1,2]. Eso se vuelve deprimente, ¿verdad?

Dr. John Ioannidis: Uno puede verlo como un vaso medio vacío o medio lleno o un 10% lleno o tal vez un poco más. La medicina ha progresado enormemente y todavía está progresando. Uno puede enfocarse en eso.

Las preguntas son: ¿Cómo podemos mejorar la eficiencia de lo que estamos haciendo? ¿Y cómo podemos disminuir la tasa de error? ¿Cómo podemos ser engañados con menos frecuencia, y poner a nuestras mejores personas en callejones sin salida?

Si nos centramos en el mensaje positivo de que podemos identificar problemas y deshacernos de ellos, somos muy optimistas.

No es solo la investigación biomédica

Dr. Eric Topol: Ha estado en una cruzada y ha llegado a casi todas las disciplinas: Genética, psicología, neurociencia, ensayos clínicos, compañías farmacéuticas, todo. Recientemente noté que incluso también economía [3]. ¿Hay algo por lo que no haya trabajado?

Dr. John Ioannidis: Cuando se trabaja en meta-investigación o investigación, hay una gran diversidad de oportunidades, es que uno se da cuenta rápidamente de que los métodos y las prácticas de investigación, y la forma en que se aplican o transforman, son bastante similares en disciplinas muy diferentes.

El método científico es realmente único. Existe heterogeneidad en la forma en que diferentes disciplinas tienen preferencia por algunos aspectos del mismo, o por cómo operar de manera exacta, pero podemos aprender mucho comparando notas. Si nos fijamos en diferentes campos, vemos que algunos de los grandes problemas que enfrentamos en la biomedicina podrían haberse resuelto en otros campos con bastante facilidad.

A la inversa, uno podría trasplantar algunas buenas ideas de las disciplinas biomédicas a otros campos. Los conceptos son similares y las manifestaciones son diferentes. Obviamente, las consecuencias son diferentes, porque en medicina se trata de vidas y personas que mueren debido a información subóptima.

Medicina basada en la evidencia

Dr. Eric Topol: La perspectiva que ha utilizado es importante. Es mucho más que medicina y le doy mucho crédito por identificar estos hilos comunes. Sin embargo, el problema que tenemos en medicina es esta base de evidencia, que como realmente ha demostrado a lo largo de los años, es muy débil y tenue. Estamos tratando de tomar decisiones para los pacientes al seleccionar tratamientos y pruebas, y otras cosas. ¿Qué vamos a hacer, si la mayoría de la evidencia no tiene fundamento?

Dr. John Ioannidis: Algunas pruebas son confiables. Hay un gradiente. Tenemos pruebas muy sólidas para algunos tratamientos, intervenciones y políticas, y debemos hacer algo por eso. Si no lo hacemos, sería realmente nefasto.

Esto no es solo para intervenciones, sino también para factores de riesgo. Incluso en epidemiología observacional, nadie negaría que fumar es horrible y matará a mil millones de personas, a menos que nos deshagamos de ese hábito. No necesitamos ensayos aleatorios para probarlo.

Pero, por supuesto, está el otro extremo del gradiente, donde hay mucha evidencia poco confiable y muy tenue. Necesitamos capacitar a las personas para que comprendan cuáles son las limitaciones y las advertencias, en qué medida pueden confiar o desconfiar de lo que leen o lo que ven y de lo que están llamados a hacer. Luego hacer que exijan una mejor evidencia.

No hay ninguna razón por la que deberíamos seguir viviendo con evidencia subóptima. Los médicos y los investigadores clínicos deben estar a la vanguardia, porque a diario ven que no tienen pruebas en las que puedan confiar. Pueden crear preguntas para tratar de obtener el tipo de evidencia que necesitan.

Pensamientos sobre PREDIMED

Dr. Eric Topol: Esto saca a relucir algo que acaba de suceder. Un área que ha abordado es la nutrición. La dieta mediterránea se estudió en PREDIMED, el ensayo más grande de una dieta aleatorizada con resultados creíbles. Fue publicado en 2013 en *The New England Journal of Medicine*, que lo [retractó y volvió a publicar](#) en el mismo día [4]. Tenía todo tipo de irregularidades.

¿Cuál es su opinión sobre esto? Está a la vuelta de la esquina en cuanto a la ciencia defectuosa.

Dr. John Ioannidis: La nutrición es claramente un desastre y durante mucho tiempo he defendido que podemos solucionar parte de ese problema ejecutando ensayos aleatorizados a gran escala y a largo plazo, con criterios clínicos de valoración. PREDIMED fue un ensayo que intentó esto. Fue más o menos la excepción, en comparación con todo ese desastre irreproducible de la epidemiología nutricional. Me agradó mucho no verlo publicado. Estoy muy emocionado de que por fin estemos haciendo algunos avances.

Pero desafortunadamente, PREDIMED parecía tomar el camino de la epidemiología observacional al publicar trillones de artículos con resultados mucho más tenues y creo que lo que vimos en la retractación fue una señal de que los datos tenían defectos importantes. Claramente, la retractación fue lo correcto. Sin embargo, incluso después de la retractación, no siento que hayamos visto toda la historia.

Creo que el problema detectado por el análisis estadístico consistió en que las características iniciales eran muy similares. La corrección que condujo a la republicación no explica que esto no pueda suceder por casualidad; lo que significa que no hay ninguna razón para que (si en realidad se aleatorizó a una aldea entera como una entidad, en lugar de individualmente o algunas parejas se aleatorizaron juntas y no como individuos) eso no hubiera generado un patrón que se detectara analizando las características de línea base.

Mi fuerte convicción es que PREDIMED es un ensayo seriamente defectuoso. No puedo confiar más en eso. Me encanta el aceite de oliva, pero lo siento, no puedo confiar en eso. Creo que hay problemas importantes más allá de la retractación. Estamos viendo algo referente a eso, y esperamos publicar algunas pruebas que demuestren que hay problemas más profundos.

Dr. Eric Topol: Eso es realmente importante, porque he sido influenciado por estudios previos, como el estudio Lyon Heart [5], que estuvo bastante bien hecho, y es un ensayo más pequeño, aunque para la prevención secundaria. Por esto, es un momento muy oportuno para hablar con usted. Una revista de alto perfil, The New England Journal of Medicine, retracta y republica un artículo en el mismo día. Algo está mal con nuestro método, ¿verdad?

Dr. John Ioannidis: Obviamente y, creo que solo republicar un ensayo con aparentemente los mismos resultados, no va a solucionarlo. En el caso de PREDIMED, argumentaría que uno tendría que obtener todos los datos originales (no los datos limpios, sino los datos brutos) antes de la revisión por pares, para que los analice un comité independiente.

Si esto sucediera, mi apuesta sería que los tamaños del efecto se reducirían o incluso desaparecerían. Odiaría ver eso. Me gustaría apostar contra mi propia predicción. Pero hay algunos problemas muy serios cuando confiamos en ensayos que no tienen transparencia. No tienen apertura. Ellos no están dispuestos a compartir. No están dispuestos a someterse a un nuevo análisis. No están dispuestos a someterse a un escrutinio independiente sobre lo que está sucediendo. Esto sigue siendo cierto para la mayoría de los ensayos aleatorizados publicados en The New

England Journal of Medicine y también en otras revistas científicas.

Dr. Eric Topol: ¿No pensó que los editores de The New England Journal of Medicine, particularmente debido a este hecho sin precedentes, habrían evaluado estos datos, e informado a los investigadores sobre la transparencia y la verdad?

Dr. John Ioannidis: Yo hubiera esperado eso y todavía espero que permitan una mayor investigación de ese ensayo. Si no aprendemos más sería una oportunidad perdida, porque creo que es solo la punta del *iceberg*. Está sucediendo mucho más y, de alguna manera, PREDIMED puede ser el más honesto, en comparación con otros ensayos.

Conflictos de interés intelectuales

Dr. Eric Topol: Eso por sí solo dice mucho. En algunos de sus escritos ha enfatizado el conflicto de interés intelectual. Pienso que es importante. La mayor parte de las personas realmente no entienden los prejuicios y el hecho de que tantas carreras se construyen sobre un sistema de creencias y una búsqueda en particular. Una crítica radica en que "el papel de John es ser el artista de desmontaje, y eso es un conflicto intelectual". ¿Cómo responde a ese cargo?

No creo que esté mal tener opiniones o hipótesis. Incluso no creo que esté mal tener creencias. Para ser sincero, cuando lanzo un nuevo proyecto trato de ser lo más abierto posible a todo tipo de resultados. En todo caso, mis prejuicios apuntan más a obtener resultados no significativos. Si obtengo resultados significativos, incluso si es sin sesgos, tengo que preguntarme: "¿Por qué lo hice? ¿Podría ser que me hubiera equivocado? ¿Podría ser que tuviera que mirar atrás y verificar el proceso, y encontrar algunos errores?". A veces he encontrado errores en el proceso, con suerte antes de publicarlos. Lo que hace que un científico tenga el reconocimiento de que puede ser parcial. Debemos vigilar esa posibilidad en cualquier cosa que hagamos.

Preimpresiones

Dr. Eric Topol: Esa es realmente una gran respuesta. Una de las cosas por las que me sorprendió, porque normalmente se encuentra en el lado negativo de casi todo, son las preimpresiones. Es bastante positivo en preimpresiones [6]. Díganos por qué ese es el caso.

John Ioannidis: Las preimpresiones son una oportunidad para difundir ampliamente la investigación y, previamente, para abrir esa investigación a la crítica en una etapa temprana para toda la comunidad científica. Uno podría argumentar: "Bueno, no hay una revisión por pares aquí". Soy un firme defensor de la necesidad de una revisión por pares, pero la revisión por pares no es óptima. De los trabajos que se envían, probablemente mejora sustancialmente alrededor de 20%, empeora aproximadamente 5% y 75% quizá no cambie mucho más que solo lingüística o estilísticamente.

Si pudiéramos tener un sistema donde la información esté disponible desde el principio para que toda la comunidad científica investigue, comente y haga sugerencias de mejora antes de tener el documento "definitivo", creo que sería algo bueno. La gente necesita darse cuenta de que esto es solo una diseminación temprana de la información y debe tomarse con un nivel extra de precaución.

Dr. Eric Topol: Soy un gran admirador, pero la única preocupación que he tenido es que algunas disciplinas, particularmente en inteligencia artificial, ahora consideran esto como la presentación final. Se están enviando muchos documentos sin la intención de pasar por el proceso de revisión por pares; no es que la revisión por pares sea tan buena, pero al menos existe otra capa de evaluación independiente ¿Podemos poner esto en marcha?

Creo que es notable que haya asumido el papel de la conciencia del campo y su trabajo haya sido tan impactante, el artículo número uno citado en PLoS Medicine [2], y en tantas otras revistas también. Ahora que ha expuesto los problemas, ¿a dónde va desde aquí? ¿Hace más de lo mismo? ¿Cómo logra que esto se desarrolle?

Dr. John Ioannidis: Mi deseo no es exponer los problemas. Obviamente, hay muchos problemas, por lo que no es gran cosa señalar otro, pero no tiene caso. Mi deseo es tratar de arreglar los problemas. Quiero asegurarme de que el trabajo que hago y el trabajo que hacen quienes colaboran conmigo, nos llevan a buscar soluciones, en lugar de simplemente identificar los problemas.

Gran parte del trabajo que he estado haciendo en el Centro de Innovación de Meta-Investigación en Stanford durante los últimos cuatro años se ha enfocado en la identificación de soluciones. Es posible que no sea fácil documentar soluciones y encontrar pruebas que las respalden. Al igual que las intervenciones en medicina o cualquier otra especialidad, necesitamos evidencia sobre las soluciones propuestas. Uno puede tener muchas ideas, pero algunas pueden ser horribles, algunas pueden ser neutrales y realmente no sirven de mucho, y otras pueden funcionar.

Lo bueno es que los científicos en general desean mejorar la ciencia. No creo que la gente quiera esconder cosas debajo de la alfombra; muchas comunidades científicas proponen soluciones, las implementan, las prueban y ven mejoras importantes en la credibilidad y transparencia de su trabajo. Se trata de dar sentido a las opciones, priorizarlas, ponerlas a prueba, eliminar las pistas falsas y avanzar más.

La mejora de 1% debido a la adopción de un mejor proceso científico en toda la ciencia es un progreso enorme. Podría traducirse en decenas de millones de vidas salvadas.

Dr. Eric Topol: Excelente punto. Observé que los algoritmos se utilizan para examinar las estadísticas de los artículos y usan inteligencia artificial. Esta puede ser una de las muchas formas en que podemos solucionar estos problemas.

Doctor, quiero agradecerle, no solo por esta entrevista, sino por el papel tan importante que ha desempeñado en medicina. Nos ha enseñado mucho. Realmente ha tenido un efecto fantástico, como una llamada de atención y no solo una vez; es *todo* el tiempo. Cada vez que veo algo gravemente defectuoso o posiblemente defectuoso, pienso en usted. Gracias por sus esfuerzos y su continua búsqueda de evidencia que sea real y por la excelencia en la investigación. Buena suerte, y éxito continuado para usted y sus colegas en Stanford.

Dr. John Ioannidis: Gracias, fue un gran placer hablar con usted y espero que tengamos más buenas noticias la próxima vez.

Dr. Eric Topol: Excelente. Gracias por acompañarnos y gracias a todos ustedes en *Medscape* y a nuestra audiencia por unirse a nosotros en esta serie de las personas más interesantes de la medicina.

Referencias

- Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 13 Jul 2005;294(2):218-28. doi: 10.1001/jama.294.2.218. PMID: 16014596.
- Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. Ago 2005;2:e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124. PMID:16060722.
- Ioannidis JPA, Stanley TD, Doucouliagos H. The power of bias in economics research. *Econ J*. 2017;127: F236-F265.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, y cols. Primary Prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 21 Jun 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. PMID: 29897866.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, y cols. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 16 Feb 1999;99(6):779-85. doi: 10.1161/01.CIR.99.6.779. PMID: 9989963.
- Annesley T, Scott M, Bastian H, Fonseca V, y cols. Biomedical journals and preprint Services: friends or foes? *Clin Chem*. Feb 2017;63(2):453-458. doi: 10.1373/clinchem.2016.268227. PMID: 27998906.

Tortura de datos y análisis torpes: errores con grandes bases de datos. Una conversación con el bioestadístico Frank E.

Harrell, Ph. D. (*Data torture and dumb analyses: Missteps with big data. a discussion with biostatistician Frank Harrell, PhD*)

Robert A. Harrington

Medscape, 6 de agosto de 2018

<https://www.medscape.com/viewarticle/899986>

Traducido por Medscape y editado por Salud y Fármacos

Dr. Robert A. Harrington: Hola. Soy Bob Harrington de Stanford University. Hay tenemos una transmisión multimedia interesante en *Medscape* con un buen amigo y colega, Frank Harrell.

No hay duda de que estamos viviendo una época sin precedente en relación con la investigación biomédica. Tenemos esta increíble máquina de descubrimiento operando que nos permite medir prácticamente cualquier proceso biológico humano. Esto incluye las diversas "ómicas" (genómica, proteómica, metabolómica) y también tecnología que mide continuamente una variedad de mediciones fisiológicas, como frecuencia cardíaca, temperatura y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Todo esto nos ha brindado la capacidad para reunir enormes cantidades de datos sobre individuos. También nos proporciona una tremenda capacidad para analizar estos datos en formas que tal vez no habíamos utilizado antes, en parte por la nube informática y los métodos computacionales cada vez más avanzados. A muchos nos interesa el concepto de cómo interpretar esta información que se acumula continuamente e incluir aspectos como redes sociales, localización por GPS y códigos postales para adquirir conocimientos sobre la salud y la enfermedad del ser humano que va más allá de lo que hasta ahora habíamos logrado.

Es para mí un verdadero privilegio tener como invitado a mi viejo amigo y colega, Frank Harrell. Frank es profesor de bioestadística en Vanderbilt University School of Medicine. También es un asesor estadístico experto del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la Food and Drug Administration de Estados Unidos y su grupo de bioestadística. Frank es la persona ideal con la cual tener una conversación acerca de cómo hemos llegado a este momento de la historia en la investigación biomédica. Podemos escuchar sus ideas sobre las oportunidades, los retos y los posibles obstáculos que él ve, en particular mientras hablamos sobre algunos de los nuevos métodos computacionales modernos, que incluyen aprendizaje automático, redes neuronales, y demás. Frank, gracias por acompañarme aquí en Medscape.

Frank E. Harrell: Es un verdadero placer estar aquí, Bob.

Harrington: ¿Quieres hacer algunos comentarios generales respecto a qué piensas de la enorme cantidad de datos que está ayudando a informar sobre la experiencia de salud humana y algunos retos que plantea para la comunidad científica?

Harrell: Efectivamente, es difícil saber dónde comenzar pues hay una visión de las cosas desde la perspectiva de la genómica y luego están todos estos otros campos que incluyen, como lo mencionaste, monitorización fisiológica moderna y continua, la cual creo que realmente ofrece más perspectivas que la mayor parte de los demás métodos no tienen.

Harrington: Sí, mantengámonos alejados de la genómica por ahora y hablemos del contexto más amplio de los datos.

Harrell: De acuerdo. La inmensa cantidad de datos y su rápida disponibilidad es un reto para todos, pero creo que los investigadores clínicos y algunos bioestadísticos no comprenden muy bien muchos aspectos. Una de las cosas que aprendes con el tiempo es que no necesariamente te vuelves más inteligente por trabajar en algo durante décadas y más décadas, pero sí adquieres perspectiva.

Una de las perspectivas en la que los estadísticos se hacen expertos con el tiempo es saber cuánto contenido de información es necesario para estar seguro de una conclusión sobre algo. Independientemente de que se trate de diagnosticar mejor a los pacientes, pronosticar mejor o comparar las terapias, se necesita una determinada cantidad de información para tener alguna esperanza de dar respuesta a una pregunta.

Hay una cuestión de tipo independiente en torno al sesgo, y esto realmente es un gran problema en las comparaciones de tratamientos. Aún cuando no se estén haciendo comparaciones de tratamientos, saber cuáles son las limitaciones de los datos es algo en lo que muchas personas todavía no son hábiles. Tienen esta impresión errónea de que, dada la naturaleza y la fácil disponibilidad de los datos, estos deben tener la información sepultada en sí mismos en alguna parte que permite dar respuesta a casi cualquier pregunta.

Harrell: Alguien tuiteó el otro día, y rápidamente reaccioné a ello, que consideraba que hay nuevos métodos de inferencia causal que pueden decir en tiempo real, mientras se está realizando un estudio clínico, cuáles pacientes están recibiendo el máximo beneficio del tratamiento. Sólo puntalicé que es matemáticamente imposible hacerlo. Es casi imposible hacerlo al

final del estudio, pero mientras se está llevando a cabo el estudio, es realmente difícil hacerlo. Hay esta especie de insensata similitud entre la tortura de datos y la tortura humana. Sabemos que en la tortura humana (y hay mucha evidencia de esto), si se tortura a una persona para obtener información, confesará lo que quiera escuchar el torturador.

Lo mismo ocurrirá con los datos, si torturas los datos, los datos confesarán y te dirán lo que desees escuchar. Luego el investigador avanza un poco y trata de hacer uso de esto, pero no es fiable. No es más fiable con los datos de lo que lo es con la tortura de personas. Existe esta creencia de que, si se utilizan métodos modernos, de repente habrá más información en los datos que la que nunca hubo.

Se está aplicando el aprendizaje automático, sobre todo a más enfermedades raras como tipos específicos de cáncer, en los que se está tratando de descubrir quién probablemente desarrollará metástasis, o cualquier cosa que traten de predecir.

Pueden tener un número limitado de pacientes, pero es posible que tengan un número ilimitado de posibles manifestaciones, como expresión de proteína, expresión de gen y polimorfismos de un solo nucleótido [SNP], y ahora estamos escuchando todo este revuelo en torno al microbioma y todos los demás tipos de "omas".

Si tienes un número limitado de sujetos y cuentas con decenas de miles de posibles factores predictores, no hay forma matemática de que este tipo de investigación realmente funcione. Con una excepción: si hay evidencia irrefutable que de algún modo todo el mundo lo pasó por alto y nadie la publicó antes (lo cual es improbable). Si hay una evidencia irrefutable, por ejemplo, "si una persona tiene tal característica, entonces todas tienen una enfermedad; y si no la tiene, entonces nadie tiene tal enfermedad," puedes encontrarla, no importa qué otra cosa más se arroje en los datos. Esta simplemente no es la forma en que ocurren las cosas con la investigación en la era moderna.

Tamaño de la muestra

Harrell: He escrito un blog sobre esto desde el punto de vista de ¿cuántos sujetos se necesitarían para hacer un buen estudio sobre una sola característica del paciente y relacionar esto con algo? Se puede plantear esto lógicamente. El tamaño mismo de la muestra que se necesitaría para hacer algo complejo, como la red neural, va a ser mayor que si se hubiese seleccionado de antemano una característica y se quisiera ver cómo se relaciona ésta con el desenlace en el paciente. En la esencia de esto está estimar algo como un coeficiente de correlación. ¿Cuántos pacientes se necesitan para estimar solo un coeficiente de correlación?

La respuesta es más de 300 pacientes para estimar únicamente eso. Esto es con una sola característica muy enfocada especificada de antemano y elegible para la predicción. Si esto requiere más de 300 y publicas un resultado de aprendizaje automático complicado con menos de 100 personas que utilizaron más de 1000 características elegibles, la esperanza de que en efecto esto se sostenga es simplemente cero. Tal vez recordarás los estudios consecutivos que se hicieron hace diez años para determinar variantes que predijeran el riesgo de cáncer de mama [1,2].

Utilizaron la misma clase de cohortes de mujeres, la misma clase de detección sistemática (SNP y estudios de asociación de todo el genoma [GWAS]) y todo era similar en la configuración. En esos dos artículos, los hallazgos no tenían un solo SNP en común. Fue un ejemplo impresionante de la imposibilidad de aprender tanto basándose en tan poco.

Harrington: ¿Cuál es el camino, Frank? Ciertamente una de las oportunidades de hoy en día es la vastedad de los datos, y a veces estamos tan enamorados con la vastedad, que nos podemos perder en ella.

Hay herramientas que nos ayudan a comprender los datos, pero de alguna manera lo que me parece que dices es que de todas formas hay que aplicar los principios básicos. Sin olvidar la cuestión de que el error de tipo 1 es uno de los temas a los que estás llegando aquí en términos de la tasa de descubrimiento falso. ¿Cómo pensamos siquiera que visualizar los datos podría ser útil mientras queremos descubrir hechos? ¿Quieres comentar sobre el error de tipo 1 y la visualización de los datos, dos temas en los que has invertido mucho tiempo?

Harrell: Sí, me gustaría mencionar cosas que son casi eso.

Harrington: De acuerdo.

Harrell: La tasa de descubrimiento falso, que está relacionada con el error de tipo 1, es muy importante, pero las personas prestan demasiada poca atención a la tasa de falsos negativos. La gente está publicando cosas que están anunciando descubrimientos que apenas son publicables. Podría ser un odds ratio de 1,3 o algo, y no clínicamente predictivo de nada. Estaban descartando un gran número de características que no pasaron la prueba de detección de características, sin darse cuenta realmente de que su tasa de falsos negativos estaba por las nubes.

Hay una verdadera falta de apreciación de la fiabilidad de los descubrimientos y la confiabilidad de los no descubrimientos, sobre todo los últimos. Creo que esto realmente está frenando la investigación. Las personas están descartando cosas que tienen información, y parte del razonamiento es porque están buscando parsimonia.

Quiero decir que la parsimonia es la enemiga de la precisión predictiva. La naturaleza tiene muchas trayectorias y sistemas de respaldo genético y todo, y la parsimonia no es la forma en que funciona la naturaleza. Es la forma en que funcionan las cosas a veces en física, pero no tanto en biología.

La idea de que casi toda investigación que se ve publicada en un modo de descubrimiento es un intento de ser parco es donde hay un serio error. Mejores métodos de analizar los datos dirán, "¿Qué clase de señal hay ahí si no tratamos de comprender tal señal?" El primer paso es medir la señal que es predictiva.

¿Estás tratando de diagnosticar cáncer de colon? Si tienes datos adecuados con suficientes casos de cáncer de colon y controles, puedes comenzar a analizarlo. Tal vez encuentres que hay una señal oculta entre estos miles de variables para el valor de $R^2 = 0,4$ en predecir un diagnóstico final de cáncer de colon. Luego te contentas con publicar un artículo en que $R^2 = 0,04$. Mi conclusión de esto sería, hay un 0,36 de señal del que no tienes la menor idea porque trataste de atribuírselo a algo más. Trataste de ser parsimonioso y ahí es donde cometiste el error. Esta clase de

investigación realmente es difícil de justificar. Si solamente estás recuperando un décimo de la señal a la que aspiras —sea de tipo diagnóstico o pronóstico o lo que sea— estás publicando algo que incluirás en tu curriculum vitae, cuenta para la promoción, pero nunca tendrá utilidad clínica, y rápidamente abandonas dónde estaba la señal en gran parte de lo que llamas pérdida de funciones.

Abandonaste eso y te contentaste con publicar algo que casi ni siquiera tenía señal, pero fue estadísticamente significativo. Esta es una falta de comprensión de cómo múltiples factores operan en conjunto y cuáles son las trayectorias. Simplemente veo que es un problema predominante en la investigación de imágenes, genética, proteómica y tal vez en el microbioma, respecto al cual he tenido menos experiencia.

Existe un problema diferente, y me encantaría comentarlo. Muchos investigadores no comprenden la clase de variables en las que realmente tienen que concentrarse.

Un metanálisis fantástico demostró que la historia de la investigación genética en factores de riesgo para la depresión es solo una serie de resultados conflictivos con señales débiles [3]. Integraron todo y trataron de estimar qué tanto de la depresión podía explicarse por fuerzas genéticas frente a la captación de sucesos en la vida de la persona.

¿Cuántas tragedias (por ejemplo, la muerte de un cónyuge, la muerte de un hijo) había sufrido la persona?

Demostraron que los sucesos de la vida solo se burlaban de los factores genéticos; no hubo comparación. Muchos ejercicios predictivos avanzan donde las personas realmente ya no están tomando esto en cuenta. Escuché una vez a un genetista de la University of Washington decir: "Si tuviese una opción de medir el colesterol o de saber que alguien tuviera predisposición a la hiperlipidemia, mediría el colesterol siempre".

Harrington: En un artículo publicado más o menos el año pasado se analizaron las técnicas de aprendizaje automático [4]. Dijeron que el aprendizaje automático era mejor que el cardiólogo para predecir los eventos cardiovasculares. Luego enumeraron todas las variables que la máquina identificaba como muy predictivas. Una de las variables que fue la más importante fue "sin datos disponibles". Esto afirma tu punto de que realmente necesitas comprender cuáles son los procesos biológicos o cuáles son los imperativos clínicos.

Frank, esto me lleva a los días del banco de datos de *Duke University*, en que los médicos y estadísticos hablaban acerca de lo que estaban observando que parecía tener importancia en el contexto clínico, y luego lo retomaban y formalmente lo evaluaban. Es un ejercicio que no queremos olvidar. No debería ser una caja negra. Deberíamos pensar en cuáles son las observaciones —desde el punto de vista biológico o clínico— que parecen ser importantes.

Harrell: Invertimos mucho tiempo desglosando cosas en componentes lógicos que se pudiesen comprender desde el punto de vista clínico y que fuesen muy predictivos. ¿Cuál es una buena manera de calificar la enfermedad coronaria obstructiva? ¿Cuál es una buena manera de calificar la isquemia y cuáles son las diferentes manifestaciones de la isquemia? ¿Cuáles son las

diferentes manifestaciones de la insuficiencia cardíaca y cómo se integra todo esto? ¿Cómo se califica la vasculopatía periférica, etcétera? Y creamos índices para resumir cada uno de estos fenómenos.

Esto condujo a una gran estabilidad a lo largo de los años, así como a años de análisis de datos, en vez de analizar las características individuales. La interpretación clínica siempre estuvo ahí. Las personas necesitan tomar en cuenta qué es lo que tendrá sentido, será predictivo y útil en la toma de decisiones clínicas. El artículo al que te refieres puede ser el mismo que leí, en el que demostraron que, si utilizabas muchas pruebas médicas, tenías el resultado de la prueba; y si se ordenaba o no ordenaba la prueba, el aspecto que era predictivo era la conducta del médico de ordenar la prueba. El algoritmo de aprendizaje automático en ningún momento encontró que necesitaba utilizar los resultados de alguna de ellas. Esto es realmente interesante, pues cuando piensas en trasladar esto a otro contexto clínico en que los patrones de práctica de ordenamiento de pruebas son diferentes, pero tal vez el significado de los resultados de la prueba no sea tan diferente, creo que desperdiciaron la oportunidad.

Harrington: Efectivamente, estoy de acuerdo contigo. Frank, podría seguir charlando contigo todo el día sobre el aprendizaje automático y nuevas formas de pensar en los datos. La enseñanza que me queda de esto es que hay que recordar algunos principios

básicos de la estadística mientras pensamos en hacer buena investigación clínica. Gracias por acompañarnos aquí en Medscape Today.

Mi invitado el día de hoy ha sido Fran Harrell, profesor de bioestadística en la Vanderbilt University School of Medicine. Frank, gracias por acompañarnos.

Harrell: Gracias por invitarme. Verdaderamente lo disfruté, Bob.

Referencias

1. Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, y cols. Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med*. 18 Mar 2010;362:986-993. doi: 10.1056/NEJMoa0907727. PMID: 20237344.
2. Reeves GK, Travis RC, Green J, Bull D, y cols. Incidence of breast cancer and its subtypes in relation to individual and multiple low-penetrance genetic susceptibility loci. *JAMA*. 28 Jul 2010;304:426-434. doi: 10.1001/jama.2010.1042. PMID: 20664043.
3. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, y cols. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 17 Jun 2009;301:2462-2471. doi: 10.1001/jama.2009.878. PMID: 19531786.
4. Weng SF, Reys J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS ONE*. 4 Abr 2017;12:e0174944. doi: 10.1371/journal.pone.0174944. PMID: 28376093.

Globalización y Ensayos Clínicos

China aún no está preparada para realizar ensayos clínicos para la industria farmacéutica (*China isn't yet ready to conduct clinical trials for the pharma industry*)

Anne Poli

Statnews, 3 de agosto de 2018

<https://www.statnews.com/2018/08/03/china-clinical-trials-infrastructure-transparency/>

Traducido por Salud y Fármacos

China, con su enorme población y siendo el segundo mercado farmacéutico más grande del mundo, debería estar preparada para convertirse en un líder mundial en ensayos clínicos para nuevos medicamentos y dispositivos médicos. Pero no está del todo lista para eso.

Los problemas de protección de los participantes en investigación clínica, la falta de infraestructura apropiada para hacer ensayos clínicos y la poca transparencia hacen de China un país no confiable para realizar ensayos clínicos. Como profesional de investigación clínica con más de una década de experiencia en la industria global, he visto que se realizan ensayos clínicos en muchos países, pero aún no he trabajado con una compañía de EE UU que haya optado por realizar un ensayo clínico en China.

La protección de los participantes es una parte fundamental de los ensayos clínicos. Al decidir dónde se hará el ensayo, las compañías de tecnología médica y farmacéutica deben seleccionar los países que cuentan con sistemas adecuados de protección. China ha tenido problemas y desafíos con la protección de los sujetos humanos durante años. La ausencia histórica de infraestructura de investigación clínica en China ha

dado lugar a problemas de adhesión a las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el estándar de oro internacional para mantener los estándares éticos y de calidad en los ensayos clínicos.

Como ejemplo, casi todos los sitios de investigación clínica en China son hospitales, ya que no hay prácticas privadas. Debido a eso, los participantes en los ensayos clínicos reciben el mismo trato que los pacientes normales. Eso es un problema porque el personal del estudio, que son empleados regulares del hospital, no tiene experiencia en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, lo que pone en riesgo la integridad del estudio, sin mencionar la protección del paciente.

Otra preocupación es la transparencia de la investigación clínica. Durante los últimos años se han documentado varios casos de fraude o falsificación de resultados de ensayos clínicos en China. Eso llevó a la Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA) a lanzar una iniciativa en 2015 para inspeccionar más de 1.600 solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos que estaban pendientes de aprobación. Esta iniciativa descubrió una gran cantidad de datos no auténticos, y el CFDA se vio obligado a retirar o rechazar alrededor del 90% de esas solicitudes. Desde entonces, el CFDA ha exigido que los solicitantes incluyan un informe de autoinspección para cada ensayo clínico. Eso debería ayudar a minimizar el fraude en los datos y aumentar la transparencia.

A pesar de que las nuevas leyes y regulaciones chinas tienen como objetivo mejorar la implementación de los ensayos clínicos y proteger a los participantes, sigue habiendo problemas con la calidad y la supervisión adecuada, y con cumplir las regulaciones para proteger a los participantes en los ensayos clínicos.

En el papel, las protecciones actuales parecen estar en línea con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización. Pero si se analiza más cercanamente, hay grandes diferencias en la forma en que se implementan estas leyes. Por ejemplo, no hay forma de asegurar que se cumplen las nuevas leyes y no hay pautas detalladas para garantizar el consentimiento informado, una parte esencial de la participación en ensayos clínicos.

China se unió recientemente a la Conferencia Internacional de Armonización como miembro regulador. Según la FDA de EE UU, China se ha comprometido a "transformar gradualmente a sus autoridades reguladoras de medicamentos, la industria y las instituciones de investigación para implementar las guías y estándares técnicos de la coalición internacional".

Las directrices de Buenas Prácticas Clínicas, aunque son útiles para estandarizar la supervisión ética de los ensayos clínicos, pueden ser objeto de interpretación. Al implementar estas pautas en países problemáticos como China, los patrocinadores de ensayos deben maximizar su esfuerzo por garantizar la adherencia a las normas y el compromiso con respetar los criterios éticos durante la implementación de los ensayos. Regulaciones recientes han establecido más niveles de supervisión, incluyendo la promesa de China de implementar las recomendaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización, pero aún tenemos que ver si esto tendrá algún

efecto real en la calidad general de los ensayos clínicos que se realizan allí.

Parte del problema es que los investigadores que hacen ensayos clínicos tienen mucho poder en la sociedad china, y se confía en lo que ellos dicen para interpretar las regulaciones. Los funcionarios de CFDA, en lugar de actuar como supervisores, generalmente siguen la interpretación de los investigadores.

Sobre el papel, las protecciones para los participantes en ensayos clínicos que China ha implementado son cada vez más adecuadas. Y su membresía en la Conferencia Internacional de Armonización y el compromiso de promulgar sus directrices de Buenas Prácticas Clínicas debería ayudar a mejorar la protección de los sujetos de investigación. Sin embargo, en la práctica, la implementación de estas protecciones, leyes y regulaciones sigue siendo inadecuada.

Si una compañía farmacéutica de EE UU me preguntara hoy si debería realizar un ensayo clínico en China, diría que no. La forma en que respondería el año próximo, o al año siguiente, dependerá de si China puede mejorar la protección de los participantes en ensayos clínicos, aumentar la transparencia y establecer una clara delimitación de la infraestructura para la investigación clínica.

China podría algún día convertirse en la meca de los ensayos clínicos globales. Pero hay mucho por hacer antes de que eso suceda.

Ensayos Clínicos y Ética

Los estudios de fase 3 con biosimilares, ¿son éticos? Gillian Woollett de Avalere opina. (*Are phase 3 studies for biosimilars unethical? Avalere's Gillian Woollett weighs in*)

Kelly Davio

Center for Biosimilars, 30 de agosto de 2018

<https://www.centerforbiosimilars.com/news/are-phase-3-studies-for-biosimilars-unethical-avalere-gillian-woollett-weighs-in>

Traducido por Salud y Fármacos

"Esto se reduce a la pregunta básica que se tiene que hacer cuando piensa en realizar un estudio clínico con sujetos humanos ... no experimente con seres humanos a menos que realmente vaya a aprender algo", dijo Gillian R. Woollett, MA, DPhil, vicepresidente senior de Avalere Health.

Un artículo reciente en BioDrugs, escrito por el médico Francois-Xavier Frapaise, PhD, sostiene que, dado el avance en los métodos analíticos para comprender la relación estructura-función de los medicamentos biológicos, es posible que ya no sea necesario hacer ensayos fase 3 para medicamentos biosimilares. En un comentario, que también aparece en BioDrugs, Christopher J. Webster de BioApprovals y Gillian R. Woollett, MA, DPhil, vicepresidente senior de Avalere Health, mencionan lo que llaman una razón aún más importante para poner fin a la mayoría de los estudios de la fase 3 para biosimilares: los resultados de estos estudios con respecto a la biosimilaridad no están en duda, carecen de validez científica y, por lo tanto, ética.

En una entrevista con The Center for Biosimilars, Woollett

explicó con más detalle su punto: "Esto se reduce al concepto básico que tiene que respetar cualquier estudio clínico con sujetos humanos ... no experimente en seres humanos a menos que realmente vaya a aprender algo", y en el caso de los estudios confirmatorios de fase 3 para biosimilares, no existe una expectativa razonable de que estos estudios fomenten la comprensión científica o contribuyan con nueva información que pueda ayudar en la evaluación regulatoria del producto.

A la pregunta de si los ensayos clínicos de este tipo pueden ser éticamente defendibles si benefician a los pacientes al brindarles una terapia a personas que de otra manera no tendrían la oportunidad de recibir un producto biológico, Woollett dijo que el acceso es un tema aparte.

"Si bien el acceso puede ser excelente en un ensayo clínico, realmente no puede superar el hecho de que si no tiene una pregunta importante, si no hay incertidumbre residual como diría la FDA, se debería aprobar el producto" en ese momento, dijo.

Dado el alto nivel de similitud analítica que se puede demostrar utilizando las herramientas actuales, hay pocas probabilidades de que queden preguntas pendientes. Woollett usó una metáfora conocida para ilustrar su punto: "Cuando era niño, mi padre decía: 'Si has hecho todo bien, el cortacésped debe ponerse en marcha'. Si nos quijabamos porque el viejo cortacésped no arrancaba, nos decía 'no has hecho todo bien'". Lo mismo, dijo, es cierto para los biosimilares: "Con la exquisita fidelidad que buscamos en estas coincidencias analíticas, la molécula no tiene

más remedio que hacer lo mismo” que el producto de referencia. Esa afirmación es cierta, explicó, incluso para un producto como rituximab, que tiene un método de acción diferente cuando se usa para tratar enfermedades malignas y las no malignas.

En opinión de Woollett, los estudios de confirmación de fase 3 a menudo se realizan en biosimilares porque los fabricantes de medicamentos creen que los datos de estos estudios serán útiles para promover el biosimilar a los médicos que de otra manera se sentirían incómodos utilizando el producto.

"Aquí es donde creo que tenemos que hacer colectivamente un mejor trabajo para explicar de qué se trata la biosimilaridad" a los prescriptores, dijo Woollett, en lugar de continuar realizando costosos y largos "estudios para sentirse bien", simplemente "para complacer la falta de comprensión" entre los clínicos.

Señaló al biosimilar de adalimumab, Amjevita, para el cual Amgen realizó dos estudios separados de fase 3 (en artritis reumatoide y psoriasis en placa) cuando la FDA solo solicitó uno de estos estudios. "Si realiza estudios clínicos con fines de marketing", dijo Woollett, tal compromiso implica "... ese mismo problema de validez científica y ética. También está costando a la competencia" sin lograr un mejor producto como resultado. "La regulación coherente y basada en la ciencia es la única forma justa de abordar esto", dijo Woollett.

En términos de educar mejor a los médicos sobre la base analítica de la biosimilaridad, Woollett dijo que la FDA debe hacer un mayor esfuerzo para ser la fuente principal de información sobre los biosimilares, haciendo declaraciones claras y explícitas sobre los biosimilares para que los grupos profesionales puedan usarlas para educarse ellos mismos y a otros sobre la naturaleza de la biosimilaridad.

Referencia

Webster CJ, Woollett GR. Comment on "The end of phase 3 clinical trial in biosimilars development?" *BioDrugs* (publicado en línea, 16 de agosto 2018). *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):519-521. doi: 10.1007/s40259-018-0297-y.

El sistema hospitalario de Minneapolis suspende algunos ensayos clínicos (*Minneapolis Hospital System suspends some clinical trials*)

US News, 27 de junio de 2018

<https://www.usnews.com/news/best-states/minnesota/articles/2018-06-27/minneapolis-hospital-system-suspends-sedation-clinical-trial>

Traducido por Salud y Fármacos

Un sistema hospitalario de Minneapolis dice que detendrá los ensayos clínicos que obtienen el consentimiento de los pacientes después de que hayan recibido el tratamiento.

Hennepin Healthcare anunció la medida el martes, un día después de suspender un estudio sobre el uso del sedante ketamina en personas agitadas tratadas por paramédicos.

El director médico de Hennepin Healthcare, el Dr. William Heegaard, dijo a la Junta del Condado de Hennepin que la decisión se produce en respuesta a preocupaciones éticas sobre el estudio. Heegaard defendió las prácticas del sistema, pero dijo

que quiere suspender su investigación y atender las quejas, informó el Star Tribune.

Heegaard no dijo cuántos estudios serían suspendidos. Pero dijo que los estudios en que "no se requiere consentimiento" se detendrán, a menos que al hacerlo se ponga a los pacientes en riesgo.

"La comunidad está sufriendo. Lo veo", dijo Heegaard. "No queremos aumentar el dolor y la desconfianza. Podemos hacerlo mejor".

En general, el uso de sedantes por los paramédicos de Hennepin Healthcare ha disminuido en los últimos años, pero la ketamina se ha usado con más frecuencia, según Heegaard. Atribuyó el aumento a interacciones con pacientes que experimentan "agitación profunda", que según él es una condición que puede ser fatal sin intervención médica.

Heegaard enfatizó que los paramédicos no aumentaron el uso de ketamina para responder a las necesidades del estudio.

"Solo lo usamos en situaciones que está en peligro la vida", dijo.

El uso de ketamina por parte de los paramédicos durante las llamadas de emergencia ha sido objeto de una investigación independiente encargada por Minneapolis.

Una investigación realizada por la Oficina de Conducta Policial de la ciudad encontró que el número de inyecciones de ketamina durante las llamadas a la policía aumentó de tres en 2012 a 62 el año pasado.

Nota de Salud y Fármacos. Sharon Begley escribió en Statnews el 29 de octubre de 2018 (<https://www.statnews.com/2018/10/29/er-patients-given-ketamine-powerful-drugs-without-consent/>). En julio 2018, Public Citizen y 64 médicos, bioeticistas y otros expertos solicitaron a la FDA y a la oficina de protección de los sujetos que participan en investigación clínica, que es parte del ministerio de salud de EE UU, que investigara los estudios que se realizaron en los hospitales Hennepin de Minneapolis. En agosto, la FDA terminó su informe, que incluyó más estudios que los que inicialmente habían causado preocupación. La FDA dijo que el Comité de Ética en Investigación (CEI) no recomendó que los investigadores obtuvieran el consentimiento informado para cuatro de los ensayos clínicos, y determinó que los otros cinco calificaban para su revisión por la vía rápida.

Al menos tres de los ensayos clínicos que evaluaron los inspectores de la FDA involucraron a pacientes que llegaban muy agitados a los servicios de urgencias. Los criterios para determinar el nivel de agitación los establecieron los investigadores, y los técnicos de urgencias eran responsables de aplicarlos a los pacientes. Al parecer los líderes del estudio convencieron al CEI que esos pacientes no estaban en condiciones de ofrecer el consentimiento informado. Sin embargo, la bioeticista Leigh Turner de la Universidad de Minnesota dijo que estos pacientes se consideran vulnerables y por lo tanto hay que extremar las precauciones, como por ejemplo solicitar que sea un pariente o representante legal quien otorgue el consentimiento informado. Además, hay dudas de que los pacientes no pudieran consentir, pues según la Dra Turner, los investigadores estaban incluyendo a pacientes con un nivel de agitación parecido al que cualquiera de nosotros podría experimentar cuando nos ponen una multa de tráfico.

En el primer estudio que citan los inspectores de la FDA, los investigadores inyectaron ketamina o haloperidol a los pacientes que

acudieron a urgencias para disminuir su nivel de agitación. La ketamina no está aprobada para ese uso. Según el protocolo, los pacientes que llegaban durante determinados meses recibieron ketamina y los que acudían durante otros meses haloperidol.

Algunos de los pacientes tratados con ketamina experimentaron problemas de respiración: 39% de los tratados con ketamina y 4% de los tratados con haloperidol. Antes de empezar el estudio los investigadores advirtieron que según un artículo de 2013, la ketamina puede afectar la respiración y solo debe administrarse a los pacientes más agitados.

El segundo ensayo comparó la ketamina con lo midazolam, de forma aleatorizada, y al igual que en el otro ensayo sin tener en cuenta que producto podía ser más adecuado para el paciente. El hospital suspendió este estudio en junio, por razones poco claras, y los investigadores tampoco obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes.

Un tercer ensayo comparó la seguridad y eficacia de cuatro medicamentos (los antipsicóticos -olanzapina, haloperidol y ziprasidona- y el sedante midazolam) en pacientes agitados. Los científicos del hospital solicitaron a la FDA que los eximiera de su obligación de obtener el consentimiento informado, pero la FDA rechazó la solicitud. Los investigadores posteriormente solicitaron la aprobación del CEI diciendo que el estudio era observacional (es decir, los pacientes recibirían el tratamiento que los médicos consideraran más apropiado, en lugar de según el protocolo) y por lo tanto podía ser revisado por la vía rápida. El CEI estuvo de acuerdo y los eximió de obtener el consentimiento informado. En realidad, no era un estudio observacional, los participantes recibieron uno de los cuatro medicamentos dependiendo de cuando llegaron al servicio de urgencias.

Los inspectores de la FDA determinaron que algunos de los participantes en los cuatro estudios eran vulnerables a la coerción o a la influencia indebida, y el CEI no exigió que los investigadores hicieran nada para proteger la seguridad de los pacientes.

Public Citizen, además de solicitar al Ministerio de Salud que suspendiera todos los ensayos clínicos, dijo que el hospital tenía que disolver el CEI existente, entrenar a otro CEI y a los investigadores que realizan investigación en seres humanos, así como informar a los participantes que fueron involuntariamente incluidos en ensayos clínicos sobre las estrategias que iban a utilizar para evitar cometer los mismos errores en futuros ensayos.

Documentos plantean nuevas preocupaciones sobre el estudio de litio en niños (*Documents raise new concerns about lithium study on children*)

Jodi S. Cohen

ProPublica, 3 de julio de 2018

https://www.propublica.org/article/university-of-illinois-chicago-mani-pavuluri-lithium-study-complaints?utm_source=pardot&utm_medium=email&utm_campaign=dailynewsletter

Traducido por Salud y Fármacos

Un destacado psiquiatra de la Universidad de Illinois en Chicago inscribió a sus hijos pequeños como sujetos control saludables en un estudio con problemas.

Los registros recientemente obtenidos plantean preocupaciones adicionales sobre la investigación y la supervisión de la Dra. Mani Pavuluri, una psiquiatra pediátrica muy reconocida de la Universidad de Illinois en Chicago, cuyo ensayo clínico que estudia los efectos del litio en niños se cerró por mala conducta.

ProPublica Illinois ha aprendido:

- Los padres de al menos ocho niños que participaron en los ensayos de Pavuluri se comunicaron con UIC al enterarse de que había violado las reglas de investigación, un número mayor al que había revelado la universidad con anterioridad, aunque los funcionarios de la UIC insisten en que solo una de las consultas fue una queja.
- Pavuluri inscribió a 101 niños y adolescentes diagnosticados con trastorno bipolar en el estudio de litio antes de que se detuviera al enfermarse uno de los sujetos jóvenes. Los funcionarios de la UIC previamente se negaron a responder preguntas sobre cuántos niños participaron en el estudio financiado por el gobierno, diciendo que era objeto de una investigación federal en curso.
- Los dos hijos pequeños de la psiquiatra estaban entre los 132 niños y adolescentes que participaron como sujetos control saludables, una violación del protocolo de la universidad y de las prácticas de investigación generalmente aceptadas.

Una investigación realizada por ProPublica Illinois a principios de este año reveló que el Instituto Nacional de Salud Mental le ordenó a la universidad que devolviera los US\$3,1 millones que había recibido como subvención para financiar el estudio de Pavuluri. El estudio de cinco años, "Neurociencia afectiva del trastorno bipolar pediátrico", utilizó imágenes para observar cómo funcionaban los cerebros de adolescentes con trastorno bipolar antes y después de tomar el litio. Los escáners se compararon con imágenes cerebrales de niños sanos y no medicados.

NIMH exigió el reembolso, una rara reprimenda, al determinar que Pavuluri había "incumplido de manera grave y continuada", y por los fallos del comité de ética en investigación de la universidad, o IRB, un panel de profesores responsable de revisar las investigaciones con seres humanos.

Entre otros hallazgos, NIMH concluyó que Pavuluri probó el litio en niños menores de 13 años, aunque se le dijo que no lo hiciera y no alertó adecuadamente a los padres sobre los riesgos del estudio. Una investigación de la universidad concluyó que falsificó datos para encubrir la mala conducta, según los documentos.

La investigación de ProPublica Illinois encontró que los funcionarios de la UIC no evaluaron ni monitorearon adecuadamente la investigación de Pavuluri, y luego, después de darse cuenta de que había infringido las reglas, continuó promoviendo su experiencia al público mientras durante años mantenía una práctica médica activa. Pavulluri renunció a la UIC a partir del 30 de junio.

Pavuluri no devolvió las llamadas para obtener comentarios.

Pavuluri se unió al departamento de psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois en 2000 y fundó el Programa de trastornos pediátricos de estado de ánimo, que se convirtió en una clínica de renombre nacional que atrajo a niños de todo el país con trastorno bipolar y otras enfermedades mentales relacionadas con el estado de ánimo.

Le pagaban unos US\$200.000 al año, más bonos. Además de su investigación, trató y supervisó el cuidado de miles de niños, incluyendo 1.200 en los cinco años posteriores a la investigación bajo escrutinio.

El estudio de litio de Pavuluri comenzó en 2009 y se detuvo en 2013, junto con otros dos proyectos financiados por el gobierno federal que ella supervisaba. Anteriormente, la universidad había devuelto casi US\$800.000 que aún no se habían gastado en esos dos estudios, y luego en diciembre reembolsó los US\$3,1 millones de un fondo designado para investigación, administración, becas estudiantiles y operaciones de construcción.

El resultado es que los funcionarios universitarios han dicho que no están seguros de lo que podrán de financiar.

Los funcionarios de la universidad se han negado a hablar sobre el asunto, y solo han contestado a preguntas por correo electrónico. Cuando se les preguntó en abril cuántas reclamaciones habían recibido la UIC de los pacientes de Pavuluri o de los sujetos de investigación, los funcionarios respondieron que habían recibido una carta en nombre de un sujeto del estudio con respecto a una posible reclamación por mala praxis.

Esa familia se comunicó con UIC después de recibir en junio de 2014 la carta que la universidad envió a las familias para alertarlos sobre los problemas con la investigación de Pavuluri. La carta explicaba que los niños inscritos en tres de sus estudios podrían haber corrido un mayor riesgo del que los formularios de consentimiento y las formas donde se obtiene el permiso de los padres. Esa familia no hizo una reclamación, dijo UIC.

Los registros obtenidos recientemente por ProPublica Illinois, sin embargo, muestran que al menos otras siete familias se comunicaron con UIC después de recibir la carta de junio de 2014. Un empleado de UIC que compiló una hoja de cálculo con las llamadas también escribió resúmenes de dos de ellas, describiéndolas como "quejas de los padres con respecto al tratamiento de su hijo como sujeto de investigación", según un correo electrónico obtenido por ProPublica Illinois.

Los funcionarios de la UIC aún mantienen que las llamadas fueron "consultas" y no quejas, y por lo tanto dicen que respondieron con precisión a las preguntas que anteriormente había hecho ProPublica Illinois.

"La Universidad interpretó su uso de la palabra queja de acuerdo con la definición de la palabra que se encuentra en el Diccionario Merriam-Webster (versión en línea): 'una acusación formal contra una parte'".

La madre de un niño inscrito en el estudio que llamó a UIC después de recibir la carta, no la familia que sugirió hacer una reclamación por negligencia, dijo que quería que la universidad "supiera que tuvo un impacto negativo en mi hijo".

"Les estaba diciendo que mi hijo fue perjudicado por este estudio", dijo. "Para mí, eso es una queja".

Si bien no solicitó ninguna acción específica, dijo que estaba decepcionada de que su llamada simplemente se considerara una "respuesta a la carta". Dijo que nunca recibió respuesta de la universidad.

"Quería que se dieran cuenta de que le lastimaron y que, por ello lo tuviera en cuenta al tomar decisiones futuras sobre el Dra. Pavuluri y cómo se supervisan los estudios en general", dijo la madre, cuyo hijo tenía 10 años cuando participó en el estudio. La mujer pidió no ser identificada para proteger la privacidad de su hijo.

ProPublica Illinois solicitó en marzo el registro de los inscritos en el estudio de litio a través de la Ley de Libertad de Información para confirmar cuántos niños recibieron litio. La universidad se negó a proporcionar el documento y no respondió preguntas sobre el número de participantes, citando las leyes federales y estatales relacionadas con la privacidad del paciente, así como una investigación en curso.

ProPublica Illinois apeló al fiscal general de Illinois, cuyo consejero de acceso público maneja las apelaciones a la ley de libertad de información (FOIA), y la universidad proporcionó el registro en junio. Otras apelaciones al consejero de acceso público están pendientes.

El registro muestra que se inscribieron 101 niños en el grupo designado para tomar litio entre febrero de 2009 y el 25 de enero de 2013, el mismo día en que UIC informó a los funcionarios federales que uno de los sujetos se había enfermado.

El NIMH concluiría más tarde que aproximadamente el 86% de los sujetos no cumplían con los criterios de elegibilidad para participar porque tenían menos de 13 años, habían usado medicamentos psicotrópicos anteriormente o tenían otras razones para no ser elegibles, según los informes.

Los 132 sujetos sanos se inscribieron entre enero de 2009 y octubre de 2011. Completaron varias tareas mientras se sometían a escaners cerebrales y se les extrajo sangre. Se les pagaría US\$100 por participar, según muestran los documentos.

Los hijos de Pavuluri, que entonces tenían 11 y 14 años, se inscribieron para participar en el estudio como controles sanos, según muestran los documentos. Pavuluri firmó los formularios de consentimiento de los padres y sus hijos firmaron lo que se conoce como un formulario de consentimiento para aceptar participar.

Los funcionarios de la UIC no respondieron a preguntas sobre por qué los hijos de Pavuluri podían inscribirse o si se les pagaba. En su lugar, escribieron: "Basándose en las prácticas habituales, el CEI no aprobaría que un investigador inscribiera a miembros de la familia en sus propios estudios de investigación".

Michael Carome, un ex funcionario de alto rango en la Oficina de Protección de Investigaciones Humanas del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE UU dijo que el hecho de que un madre haya dado su consentimiento para que sus hijos participen en su propia investigación genera preocupaciones éticas "sobre todo en investigación que puede ser bastante estresante para un niño".

"Como mínimo, la investigadora no debería haber hecho eso sin obtener la aprobación del CEI", dijo Carome.

Los registros muestran que la investigación de Pavuluri estuvo plagada de fallas de supervisión, ya que el CEI aprobó cambios en el estudio, incluyendo la reducción de la edad mínima de los participantes a 10 años, aunque NIMH lo prohibió específicamente.

A medida que avanzaba el estudio también hubo deficiencias en la supervisión independiente. Por un lado, Pavuluri y un co-investigador fueron miembros de la junta de monitoreo y seguridad de datos del ensayo, que se encargaba de observar el progreso del ensayo y la seguridad de sus participantes. La política de los NIH recomienda que los miembros de la junta "no estén asociados de ninguna manera con el ensayo".

En una entrevista a principios de este año, Pavuluri describió los errores como descuidos mientras supervisaba varios estudios y dijo que tomó las mejores decisiones para sus pacientes. Añadió que recibió un entrenamiento mínimo y orientación de la universidad.

"Tuve cuidado y traté de hacer lo mejor posible con cada niño en particular", dijo. "Pensé que podría manejarlo bastante razonablemente y francamente, no estimé que tendría consecuencias tan serias".

Según los registros, la investigación de Pavuluri sigue siendo analizada por la oficina del inspector general del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU, que examina el mal uso, el fraude y el abuso en los programas gubernamentales, y por la Oficina de Integridad de la Investigación.

Grupo de defensa del consumidor pide al NIH que pare un peligroso estudio de un tratamiento contra la sepsis

(Watchdog group calls for NIH to halt 'dangerous' study of sepsis treatment)

Sharon Begley

Statnews, 28 de agosto de 2018

<https://www.statnews.com/2018/08/28/nih-sepsis-study-public-citizen/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un grupo de defensa del consumidor está pidiendo a los Institutos Nacionales de la Salud que suspendan inmediatamente la inscripción de pacientes en un ensayo clínico para el tratamiento de sepsis y que inicien una investigación sobre la forma en que el estudio recibió la aprobación, explicando que pone a los pacientes en riesgo de sufrir daños graves, incluyendo la muerte.

El grupo, Public Citizen, dice en una carta fechada el martes que el protocolo del estudio también tiene "tantos problemas básicos de diseño" que no producirá resultados confiables.

Los problemas con el estudio "CLOVERS" son tan serios que "es difícil imaginar que una persona razonable acepte inscribirse ... si él o ella estuvieran completamente informados sobre [su] verdadera naturaleza y riesgos", escribieron el Dr. Sidney Wolfe

y el Dr. Michael Carome de Public Citizen's Health Research Group. Sostuvieron que los pacientes en el ensayo son "cobayas involuntarias en un experimento de fisiología que no mejorará la atención médica de la sepsis" y que el estudio tiene otros problemas "impresionantes en su amplitud y alcance".

La base de la crítica central es doble. Primero, Carome dijo a STAT, que los pacientes corren riesgos porque uno de los dos tratamientos para la sepsis que utiliza el estudio podría, dependiendo de la gravedad de los pacientes, aceptar que su presión arterial permanezca peligrosamente baja durante horas. Además, dijo, todos recibirán lo que él llamó un tratamiento experimental, en lugar de que algunos pacientes reciban el estándar de atención, como lo hacen los ensayos clínicos para que los investigadores puedan comparar los resultados de los pacientes tratados con los tratamientos experimentales y el estándar.

Los científicos de CLOVERS rechazaron esta afirmación, argumentando que los brazos de tratamiento son similares a dos acercamientos ampliamente utilizados. "Nada en el ensayo es atención experimental", dijo el Dr. Wesley Self, vicepresidente de investigación en el departamento de medicina de emergencia en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt e investigador en el estudio.

Los organizadores del ensayo comenzaron a reclutar pacientes en marzo y quieren inscribir hasta 2.320 pacientes en 44 hospitales de EE UU y otros centros médicos. Todos los pacientes recibirán la cantidad inicial de líquidos intravenosos que recomiendan las directrices de la "Campaña de supervivencia" de la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos. Después de eso, aproximadamente la mitad recibirá más líquidos (el grupo de "líquidos liberales") y los otros (el grupo de "líquidos restrictivos"), si es necesario, recibirán vasopresores, medicamentos que aumentan la presión arterial.

Un comité de ética en investigación en Vanderbilt, que se encarga de garantizar que los estudios en humanos sean éticos y científicamente rigurosos, aprobó CLOVERS, que está financiado por los NIH.

La crítica se produjo dos meses después de que el NIH interrumpiera otro ensayo clínico sobre el alcohol, por graves fallas éticas.

Cada año, aproximadamente 1,5 millones de personas en los EE UU desarrollan sepsis, provocando que una infección se convierta en una emergencia médica por una caída importante de la presión arterial, taquicardia y fiebre. Un cuarto de millón de personas muere anualmente de sepsis. A pesar de su alta prevalencia, no hay consenso en cómo mejor tratarla, dijo Self.

La controversia principal está entre dar a los pacientes grandes volúmenes de líquidos intravenosos inmediatamente y luego vasopresores, o cantidades más pequeñas de líquidos intravenosos seguidos más rápidamente por los vasopresores. "Ambos protocolos se usan de manera bastante rutinaria", dijo Self, y una investigación anterior, incluso en animales de laboratorio, sugiere que cualquiera de los dos tratamientos puede ser efectivo.

La evidencia observacional ha vinculado el uso de "fluidos liberales", que algunos médicos de cuidados intensivos han adoptado en los últimos 15 años más o menos, con una menor mortalidad por sepsis que el tratamiento a base de "fluidos restrictivos". Pero alternativamente, la disminución en las tasas de mortalidad por sepsis también podría deberse a otra cosa que los hospitales están haciendo mejor, no a administrar a los pacientes grandes cantidades de líquidos.

"Nunca hemos desagregado por qué ha bajado la mortalidad", dijo Self. "Por eso creemos que es necesario un ensayo clínico". Otra razón es determinar si la administración de grandes volúmenes de líquidos por vía intravenosa a los pacientes puede causar edema (hinchazón), restringir el flujo de oxígeno a los órganos y, por lo tanto, dañar los órganos, como lo sugiere alguna evidencia observacional.

Los dos brazos del ensayo CLOVERS ("Cristaloide Liberal o Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis") se diferencian algo de las pautas del grupo Critical Care Medicine. Las pautas dicen que los pacientes con sepsis deben recibir rápidamente (en tres horas) líquidos por vía intravenosa, como lo harán los pacientes de CLOVERS. Pero las pautas también exigen que los médicos vigilen de cerca la presión arterial de los pacientes y administren líquidos adicionales por vía intravenosa si la presión arterial continúa siendo peligrosamente baja. "El uso de líquidos por vía intravenosa en la reanimación de los pacientes es la piedra angular de la terapia moderna", establecen las directrices, pero si la presión arterial se mantiene peligrosamente baja hay que dar vasopresores.

El brazo de "fluidos liberales" de CLOVERS se acerca más al tratamiento estándar de la sepsis, así como al brazo control a la atención habitual en ensayos clínicos previos de tratamientos de la sepsis. Pero difiere de todos ellos en aspectos clave. Los pacientes en el ensayo obtendrán volúmenes de líquidos por vía intravenosa más grandes de lo normal y en menos tiempo, y recibirán "vasopresores de rescate" solo después de que les hayan administrado alrededor de 5 litros de líquidos. Public Citizen llama a eso "no atención habitual, sino atención inusual". Según Carome, "los pacientes pueden experimentar hasta varias horas de presión arterial mucho más baja antes de recibir vasopresores que el tiempo que se toleraría en la atención habitual, y eso no es aceptable".

Al no tener un tercer grupo de pacientes que reciban la atención habitual, el estudio podría producir resultados peligrosamente engañosos, dijo. Si encuentra que un tratamiento tiene un 20% de mortalidad y el otro un 25%, el primero parecería ser superior. Pero si un grupo de control recibió la atención habitual, como en las pautas de la medicina de cuidados intensivos, podría tener una mortalidad del 15%.

"No podrías saberlo en este ensayo", dijo Carome. "Eso podría afectar negativamente a futuros pacientes".

El Dr. Nathan Shapiro, del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston y co-líder del ensayo CLOVERS, dijo en una declaración que, al contrario, "nuestro estudio proporcionará a los médicos datos autorizados sobre qué enfoque conlleva mejores resultados en los pacientes. El protocolo del estudio fue diseñado por médicos expertos en medicina de emergencia y

cuidados intensivos", y "sigue un diseño bien aceptado" que fue revisado no solo por el comité de ética de Vanderbilt sino también por una junta de monitoreo y seguridad de datos designada por Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sandre del NIH, patrocinador del estudio.

Los bioeticistas argumentan que no se debe realizar ningún estudio en humanos a menos que esté diseñado para producir resultados útiles. "Si un ensayo es mala ciencia, no se debe hacer", dijo Karen Maschke, erudita y bioeticista de ensayos clínicos, del Centro Hastings, que no evaluó el estudio CLOVERS. "El comité de ética en investigación tiene la obligación ética de asegurarse de que la ciencia sea buena".

El formulario de consentimiento para el ensayo CLOVERS no especifica los riesgos que menciona Public Citizen. En cambio, dice que cualquier riesgo proviene de recibir fluidos intravenosos y vasopresores extra. No se menciona la posibilidad de tener presión arterial severamente baja durante horas, una afección que puede causar shock séptico y fallo de órganos vitales.

Holanda paraliza un ensayo médico con una versión genérica del Viagra en embarazadas tras la muerte de 11 bebés

Isabel Ferrer

El País, 27 de julio de 2018

https://elpais.com/internacional/2018/07/24/actualidad/1532446652_312693.html

Los especialistas trataban de mejorar el crecimiento de la placenta.

La muerte de 11 bebés, cuyas madres habían recibido durante el embarazo una versión genérica de sildenafil —vendido bajo la marca comercial Viagra, aunque la casa Pfizer no ha participado— para favorecer el crecimiento de la placenta, ha paralizado en Holanda un ensayo clínico efectuado en 10 hospitales nacionales. Las pruebas fueron anuladas la semana pasada, aunque la noticia solo se ha dado a conocer este martes, después de que un comité independiente descubriera que muchos más recién nacidos de lo esperado presentaban problemas pulmonares. El Hospital Universitario de Ámsterdam, que dirigía la prueba llevada a cabo conjuntamente con los demás centros, ha dado el orden de detenerla para investigar lo ocurrido.

La prueba se inició en 2015 y en total participaron 183 gestantes. De estas, 93 tomaron el sildenafil, y 90 un placebo. En el primer grupo murieron 19 pequeños, 11 de los cuales tenían una complicación pulmonar inesperada. En el segundo grupo, tres bebés nacieron con un déficit pulmonar, pero sobrevivieron. Otros nueve fallecieron por un retraso en el crecimiento. El sildenafil dilata los vasos sanguíneos y se utiliza para mejorar la erección masculina, y los médicos esperaban que aumentara el flujo de sangre en la placenta. De ese modo, el feto prosperaría. A la espera del resultado de la investigación, se teme que el sildenafil incremente también la presión sanguínea en los pulmones reduciendo el oxígeno.

Todas las madres involucradas en el ensayo clínico han sido advertidas de lo ocurrido, si bien portavoces del hospital de Ámsterdam han subrayado en un comunicado que la situación del embarazo anterior al ensayo ya presentaba problemas en los

183 casos. “Los exámenes efectuados por el hospital muestran que el sildenafil puede ser nocivo para el bebé tras el nacimiento. Se incrementa la posibilidad de una enfermedad de los vasos sanguíneos pulmonares, y también la de una muerte posterior”. La sustancia no tiene efectos secundarios para las madres. El hospital ha señalado a su vez que “la literatura médica no describía la posible afectación del pulmón en un ensayo de estas características”. Si figuraba, en cambio, “la posibilidad de que [la Viagra] estimulara el crecimiento fetal”.

Wessel Ganzevoort, jefe de la investigación, ha advertido de lo ocurrido a sus colegas canadienses, inmersos en una prueba similar. “Queríamos mostrar que era una buena manera de promover el crecimiento fetal. Ha ocurrido lo contrario. Lo último que quieres es dañar al paciente”, ha declarado al rotativo De Volkskrant.

Lado oscuro de los ensayos clínicos (*Dark side of clinical trials*)

The Hans India, 30 de agosto de 2018

<http://www.thehansindia.com/posts/index/News-Analysis/2018-08-30/Dark-side-of-clinical-trials-408558>

Traducido por Salud y Fármacos

Felicitaciones a HANS por publicar una serie de artículos sobre los ensayos clínicos no éticos que están realizando agencias extranjeras en la India, en general, y en particular sobre las muertes de niñas en escuelas tribales de Khammam tras la administración de la vacuna contra el VPH durante los ensayos clínicos. Como se informó, entre enero de 2005 y septiembre de 2016, hubo varias muertes de participantes en ensayos clínicos, principalmente debido a los métodos poco éticos empleados en el mismo.

El virus del papiloma humano (VPH) es una infección viral que se transmite de persona a persona a través del contacto piel a piel. Existen más de 100 variedades de VPH, 40 de las cuales se transmiten por contacto sexual y pueden afectar sus genitales, boca o garganta, según healthline.com.

El virus del VPH se encuentra en muchas personas (en América) y, en forma latente, no presenta ningún problema de salud. El riesgo es predominantemente para quienes tienen varias parejas sexuales. El VPH tarda varios años en convertirse en cáncer, y puede producir cáncer cervical en las mujeres y verrugas genitales en el pene en los hombres.

No hay tratamiento para controlar el virus VPH. Las vacunas no tratan el virus de VPH preexistente. Solo en algunos casos, el VPH se convierte en cáncer y hay que tratarlo con el tratamiento habitual para el cáncer, no para el VPH. Además, recibir la vacuna no ofrece ninguna garantía de que no va a contraer el cáncer cervical. El cáncer cervical puede ocurrir por varias otras razones, no solo por el VPH. Todavía no hay datos disponibles de largo plazo, por lo que no se sabe durante cuánto tiempo la vacuna es efectiva. La eficacia de la vacuna se conocerá cuando hayan transcurrido 10, 15 o 20 años después de la vacunación. Las vacunas deben administrarse a niñas y mujeres entre 9 y 16 años antes del inicio de la actividad sexual.

Complicaciones adicionales: existen al menos 100 tipos (cepas) de VPH. Solo se ha comprobado que dos cepas -16 y 18- pueden causar cáncer. Se cree que la vacuna Cervarix® (fabricante de GSK) protege contra las cepas 16 y 18, mientras que la vacuna Gardasil (Merck) proporciona protección para los tipos 6, 16, 18 y 11 (Nota, el artículo original incorrectamente solo mencionaba el 6, 18 y 11). Una vez más, se necesitan ensayos clínicos comparativos entre estas dos. (Nota de Salud y Fármacos, ahora también existe el Gardasil 9 que protege contra 9 serotipos)

Creemos firmemente que no hay un programa de monitoreo a largo plazo para los ensayos clínicos que se han hecho en Khammam y Gujarat para evaluar si las niñas vacunadas contrajeron cáncer cervical o no. Si tienen dicho programa, deben monitorear a las 24.000 niñas durante un período de 25 años.

Parece que la intención de la agencia de financiamiento es únicamente estudiar los aspectos de toxicología del VPH a corto plazo y sus efectos secundarios, ya sean permanentes o temporales. Otra pregunta que hay que hacerse es por qué han seleccionado niños de escuelas tribales remotas, ¿por qué no niñas de escuelas públicas internacionales de nuestro país? Además, la Constitución protege específicamente a las poblaciones tribales en materia de privacidad, propiedad y atención médica. ¿Ha habido violaciones?

Se pueden visualizar varias preguntas, dudas y medidas correctivas: Primero, en los comités de ética, generalmente, la mayoría de los miembros son expertos externos. Se reúnen solo una vez. Establecen pautas según un protocolo establecido, revisan los resultados y hacen observaciones, en base a los documentos que tienen sobre la mesa. El personal de tierra, es decir, los médicos, bioquímicos, farmacéuticos y el instituto anfitrión pueden o no aceptar estos comentarios. Se requiere honestidad e integridad.

Otra razón importante para hacer los ensayos clínicos en India es que tenemos varias escuelas de medicina y farmacia y tenemos abundante personal dispuesto a realizar cualquier estudio, incluyendo ensayos clínicos cuestionables. Además, con la política liberal de la Organización Mundial del Comercio, es posible que los hospitales / empresas privadas realicen ensayos clínicos para agencias extranjeras. Hay muchas empresas en Hyderabad.

La mayoría de los ensayos clínicos asignados a India u otros países en desarrollo son de medicamentos experimentales, que pueden no ver la luz del día. Sus estudios no son útiles para mejorar nuestros estándares de salud en la India. Como ya se señaló, los estudios toxicológicos de los medicamentos son el objetivo principal de los patrocinadores, es decir, las compañías farmacéuticas extranjeras.

Por lo tanto, es aconsejable que el gobierno de India no permita ningún ensayo clínico.

El gobierno puede aceptar algunos ensayos clínicos que realice el ICMR para medicamentos populares que ya están disponibles en Occidente y que son necesarios para tratar las enfermedades que afectan a la población de India. Hay que tener autoridad

reguladora para monitorear los estudios clínicos y el comité de ética por sí solo no puede hacer mucho.

Aunque el grupo asesor sobre inmunización de India está a favor de la inclusión de la vacunación contra el VPH en el programa de inmunización universal (UIP), en el 2012, algunos activistas presentaron a la Corte Suprema una petición escrita contra de esa decisión. Sería mejor postponer este programa al menos durante 15 años para conocer la experiencia de otros países con esta vacuna. No hay prisa por introducir esta controvertida vacuna.

Esta controversia sobre el VPH nos recuerda los intentos de introducir la vacuna BCG para la TB en la década de 1950. En India. (Raja Gopalacharya (Rajaji) ex Gobernador de India) se opuso firmemente a ello debido a razones de seguridad. Así, la historia de la vacuna BCG casi llega a su fin.

Nota: Dr Nagaiah is jefe científico en IICT, Hyderabad, y Srimannarayana es un profesor jubilado de química en Osmania University, Hyderabad.

Miles de indios mueren en ensayos clínicos poco éticos.

(Thousands of Indians die in unethical clinical trials)

Samanth Subramanian

The National, 17 de septiembre de 2018

<https://www.thenational.ae/world/asia/thousands-of-indians-die-in-unethical-clinical-trials-1.770992>

Traducido por Salud y Fármacos

"No podemos tratar a los indios como conejillos de indias", jefe de la Sociedad India para la Investigación Clínica.

Durante la última década, miles de indios han muerto en ensayos clínicos poco éticos, incluso cuando una demanda a la Corte Suprema para mejorar la regulación de estos ensayos ha ido languideciendo sin resolverse durante seis años.

Entre enero de 2005 y noviembre de 2017, 4.967 personas murieron durante ensayos clínicos e investigación de medicamentos, según datos del gobierno obtenidos por una organización sin fines de lucro llamada Swasthya Adhikar Manch (SAM). Otras 20.000 personas han experimentado reacciones adversas.

Las compañías farmacéuticas han ofrecido compensación a las familias de los fallecidos solo en 187 de estos casos, dijo Amulya Nidhi, quien fundó SAM. Durante este tiempo, al menos 475 medicamentos han sido testados en ensayos clínicos, según Sanjay Parikh, el abogado que representa a SAM en la demanda presentada contra el gobierno en 2012.

Según el Sr. Nidhi, los ensayos aprovechan las lagunas reglamentarias, la falta de supervisión y la gran población de pobres de la India que a menudo desconocen sus derechos como sujetos de investigación en ensayos clínicos. "Necesitamos un sistema regulatorio sólido, y necesitamos medidas contra los infractores".

El número de ensayos clínicos en India aumentó después de 2005, cuando el país relajó sus leyes para probar tratamientos.

Las compañías farmacéuticas comenzaron a contratar organizaciones para la investigación (CROs) las cuales empezaron a implementar los ensayos clínicos en India en donde los costos son drásticamente más bajos.

Según un estudio de Frost & Sullivan, una consultora de mercado, el ingreso anual de estas firmas de subcontratación ha aumentado de US\$485 millones en 2010-11 a más de US\$1.000 millones en día en la actualidad.

Los reguladores de India no se han podido mantener actualizados con esta explosión de ensayos. Por ejemplo, el Sr. Nidhi dijo que se supone que todos los ensayos tienen que ser supervisados por un comité de ética. "En un momento dado, en Chandigarh, se estaban implementando 257 ensayos bajo la supervisión de un solo comité de ética. ¿Cómo es eso posible?"

También hay ensayos que se implementan a escondidas, dijo Parikh, a veces simplemente pagando a los sujetos pobres alrededor de 500 rupias (1US\$=73 rupias) por día e inscribiéndolos. Los detalles de los ensayos y los datos recolectados permanecen con las empresas. "No hay manera de descubrir estas cosas".

En 2013, por orden provisional del Tribunal Supremo, el gobierno obligó a las empresas a obtener el consentimiento informado por escrito de cada participante antes de iniciar el ensayo clínico, y a que grabaran el proceso de obtención del consentimiento en video.

En realidad, sin embargo, esto rara vez sucede. Lo que es más común, dijo Nidhi, es lo que sucedió a Pradeep Gehlot. Su historia, tal como fue narrada a SAM, forma parte el caso que está litigando una organización sin fines de lucro.

El Sr. Gehlot transporta personas en un rickshaw motorizado en la ciudad de Indore, y cuando su padre Srikrishna, un sastre, se enfermó con dificultad respiratoria y dolor en el pecho, lo ingresó en un hospital del gobierno.

En el hospital, el señor Gehlot recibió un montón de papeles para firmar. Estaban en inglés, y no los podía leer muy bien, pero los médicos le dijeron que su padre sería tratado, de forma gratuita, con medicamentos importados, por lo que el Sr. Gehlot siguió adelante y firmó.

"Sin su consentimiento, Srikrishna estuvo en un ensayo clínico durante casi dos años", dijo Nidhi. "Su salud comenzó a deteriorarse, y murió en 2012."

Cuando SAM se enteró del caso y envió un equipo para hablar con el Sr. Gehlot, confirmaron a partir de los documentos que había estado en un ensayo clínico.

Después de que el Sr. Gehlot se quejara, suspendieron la licencia médica del médico por tres meses. SAM descubrió otros casos de violaciones éticas en un hospital diferente de Indore y presentó más quejas.

El gobierno estatal, después de investigar el hospital, encontró que durante ensayos clínicos con más de 3,000 personas ocurrieron 81 "eventos adversos graves", incluyendo 32 muertes.

Estos eventos adversos no habían sido reportados previamente a los reguladores. El informe de los investigadores encontró que un tercer hospital de Indore inscribió a 1.833 niños y 233 personas con enfermedades mentales en ensayos clínicos sin su consentimiento.

El informe también sugirió que los médicos y los clínicos que realizan estos ensayos con frecuencia hacían viajes al extranjero

o habían recibido dinero indebidamente de las compañías farmacéuticas.

Sin embargo, las medidas punitivas son débiles. Después de su investigación, el gobierno impuso multas de US\$100 a 12 médicos por no cooperar con sus investigaciones. A dos médicos se les prohibió realizar ensayos adicionales durante un período de seis meses.

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Alertas en torno a Anavex: ¿Qué impide que el fabricante de medicamentos inscriba a pacientes europeos o estadounidenses en ensayos clínicos? (*Red flags fly over Anavex: What's stopping the drug maker from enrolling U.S., European patients in trials?*)

Adam Feuerstein
Statnews, 9 de julio de 2018
<https://www.statnews.com/2018/07/09/anavex-life-sciences-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Statnews, 9 de julio de 2018

<https://www.statnews.com/2018/07/09/anavex-life-sciences-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Anavex Life Sciences, un pequeño fabricante de medicamentos ubicado en la ciudad de Nueva York se ha comprometido públicamente a realizar una ambiciosa lista de ensayos clínicos con su producto principal Anavex 2-73, incluyendo ensayos para las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y otras neurológicas graves.

¿Pero tiene Anavex el permiso de las agencias reguladoras de EE UU y Europa para inscribir a los pacientes en esos ensayos?

Pensarías que la respuesta sería, sí, por supuesto que sí. ¿Por qué anunciar el inicio de un estudio de Fase 2-3 con 450 pacientes con Alzheimer, como hizo Anavex el martes pasado, si la compañía aún no ha cumplido con los requisitos básicos necesarios para incluir pacientes de EE UU y Europa?

El anuncio, por cierto, causó un aumento del 30% en el precio de las acciones de la compañía.

Pero si se profundiza un poco más surgen las alertas en torno a la historia de Anavex. Parece ser que la compañía tiene un problema para convencer a los reguladores de las regiones que realmente importan, EE UU y Europa, de que su principal fármaco está listo para ser testado en pacientes.

Por ejemplo: el ensayo clínico contra el Alzheimer que la compañía acaba de anunciar, por ahora, solo incluirá pacientes de Australia. También es donde previamente Anavex realizó un pequeño estudio con Anavex 2-73 en 32 pacientes con Alzheimer. Los resultados no fueron relevantes ni concluyentes, a pesar de que la compañía afirmaba lo contrario.

Anavex dice que más adelante se agregarán "centros en EE UU" al nuevo estudio de la Fase 2-3, aunque no mencionaron ninguna fecha.

Le pedí al CEO Christopher Missling que aclarara. Le envié un correo electrónico y le pedí que confirmara que Anavex ha presentado (y la FDA ha aceptado) la solicitud de Investigación

de un Medicamento Nuevo (IND) para Anavex 2-73. Entre otras cosas, la IND incluye los primeros trabajos de farmacología y toxicología en animales, que son necesarios para comenzar a utilizar el fármaco experimental en ensayos clínicos con sujetos humanos.

Es una pregunta simple, pero Missling no la respondió. Eso es extraño, porque asegurar una IND para el medicamento más importante de su compañía sería un paso importante que valdría la pena mencionar.

La FDA considera que la información que se incluye en las IND de medicamentos es exclusiva y confidencial, dijo un portavoz. Solo los patrocinadores de medicamentos pueden hacer pública esa información, si así lo desean. La mayoría lo hacen.

Sabemos, por los archivos de la Comisión Nacional del Mercado de Valores (SEC) sobre Anavex, que la compañía está intentando que la FDA acepte una IND. La empresa presentó a la agencia una solicitud que involucra a Anavex 2-73 a fines del año pasado, según el informe anual 10-K que la compañía presentó en diciembre.

La FDA suele tardar 30 días en aceptar una IND cuando no hay problemas o falta información. En mayo, cinco meses después de la presentación de la IND para Anavex 2-73, la FDA todavía no la ha aprobado.

"La IND podría no haber sido aprobada por la FDA, o podría estar demorada o se ha parado o parcialmente parada por cuestiones clínicas, o podrían haber solicitado estudios preclínicos adicionales", declaró Anavex refiriéndose a Anavex 2-73 en su 10-Q que cubre el segundo trimestre de 2018.

De igual modo, Anavex tampoco menciona en los documentos presentados a la SEC que le hayan autorizado una Solicitud para Realizar Ensayos Clínicos con Anavex 2-73. Esa es la versión de la agencia reguladora europea de un IND.

No hay una razón lógica para que Anavex mantenga en secreto la aceptación de una IND, si está en posesión de la compañía. El bloqueo informativo de la compañía sobre el tema evita que se sepa lo que realmente está sucediendo. Al mismo tiempo, Anavex está dando la impresión a los inversionistas de que los ensayos clínicos para hacer avanzar a Anavex 2-73 están en marcha.

Además del estudio de Alzheimer mencionado anteriormente, Anavex, en los últimos meses también ha anunciado planes para realizar estudios multinacionales de fase 2 con su principal

fármaco en pacientes con síndrome de Parkinson y Rett, un trastorno neurológico poco frecuente.

¿Todos estos ensayos clínicos reclutarán pacientes solo en Australia? Anavex debe una explicación a los inversionistas.

Actualización:

El lunes por la mañana, Anavex dijo que los reguladores españoles otorgaron permiso a la compañía para comenzar un ensayo clínico de Fase 2 con Anavex 2-73 para el Parkinson. La inscripción de pacientes comenzará "en los próximos meses", dijo Anavex. La compañía aún no ha explicado por qué carece de un permiso más amplio de los reguladores de EE UU y Europa para realizar ensayos clínicos con Anavex 2-73.

El viernes, Anavex firmó un nuevo acuerdo de compra de acciones con Cantor Fitzgerald a través del cual la compañía busca recaudar US\$50 millones.

Argentina. **Para que en América haya transparencia en los ensayos clínicos hay que coordinar la regulación** (*Clinical trial transparency in the Americas: the need to coordinate regulatory spheres*) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en América Latina

BMJ 2018; 362:k2493

<https://doi.org/10.1136/bmj.k2493>

Traducido por Salud y Fármacos

Canadá. **El juez dictamina que Health Canada no puede retener datos de ensayos clínicos** (*Judge rules Health Canada cannot withhold clinical trial data*)

Carly Weeks

The Globe and Mail, 13 de julio de 2018

<https://www.theglobeandmail.com/canada/article-judge-rules-health-canada-cannot-withhold-clinical-trial-data/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un juez de un tribunal federal dictaminó esta semana que Health Canada no puede ocultar datos de los ensayos clínicos a un investigador que se negó a firmar un acuerdo de confidencialidad, una decisión que podría allanar el camino hacia una mayor transparencia en el ministerio.

El caso se centró en las disposiciones de la Ley Vanessa, una legislación diseñada para proteger a los canadienses de medicamentos no seguros que se aprobó en 2014. La ley dice que el ministro de salud federal puede divulgar información comercial confidencial, como datos de ensayos clínicos, a personas que trabajan en salud pública o en seguridad.

Muchos investigadores han estado solicitando durante mucho tiempo mayor transparencia por parte de Health Canada en lo que concierne a los ensayos clínicos, como estrategia para garantizar la seguridad de los medicamentos. Por ejemplo, los investigadores con acceso a los ensayos de las compañías farmacéuticas pueden llegar a conclusiones diferentes sobre su eficacia o seguridad.

Peter Doshi, profesor asistente de la escuela de farmacia de la Universidad de Maryland, solicitó a Health Canada en 2016 que divulgara la información de los ensayos clínicos con dos tipos de medicamentos: las vacunas contra el virus del papiloma humano, y los medicamentos antivirales que se usan para tratar la influenza: Relenza y Tamiflu. Las compañías farmacéuticas deben entregar los ensayos clínicos a Health Canada para obtener el permiso de comercialización, y el Dr. Doshi, como parte de su investigación, quería analizar la información sobre esos medicamentos.

En ambos casos, Health Canada dijo que no divulgaría la información a menos que el Dr. Doshi firmara un acuerdo de confidencialidad, por lo que llevó el asunto a los tribunales.

En una sentencia del 9 de julio, el juez Sébastien Grammond dijo que la decisión de Health Canada es "irrazonable" e "ignora por completo uno de los principales propósitos de la Ley Vanessa, a saber, mejorar la transparencia de los ensayos clínicos".

En una declaración escrita, el Dr. Doshi dijo que espera que el caso establezca un precedente y permita una mayor transparencia en el futuro.

"Los reguladores deben concebir el acceso público a los datos como... fundamental para cumplir su compromiso con las agencias de salud pública", escribió. "En mi opinión, el interés del público en las evaluaciones imparciales de los medicamentos supera los reclamos de confidencialidad comercial".

En una declaración escrita, la portavoz de Health Canada, Rebecca Purdy, dijo que el departamento está "comprometido a brindar a los canadienses un mayor acceso a información confiable, oportuna y útil" y que aumentar el acceso a los datos "puede aportar beneficios a todo el sistema de atención de salud".

Nav Persaud, médico del Hospital St. Michael de Toronto y científico del Instituto de Conocimiento Li Ka Shing, dijo que la decisión envía "un mensaje claro" al gobierno.

"El uso generalizado que hace Health Canada de estos acuerdos de confidencialidad no es consistente con la ley", dijo el Dr. Persaud. "Con suerte, cambiará el acercamiento general de Health Canada hacia un sistema más abierto y más transparente".

El fiscal general, que argumentó el caso del gobierno, dijo que la ley debe encontrar el equilibrio entre un mayor control de la industria farmacéutica por parte del público y la necesidad de apoyar el desarrollo de medicamentos nuevos.

El juez Grammond rechazó este argumento y escribió en su fallo que el propósito declarado de la ley es, ante todo, garantizar la seguridad de los medicamentos y ayudar a proteger al público.

También señaló que Health Canada ya ha publicado borradores de regulaciones que otorgarían al gobierno mayor libertad para compartir los resultados de los ensayos clínicos de las compañías farmacéuticas con las partes interesadas.

Pero esas regulaciones aún no han entrado en vigor, lo cual es una de las razones por las que el fallo del tribunal federal es importante, dijo Matthew Herder, director del Instituto de

Derecho y Salud de la Universidad de Dalhousie, quien ha estado trabajando con el Dr. Doshi a lo largo de todo el proceso judicial. El Sr. Herder dijo que la redacción del borrador de las regulaciones parece darle a Health Canada mucha libertad para rechazar las solicitudes de acceso a ensayos clínicos y aún está por verse si el caso de esta semana tendrá un impacto real en la transparencia.

La Sra. Purdy dijo que se espera que las regulaciones entren en vigor a finales de este año y ayudarían a garantizar que los canadienses tengan mayor acceso a la información de los ensayos clínicos.

Hay que mejorar los estándares de los ensayos clínicos que la FDA evalúa antes de aprobar la comercialización de medicamentos nuevos para enfermedades que ponen en peligro la vida (*Clinical trials supporting FDA approvals of new medications for life-threatening diseases must be held to a higher standard*) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Public Citizen, 24 de abril de 2018

<https://www.citizen.org/media/press-releases/clinical-trials-supporting-fda-approvals-new-medications-life-threatening>

Traducido por Salud y Fármacos

La aprobación de los tratamientos contra el cáncer se ha acelerado, pero ¿a qué costo? (*Cancer drug approvals are speedier, but at what cost?*) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Charles Bankhead

MedPage Today, 20 de junio de 2018

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/73602>

Traducido por Salud y Fármacos

Esfuerzo integral de la FDA para promover nuevas innovaciones: iniciativas de modernización para innovar (*FDA's comprehensive effort to advance new innovations: Initiatives to modernize for innovation*) Ver en Boletín Fármacos; Agencias Reguladoras y Políticas 2018; 21(4), bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Scott Gottlieb

FDA Voice, 29 de agosto de 2018

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FDAVoices/ucm619119.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

Inicio de ensayos clínicos multinacionales: principales diferencias entre EE UU y la UE (*Initiating multinational clinical trials: Major differences between the U.S. and EU*)

Michael Pierro

Clinical Leader, 23 de agosto de 2018

<https://www.clinicalleader.com/doc/initiating-multinational-clinical-trials-major-differences-between-the-u-s-and-eu-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

Inicio de ensayos clínicos multinacionales: principales diferencias entre EE UU y la UE

Las compañías farmacéuticas y de biotecnología realizan habitualmente ensayos clínicos multinacionales tanto en EE UU como en la UE. Las principales razones son el posible ahorro en los costos de los ensayos, el deseo de comercializar el medicamento a nivel mundial y la necesidad de encontrar rápidamente a los pacientes elegibles para alcanzar lo más rápidamente posible el número de pacientes inscritos que exige el protocolo. Sin embargo, existen diferencias significativas entre EE UU y la UE con respecto al proceso de obtener las aprobaciones regulatorias para iniciar los ensayos clínicos de un medicamento nuevo (no aprobado). Esas diferencias se relacionan con el proceso reglamentario para hacer la solicitud inicial, la revisión y proceso de aprobación, y el proceso para obtener la aprobación del comité de ética de investigación (CEI)/comité de ética central (CE) para iniciar el ensayo clínico.

Proceso de Aprobación Regulatoria

Estados Unidos

La FDA es una agencia reguladora centralizada con jurisdicción en los 50 estados de EE UU. El patrocinador solicita el permiso para iniciar el primer ensayo clínico con un medicamento nuevo enviando una solicitud para Investigar un Medicamento Nuevo (IND). La FDA tiene un período de 30 días para revisar el IND. Después de estos 30 días, la compañía patrocinadora puede iniciar su primer ensayo clínico de Fase 1 en cualquiera o en todos los 50 estados. Si todo está bien, el patrocinador no recibirá respuesta de la FDA. Esto se conoce como la respuesta de la FDA: "La ausencia de noticias son buenas noticias". Todos los ensayos clínicos posteriores o las modificaciones sustanciales de los ensayos en curso requerirán que el patrocinador envíe una actualización del IND inicial a la FDA.

Unión Europea.

Como la UE está compuesta por muchos países diferentes (Cuadro 1), el proceso de iniciación del estudio es local, en lugar de centralizado. Por lo tanto, un patrocinador debe enviar la solicitud de ensayo clínico (SEC) a cada uno de los países individuales donde desee iniciar un ensayo clínico. Si bien el formato de la SEC es muy diferente al de la IND, el contenido es muy similar.

Cuadro 1: Estados miembros de la UE (n = 28)

Austria	Republica Checa	Finlandia
Chipre	Estonia	Grecia
Dinamarca	Alemania	Irlanda
Francia	Italia	Luxemburgo
Hungría	Lituania	Polonia
Latvia	Holanda	Eslovaquia
Malta	Rumania	Suecia
Portugal	España	Reino Unido*
Eslovenia	Bulgaria	
Belgica	Croacia	

*Debe dejar la UE el 29 de marzo de 2019

El 28 de mayo de 2016 entró en vigor el Reglamento de Ensayos Clínicos de la UE (N° 536/2014), reemplazando la Directiva de la UE (2001/20 / CE) y modificando la forma en que los ensayos clínicos se presentan al organismo regulador local (autoridad competente) de un país / estado miembro de la UE (EM), y este

los revisa y aprueba. Al planificar un ensayo clínico, un patrocinador debe seleccionar los países (EM) de la UE donde desea realizar el ensayo clínico. El patrocinador luego selecciona un MS para realizar las funciones del estado miembro informante (EMI). El EMI realiza la revisión inicial de la SEC que presenta el patrocinador para verificar que está completa y prepara un informe de evaluación de los aspectos científicos, terapéuticos y de seguridad del ensayo. El RMS luego envía el informe de evaluación a los otros MS y solicita comentarios, que luego se incorporan al informe final de evaluación. El informe final de la evaluación se envía al patrocinador junto con una copia de la SEC con la casilla CA "APROBADA" marcada. El patrocinador no puede iniciar ensayos clínicos hasta que reciba la aprobación de la SEC, aunque el período de 30 días haya transcurrido. El informe final de la evaluación también se enviará a cualquier otro EM que participe en el ensayo clínico. Las modificaciones sustanciales al SEC original de un ensayo en curso se enviarán al RMS, que a su vez interactuará con los otros EM. Sin embargo, los nuevos ensayos clínicos para el mismo medicamento deberán enviarse con un nuevo SEC y pasar nuevamente por el proceso EMI / EM.

Proceso de aprobación IRB /CEI

Estados Unidos

Además de la aprobación regulatoria, también se debe obtener la aprobación del IRB / CEI para cada ensayo clínico. Un IRB, al igual que un CEI, es un grupo independiente de profesionales que revisan y aprueban / rechazan los protocolos de ensayos clínicos basándose en su evaluación de balance riesgo-beneficio para los participantes. En EE UU, los IRB deben estar registrados en el Instituto Nacional de Salud (NIH) y tener un Número Federal de Garantía (Número FWA). El patrocinador debe asegurarse de que cada investigador que realiza ensayos clínicos obtenga del IRB la aprobación del protocolo, el formulario de consentimiento informado, etc. relacionado con el ensayo que se llevará a cabo específicamente en su centro de investigación. En EE UU, es el investigador quien presenta el protocolo del estudio y otros documentos a su IRB local. El IRB se reúne, revisa la documentación del ensayo clínico y proporciona al investigador una decisión por escrito. Al término de su revisión, el IRB entregará una carta formal al investigador. El investigador envía una copia de esta carta al patrocinador. El patrocinador solo puede enviar los medicamentos que se utilizarán en el ensayo clínico al investigador que haya recibido la aprobación por escrito del IRB. No hay un plazo para completar el proceso de revisión y aprobación por el IRB local. En mi experiencia, puede tardar entre dos meses y un año o más. Las interacciones con el IRB local son a través del investigador y no del patrocinador.

Unión Europea

De acuerdo con el Reglamento de la UE, un patrocinador debe obtener la aprobación del comité de ética central (CEC) de cada EM donde se realizará el ensayo. Cada EM tiene al menos un CEC central, que está aprobado por la CA de ese país. A diferencia de EE UU, las interacciones son entre el CEC y el patrocinador, no con el investigador. La composición y las responsabilidades de la CEC son similares a las del IRB.

El plazo para la revisión y aprobación / rechazo por el CEC es de 60 días o menos para los productos estándar y de hasta 90 días para los estudios de terapia génica. En caso de que el CEC

necesite una aclaración del patrocinador durante su revisión "se detiene el reloj" hasta que el patrocinador proporcione una respuesta. En el caso de que la respuesta del patrocinador sea inadecuada, el CEC puede rechazar la solicitud y el patrocinador debe comenzar de nuevo. La aprobación del CEC se documenta al verificar la sección "APROBADA" de la casilla de revisión de SEC CEC.

Resumen

Las principales diferencias entre los EE UU y la UE con respecto a obtener la aprobación regulatoria y del IRB /CEC para iniciar un ensayo clínico pueden afectar significativamente el inicio de un ensayo multinacional. Para los patrocinadores que deseen realizar ensayos clínicos multinacionales, lo más importante es una cuidadosa planificación avanzada.

La FDA finaliza la guía sobre la integración de las historias clínicas electrónicas en los ensayos clínicos (*FDA finalizes guidance on integrating EHRs into clinical trials*)

Conor Hale

FiercePharma, 30 de julio de 2018

<https://www.fiercebiotech.com/medtech/fda-finalizes-guidance-integrating-ehrs-into-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA recientemente finalizó su muy esperada guía sobre la incorporación de las historias clínicas electrónicas (HCEs) y datos del mundo real en los ensayos clínicos y solicitudes de comercialización, incluyendo el uso de las historias clínicas de pacientes, registros de farmacia, radiografías y resultados de pruebas de laboratorio de atención de rutina, incluyendo los de los centros clínicos extranjeros.

Si bien los sistemas de HCE en sí mismos no están bajo el control de la FDA ni de las entidades que regula, y la agencia dijo que no pretende evaluar la adherencia de las HCE a las regulaciones federales, deja claro que en general, la aceptación de una solicitud depende de su capacidad para verificar la calidad e integridad de los datos.

Esto significa que hay que tener un archivo de todos los documentos, que deben tener autores identificables, y que hay que guardar los documentos durante el tiempo que sea necesario, además de contar con políticas y procesos para proteger los datos, incluyendo limitar el acceso a los usuarios autorizados. Además, los patrocinadores deben considerar si el HCE pudiera desenmascarar el ciego de un estudio.

La guía

(<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM501068.pdf>) también exhorta a los patrocinadores, proveedores y organizaciones de atención médica a que trabajen por lograr que las HCE sean compatibles y estén integradas con los sistemas de captura de datos electrónicos de los ensayos clínicos y garantizar que los datos de las HCE recopiladas cumplen con los requisitos de inspección y mantenimiento de registros de la FDA.

Según la FDA, la integración de los datos de las HCE puede mejorar la eficacia de los ensayos clínicos y su precisión

utilizando datos en tiempo real, así como facilitar el seguimiento a largo plazo de un gran número de pacientes.

"Cada uso clínico de un producto produce datos que pueden contribuir al conocimiento sobre su seguridad y eficacia", dijo Jacqueline Corrigan-Curay, directora de la Oficina de Política Médica del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "La FDA se compromete a desarrollar políticas y herramientas para ayudar a los investigadores a acceder y utilizar los datos recopilados de todas las fuentes para respaldar un hallazgo de seguridad y eficacia".

"Esto incluye formas de ampliar nuestro repertorio metodológico para mejorar nuestra comprensión de los productos médicos a lo largo de su ciclo de vida; por ejemplo, diariamente, los profesionales de la salud actualizan las historias médicas electrónicas de los pacientes con los resultados clínicos de intervenciones médicas que se realizan rutinariamente en la práctica clínica", agregó Corrigan-Curay.

a los estudios de vigilancia postcomercialización, ni al uso de datos de HCE como herramienta para reclutar o para testar la viabilidad del diseño de un ensayo.

Michelle Hoiseth, vicepresidenta corporativa de servicios de datos del mundo real en Parexel, dijo que las definiciones de la agencia ayudan a que la industria avance hacia la necesaria adopción de un vernáculo común.

"La guía sobre estándares de datos otorga libertad a la industria para invertir sin el riesgo de utilizar un estándar inaceptable", dijo Hoiseth. "La guía para validar la compatibilidad, los planes de gestión de calidad y el manejo de las actualizaciones de software es práctica y muy necesaria".

Además, "identificar la HCE como el originador y aclarar que múltiples personas pueden ingresar esos datos expone críticamente algunos aspectos relacionados con la práctica de monitorear el centro de investigación".

La FDA también recomendó el uso de sistemas de HCE certificados por la Oficina del Coordinador Nacional de Información en Tecnología (IT) para la Salud, que cumplan con ciertos requisitos de privacidad y seguridad.

"La guía sobre las fuentes HCE certificadas por ONC Health IT elimina grados de incertidumbre al seleccionar una fuente de datos y ayudará a impulsar la interoperabilidad entre los titulares de datos que buscan obtener ingresos cuando se utilicen sus datos en investigaciones clínicas reguladas", dijo Hoiseth. "En general, un gran paso en la dirección correcta".

La FDA promueve medidas de impacto indirectas, ensayos clínicos "sin fisuras" (FDA promotes surrogate endpoints, "seamless" clinical trials)

Jill Wechsler

Applied Clinical Trials, 16 de agosto de 2018

<http://www.appliedclinicaltrials.com/fda-promotes-surrogate-endpoints-seamless-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

Como parte del esfuerzo por acelerar el acceso de los pacientes a nuevas terapias efectivas, la FDA está implementando políticas para simplificar el desarrollo de medicamentos, especialmente de las nuevas terapias contra el cáncer para tratar enfermedades que amenazan la vida. Una nueva guía describe cómo los patrocinadores pueden comprimir el ensayo tradicional de tres fases en un "estudio de cohorte de expansión múltiple" o continuo, para reducir el tiempo y el costo involucrados en el diseño de ensayos para las etapas iniciales de los programas de investigación oncológica de múltiples fases.

El borrador de la guía describe el proceso para dejar el ensayo clínico tradicional y empezar a usar estudios continuos o adaptables para acelerar los estudios que se hacen por primera vez en humanos en poblaciones de pacientes con enfermedades graves para las que no hay tratamientos disponibles [ver <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM616325.pdf>]. Este acercamiento utiliza un protocolo único con una fase inicial en que se va aumentando la dosis para determinar la dosis potencialmente efectiva. Posteriormente, esa dosis se puede evaluar para determinar su seguridad y la eficacia en cohortes adicionales de pacientes, parecido a la función de los estudios de fase 2. La FDA reconoce que estos ensayos pueden exponer a los pacientes a medicamentos con toxicidad desconocida y posiblemente un beneficio limitado, y por lo tanto restringe la inscripción en estos estudios a las personas con afecciones graves. La agencia también requiere que los patrocinadores establezcan sistemas para la recopilación y evaluación rápida de los datos, y para mantener una supervisión continua para detectar rápidamente los resultados inesperados.

La FDA también está fomentando un uso más amplio de medidas indirectas de impacto en la investigación clínica y ha publicado la lista de los marcadores que los patrocinadores han utilizado para obtener la aprobación de nuevos medicamentos y productos biológicos. La Ley 21st Century Cures Act presentó una lista específica para facilitar el desarrollo de productos médicos. Proporciona información sobre las medidas indirectas de impacto que se han aceptado en las solicitudes de comercialización, así como las utilizadas como puntos finales primarios en los ensayos, pero no como base para presentar una NDA (Solicitud de comercialización de un nuevo medicamento- químico) o BLA (Solicitud de comercialización de un nuevo biológico) [consulte https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Recursos_de_desarrollo/ucm613636.html]. La FDA señala que evaluará el uso de medidas indirectas de impacto caso por caso, como parte de un programa especial de desarrollo, y que actualizará la lista cada seis meses.

El comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, anunció el enfoque de ensayo continuo como una forma de evitar retrasos costosos y prolongados entre el final y el inicio de las diferentes fases de un estudio clínico [ver <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM616325.pdf>]. La FDA describe en la guía qué medicamentos son los más adecuados para los estudios de cohorte de expansión, la información que los patrocinadores deben incluir en las IND (medicamento nuevo en investigación) para respaldar dichos estudios, las salvaguardias necesarias para proteger a los pacientes y cuándo consultar a la FDA sobre la planificación y la realización de este tipo de

estudios innovadores. Un tema importante promovido por el comisionado Gottlieb es que el acercamiento más eficiente a la investigación puede reducir el costo del desarrollo de medicamentos y traducirse en nuevas terapias menos costosas, pero estos beneficios no han sido tan evidentes.

La FDA recomienda el uso de placebo solo en ciertos estudios de oncología (*FDA Recommends Use of Placebo Only in Certain Oncology Trials*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 23 de agosto de 2018

https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/8/fda-recommends-use-of-placebo-only-in-certain-onco?utm_source=MagnetMail&utm_medium=Email%20&utm_campaign=RF%20Today%20%7C%2024%20August

Traducido por Salud y Fármacos

Dados los desafíos éticos de usar un placebo en ensayos clínicos aleatorios controlados para el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas y oncológicas, según el nuevo borrador de guía publicado el jueves, la FDA recomienda que el patrocinador use un diseño controlado con placebo solo en circunstancias especiales.

Estas circunstancias incluyen "cuando la vigilancia es la atención estándar" o diseños con características de específicas (por ejemplo, si el ensayo está diseñado para testar el efecto de una terapia complementaria [add-on design], cuando la medida de impacto es para respaldar información para la etiquetado/ficha técnica con un alto grado de subjetividad, por ejemplo cuando el impacto lo informa el paciente)".

La FDA dice que, al considerar el uso de un placebo, los patrocinadores deben justificar el diseño del ensayo, e incluir una descripción detallada en el protocolo y en la descripción del análisis estadístico del plan para cegar el estudio y para romper el ciego.

"Si un patrocinador tiene la intención de mantener el ciego del tratamiento cuando haya una recurrencia de la enfermedad o un empeoramiento o se produzca un evento adverso sospechoso, el documento de consentimiento informado debe especificar los riesgos y las posibles desventajas de este acercamiento, y el protocolo debe incluir una justificación del posible riesgo agregado", dice el borrador de tres páginas.

La FDA también recomienda que los patrocinadores rompan el ciego cuando el paciente "experimenta una recurrencia de la enfermedad o empeora, para así poder garantizar el manejo óptimo del paciente".

Según la FDA, mantener el ciego cuando avanza la enfermedad o aparecen eventos adversos graves presenta desafíos adicionales.

"Por ejemplo, en un ensayo de doble ciego con inmunoterapia, un paciente en el brazo control que desarrolle eventos adversos podría recibir tratamientos innecesarios (por ejemplo, productos farmacológicos inmunosupresores que incluyan una dosis alta de

glucocorticoides, ciclofosfamida, antagonista de interleucina 6 o infliximab) para el tratamiento de eventos adversos atribuidos incorrectamente al producto farmacológico en investigación".

Mantener el ciego cuando ha empeorado la enfermedad también podría afectar la terapia posterior de un paciente.

La FDA también recomienda romper el ciego para el paciente y el investigador "cuando el paciente tiene un evento adverso que se sospecha que podría estar relacionado con el medicamento en investigación y para el cual se está considerando el manejo del evento adverso con uno o más productos farmacéuticos con toxicidad sustancial o con procedimientos invasivos. Cuando se rompe el ciego, el paciente no debe ser retirado del ensayo".

En cuanto a las preocupaciones prácticas y éticas relacionadas con el uso de placebos en algunos ensayos de oncología, la FDA señala que, en muchos casos, debido a la toxicidad del tratamiento activo, los pacientes e investigadores pueden saber si están recibiendo un placebo.

Europa. Nuevo borrador sobre buenas prácticas clínicas para terapias avanzadas

El Global, 21 de agosto de 2018

<http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/nuevo-borrador-sobre-buenas-practicas-clinicas-para-terapias-avanzadas-MM1691482>

La Comisión Europea (CE) ha publicado un nuevo proyecto de directriz sobre buenas prácticas clínicas (GCP) para medicamentos de terapia avanzada (ATMP). El nuevo borrador de la guía de 14 páginas se creó en consulta con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y es específico para los ensayos clínicos que se realizan con los ATMP, que pueden ser complejos de diseñar y realizar.

Esta nueva guía tiene en cuenta, por ejemplo, las limitaciones de fabricación así como la corta vida útil del producto que, explica el documento, pueden requerir la implementación de controles estrictos sobre los arreglos logísticos para administrar el productor. Asimismo, el borrador, que se encuentra en fase de consulta, asegura que el modo de aplicación puede hacer muy difícil el uso de controles de placebo y puede requerir capacitación específica. Además, los efectos a largo plazo del producto, especifica el informe de la Comisión, pueden requerir arreglos específicos para el seguimiento a largo plazo y, puntualiza, puede que no sea siempre factible generar datos preclínicos relevantes antes de que el producto se pruebe en humanos.

Por lo tanto, explica la guía, los GCP deben adaptarse a las características específicas de los ATMP. Esta contiene secciones sobre diseño de ensayos clínicos, dossier de solicitud, consideraciones específicas sobre el protocolo y el folleto del investigador, calidad del ATMP en investigación, procedimientos de administración, trazabilidad, retención de muestras, protección de sujetos de ensayos clínicos, informes de seguridad y monitoreo.

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Cómo comparamos los datos de ensayos clínicos y de incidencia de cáncer. Un análisis de los medicamentos oncológicos recién aprobados, de los que participan en sus ensayos clínicos y de quiénes sufren estos cánceres. (*How we compared clinical trial and cancer incidence data. An in-depth look at newly approved cancer drugs, who participates in their clinical trials and who is affected by those cancers.*)

Riley Wong

ProPublica, 19 de septiembre de 2018

https://projects.propublica.org/graphics/cancer-trials-methodology?utm_source=pardot&utm_medium=email&utm_campaign=dailynewsletter

Traducido por Salud y Fármacos

Introducción

Para nuestro artículo, “los pacientes de raza negra no acceden a los prometedores medicamentos contra el cáncer”, ProPublica comparó las características de los participantes en los ensayos clínicos de nuevos tratamientos contra el cáncer con las poblaciones en mayor riesgo de contraer los diferentes tipos de cáncer que se tratan con estos medicamentos. Para realizar este análisis, compilamos dos bases principales de datos:

- Datos de ensayos clínicos: información de los participantes en ensayos clínicos con todos los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA entre enero de 2015 y junio de 2018, según raza.
- Datos de incidencia de cáncer: datos de incidencia de 25 tipos de cáncer del National Cancer Institute, según raza.

Datos de ensayos clínicos. Resúmenes de los ensayos con medicamentos de la FDA

En 2012, como parte de la Ley de Seguridad e Innovación de la FDA, el Congreso solicitó que la FDA informara sobre la participación en ensayos clínicos por subgrupo demográfico. En 2013, la agencia encontró que las minorías a menudo estaban subrepresentadas, señalando que, para muchos de los medicamentos en consideración, “había muy pocos pacientes afroamericanos o negros en los ensayos para poder hacer un análisis de subconjunto”.

Para cada nuevo fármaco aprobado a partir de 2015, la FDA publicó una “Resumen de ensayos con medicamentos”, que incluye el desglose demográfico de los participantes en los ensayos clínicos por subgrupos de sexo, raza y edad. ProPublica ha compilado en una sola base de datos esta información para todos los medicamentos aprobados por la FDA entre enero de 2015 y mediados de agosto de 2018. Puede descargar esta base de datos del almacén de datos de ProPublica.

Los resúmenes incluyeron los ensayos clínicos realizados en EE UU e internacionalmente, pero no comenzaron a reportar la proporción de ensayos que se realizaron en EE UU hasta 2017. Aunque los asiáticos parecen estar bien representados en la mayoría de los ensayos, muchos de ellos probablemente participaron en ensayos que se hicieron fuera de EE UU. El análisis de los datos de 2017 muestra que, para los medicamentos con al menos el 70% de los ensayos realizados en EE UU, los asiáticos representan solo el 1,7% de los participantes. Además, la categoría “Asia” no dice si los participantes son de ascendencia de Asia oriental, Asia meridional, del sudeste asiático o de las islas del Pacífico.

Los informes no incluyeron una categoría de etnicidad hispana hasta 2017, y no distinguen entre hispanos blancos y no blancos, o entre hispanos de ascendencia europea o latinoamericana.

Datos de ensayos oncológicos

A partir de los datos de los resúmenes de ensayos con medicamentos de la FDA, ProPublica identificó 32 medicamentos que se usan principalmente para tratar el cáncer y fueron aprobados por la FDA entre enero de 2015 y junio de 2018. Para obtener desgloses raciales más detallados para estos medicamentos específicos, ProPublica extrajo manualmente información demográfica de los resúmenes individuales de la FDA y generó una base de datos, que se muestra en el siguiente cuadro.

La FDA aprobó más de una vez cinco medicamentos para tratar diferentes tipos de cáncer. Por ejemplo, Lenvima se aprobó por primera vez en 2015 para el cáncer diferenciado de tiroides, luego en 2016 para el carcinoma de células renales y nuevamente en 2018 para el carcinoma hepatocelular. Igualmente, Imfinzi se aprobó en 2017 para el carcinoma urotelial y en 2018 para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. La FDA no publicó los resúmenes de los ensayos clínicos relacionados con aprobaciones adicionales, por lo que solo incluimos datos de sus primeras aprobaciones.

Nuestro análisis final excluyó uno de los 32 medicamentos, Rydapt, que fue aprobado para dos usos. En su primera aprobación, para la leucemia mieloide aguda, no se informó el 57% de los datos sobre la raza de los participantes. Su segunda aprobación fue para la mastocitosis sistémica agresiva, la mastocitosis sistémica asociada con neoplasia hematológica y la leucemia de mastocitos. Dado que las dos primeras condiciones no son cánceres, y no pudimos separar los datos de los pacientes con leucemia de mastocitos, no incluimos los datos del resumen relacionado con la segunda aprobación.

Demografía de participantes en ensayos clínicos según raza, para los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA

Nombre de marca	Productor	Tipo de cáncer	Blanco	Afro-americano	Asiático	Otro: Indio Americano Nativo de Alaska	Otro: Nativo de Hawaii isla Pacífico	Otro: Multiple/Mixto	Otro: Sin datos	Otro: otro
COTELLIC	Roche	Melanoma con mutación BRAF V600E r V600K	93.0%	N/A	N/A					7.0%
ODOMZO	Sun Pharma (desarrollado por NVS)	Carcinoma de células basales	94.0%	<1%	0.0%					
LONSURF	Taiho Oncology	Cáncer colorrectal	58.0%	1.0%	35.0%					
PORTRAZZA	Eli Lilly	Cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas	83.0%	1.0%	8.0%	<1%	<1%			
TAGRISO	AstraZeneca	Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación positiva para EGFR T790M	36.0%	1.0%	60.0%	<1%			2.0%	
IBRANCE	Pfizer	Cáncer de seno HR positivo, HER2-negativo	89.7%	1.2%	6.1%					3.0%
ALECENSA	Genentech	Cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo	73.5%	1.6%	18.2%	0.4%	0.0%	0.4%		4.3%
NINLARO	Takeda	Mieloma múltiple	84.6%	1.8%	8.9%				1.7%	
LENVIMA	Merck	Cáncer de tiroides diferenciado	79.3%	2.0%	17.9%		0.3%		0.5%	
FARYDAK	Novartis	Mieloma múltiple	63.2%	3.1%	32.6%					1.0%
EMPLICITI	BMS & Abbvie	Mieloma múltiple	84.0%	4.0%	10.0%	<1%				2.0%
UNITUXIN	United Therapeutics	neuroblastoma	81.9%	7.1%	2.7%		0.9%	1.3%	0.4%	
DARZALEX	J&J	Mieloma múltiple	76.0%	10.0%	6.0%				8.0%	
YONDELIS	J&J	Liposarcoma or leiomiomasarcoma	76.0%	12.0%	4.0%	1.0%			3.0%	1.0%
TECENTRIQ	Genentech	Carcinoma urotelial	91.0%	2.0%	2.0%	<1%	<1%			2.0%
VENCLEXTA	AbbVie	Leucemia linfocítica crónica con delección 17p	94.0%	3.0%	<1%			<1%		2.0%
RUBRACA	Clovis Oncology	Mutación BRCA deletérea asociada al cáncer de ovario	78.0%	4.0%	7.0%					2.0%
LARTRUVO	Eli Lilly	Sarcoma de tejidos blandos	86.0%	8.0%	3.0%					2.0%
ALIQOPA	Bayer	Linfoma folicular	83.0%	0.0%	9.0%				8.0%	
BAVENCIO	Merck KGaA & Pfizer	Carcinoma de células de Merkel	92.0%	0.0%	3.0%				3.0%	
ZEJULA	Tesaro	Cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario	87.0%	1.0%	3.0%	<1%				
ALUNBRIG	Takeda	Cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivas	67.0%	1.0%	31.0%					
RYDAPT	Novartis	Leucemia mieloide aguda positiva para FLT3	38.0%	2.0%	2.0%	<1%		<1%	<1%	
BESPONSA	Pfizer	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B	71.0%	2.0%	17.0%					10.0%
VERZENIO	Eli Lilly	Cáncer de seno HR-positivo, HER2-negativo	60.6%	2.5%	27.0%	3.2%		0.2%		
KISQALI	Novartis	Cáncer de seno HR-positivo, HER2-negativo	82.0%	3.0%	8.0%	<1%	<1%	3.0%		
NERLYNX	Puma	Cáncer de mama sobreexpresado / amplificado por HER2	81.0%	3.0%	13.0%					3.0%
CALQUENCE	AstraZeneca	Linfoma de células del manto	74.0%	3.0%	0.0%				23.0%	
IMFINZI	AstraZeneca	Carcinoma urotelial	64.0%	3.0%	20.0%					3.0%
IDHIFA	Agios & Celgene	Leucemia mieloide aguda	77.0%	6.0%	<1%		<1%		16.0%	<1%
BRAFTOVI+ MEKTOVI	Array Biopharma	Melanoma con una mutación BRAF V600E o V600K	91.0%	0.0%	3.0%	0.5%				1.0%
ERLEADA	J&J	Cáncer de próstata	66.0%	6.0%	12.0%	<1%			16.0%	<1%

Fuente: U.S. Food and Drug Administration; ProPublica analysis, Crédito: Riley Wong/ProPublica

Datos de incidencia de cáncer. Base de datos SEER

El Instituto Nacional del Cáncer administra el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) para dar seguimiento a las estadísticas de cáncer en EE UU. Para algunos de los tipos de cáncer más comunes, SEER proporciona resúmenes que incluyen las tasas de incidencia y mortalidad por raza y género binario, utilizando los datos de SEER 2011-2015. Para los otros tipos de cáncer, SEER Cancer Query Systems permite realizar consultas a la base de datos sobre estadísticas de incidencia y mortalidad por tipo de cáncer, raza y género.

La tasa de incidencia ajustada por edad para un tipo de cáncer de SEER es el número de casos nuevos de ese cáncer por cada 100.000 personas, ponderado según la distribución por edades de la población estándar de EE UU.

Finalmente, SEER agrupa a "Asia o las Islas del Pacífico" en una categoría y no proporciona datos desglosados para los pacientes de ascendencia de Asia oriental, Asia meridional, Asia sudoriental o de las islas del Pacífico.

Tasas de incidencia de cáncer por 100.000 personas por raza y por año

Tipo de Cáncer	Afro			
	Blanco	Americano	Asiático	Indio-Americano
Leucemia mieloide aguda	4.6	3.9	3.5	2.5
Cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivas	54.2	62.5	35.2	36.3
Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B	1.0	0.3	0.5	N/A
Carcinoma de células basales	22.0	1.0	N/A	N/A
Leucemia linfocítica crónica con delección 17p	5.3	3.9	1.1	1.6
Cáncer colorectal	39.2	48.7	33.7	42.2
Mutación BRCA deletérea asociada al cáncer de ovario	12.1	9.3	9.6	9.0
Cáncer de tiroides diferenciado	12.4	7.2	7.8	11.9
Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación positiva para EGFR T790M	54.2	62.5	35.2	36.3
Cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario	12.1	9.3	9.6	9.0
Leucemia mieloide aguda positiva para FLT3	4.6	3.9	3.5	2.5
Linfoma folicular	4.1	1.6	1.6	N/A
Cáncer de mama sobreexpresado / amplificado por HER2	17.7	22.1	19.3	N/A
Cáncer de seno HR-positivo, HER2-negativo	97.1	76.4	71.5	N/A
Leiomioma	0.1	0.1	N/A	N/A
Liposarcoma	0.1	0.1	N/A	N/A
Linfoma de células del manto	1.2	0.5	N/A	N/A
Melanoma con una mutación BRAF V600E o V600K	28.4	1.1	1.5	5.3
Carcinoma de células Merkel	0.7	0.0	N/A	N/A
Mieloma múltiple	6.3	13.8	4.0	5.9
Neuroblastoma	0.3	0.2	0.2	0.2
Cáncer de próstata	105.7	178.3	59.1	54.8
Sarcoma de tejidos blandos	4.5	5.1	2.8	2.8
Cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas	12.2	15.5	5.6	10.0
Carcinoma urotelial	23.3	13.7	9.5	9.6

Notas:

- Las cifras de indios americanos incluyen tanto a los indios americanos como a los nativos de Alaska. Los decimales se han redondeado al 0.1 más cercano para estandarizar.
 - Para el carcinoma urotelial, utilizamos las tasas de incidencia para el cáncer de vejiga. Investigaciones adicionales encontraron que el carcinoma urotelial representa el 90% de todos los cánceres de vejiga.
 - Para el cáncer diferenciado de tiroides (DTC), utilizamos las tasas de incidencia para el cáncer de tiroides. Investigaciones adicionales encontraron que el DTC representa el 90% de los cánceres de tiroides.
 - Para el cáncer epitelial de ovario, utilizamos las tasas de incidencia para el cáncer de ovario. Investigaciones adicionales encontraron que el cáncer epitelial de ovario representa el 90% de los cánceres de ovario.
 - Para la leucemia mieloide aguda (AML) positiva para la mutación FLT3, utilizamos las tasas de incidencia de la AML sin la mutación, ya que investigaciones adicionales encontraron que la frecuencia de mutaciones FLT3 no difirió entre las razas.
 - Para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ALK-positivo, utilizamos las tasas de incidencia de NSCLC sin la mutación, ya que investigaciones adicionales encontraron que la raza no se asoció significativamente con el estado de reorganización de ALK.
 - Para el cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR (NSCLC), utilizamos las tasas de incidencia de NSCLC sin la mutación. Aunque investigaciones adicionales encontraron que se observó que la tasa de mutantes del EGFR es más alta en las poblaciones asiáticas, no hubo datos disponibles para traducir este hallazgo en tasas de incidencia por raza.
 - Para la leucemia linfocítica crónica (CLL) con delección de 17p, utilizamos las tasas de incidencia para la CLL sin la mutación. Aunque investigaciones adicionales han encontrado que, de los pacientes con CLL, los pacientes negros tienen una mayor frecuencia de delección de 17p en comparación con los pacientes no negros, no hubo datos disponibles para traducir este hallazgo en tasas de incidencia por raza.
- Fuente: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos; Análisis de ProPublica, Crédito: Riley Wong / ProPublica

Investigación adicional

Algunos de los medicamentos oncológicos de nuestra base de datos tratan un subconjunto específico de cánceres, por ej. el cáncer de mama HR-positivo, HER2 negativo. Dado que estas tasas de incidencia más específicas no estaban disponibles en SEER, analizamos investigaciones adicionales sobre estos subconjuntos específicos para calcular las tasas de incidencia:

- Para la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, utilizamos datos de distribución adicionales para calcular la incidencia del subtipo de precursores de células B entre las leucemias linfoblásticas en general.
- Para el cáncer de mama HER2 negativo y HR positivo, utilizamos datos adicionales de distribución para calcular la

incidencia del subtipo HER2 negativo y HR positivo entre los cánceres de mama en general.

- Para el cáncer de mama sobreexpresado / amplificado con HER2, utilizamos datos adicionales de distribución para calcular la incidencia del subtipo sobreexpresado / amplificado de HER2 entre los cánceres de mama en general.
- Para siete cánceres, utilizamos investigaciones adicionales para obtener tasas de incidencia según la raza de los pacientes: liposarcoma, leiomiomasarcoma, linfoma folicular, linfoma de células del manto, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células basales y carcinoma de células de Merkel.

Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología y Conflictos de Interés**Los ensayos clínicos financiados por corporaciones sofocan datos importantes** (*Corporate financed clinical trials stifle important data*)

Center for Economic and Policy Research (CEPR), 7 de junio de 2018

<https://www.commondreams.org/newswire/2018/06/07/corporate-financed-clinical-trials-stifle-important-data>

Traducido por Salud y Fármacos

El sistema que actualmente financia los ensayos clínicos con medicamentos de venta con receta y con dispositivos médicos, que depende principalmente del financiamiento corporativo, pone poca información útil a disposición de investigadores y profesionales. Limitar la disponibilidad de datos sobre cómo los diversos grupos demográficos responden en los ensayos está negando, a los profesionales e investigadores, el acceso a la información que podría mejorar la prescripción y llevaría al desarrollo de mejores medicamentos.

Esa es la conclusión de la investigación "La disponibilidad de datos de ensayos clínicos: el caso de la enfermedad de Crohn (The availability of data from clinical trials: The case of Crohn's Disease)", publicada hoy por el Centro para la Investigación de Políticas Económicas (CEPR). "La falta de transparencia en torno a los datos de seguridad y la eficacia de los medicamentos es una enorme pérdida para los potenciales usuarios de los datos, ya sean clínicos u otros investigadores", dijo Ravi Katari, MD, coautor del informe (Disponible en inglés en <http://cepr.net/images/stories/reports/clinical-trial-2018-06.pdf>)

El estudio analiza los datos de 53 ensayos clínicos relacionados con la enfermedad de Crohn que aparecen en Clinicaltrials.gov. En Clinicaltrial.gov prácticamente no hubo información sobre los resultados. Estos ensayos resultaron en 32 artículos publicados en revistas. En solo cinco de estos artículos hubo información sobre cómo habían respondido los diversos grupos demográficos (por ejemplo, hombres versus mujeres). Cuando se estableció contacto con los autores para obtener datos, solo en un caso se indicó que los datos estarían disponibles para hacer un análisis más detallado.

Los ensayos clínicos, que evalúan los medicamentos de venta con receta y los nuevos dispositivos antes de su comercialización, suelen ser financiados (e incluso a veces llevados a cabo) por la empresa titular de los derechos de

propiedad intelectual de la tecnología en cuestión. Existe un incentivo obvio para ocultar o subestimar los datos de los ensayos que podrían perjudicar su potencial de ventas o la reputación de un medicamento.

"Los costos de divulgar datos adicionales deben ser triviales. Los beneficios potenciales para la salud son enormes", dijo el economista senior Dean Baker, otro de los coautores del informe.

El informe recomienda que el gobierno exija la divulgación completa y oportuna de los resultados de los ensayos de cualquier estudio que reciba cualquier tipo de financiación gubernamental. El gobierno también podría tomar la iniciativa y divulgar la información de los estudios que realiza. Idealmente, la divulgación completa se convertiría en la norma, de modo que incluso los estudios financiados en su totalidad por el sector privado seguirían esta práctica.

Consolidación de las CROs: ¿una amenaza siniestra o un golpe de suerte para las farmacéuticas? (*CRO Consolidation: A sinister threat or windfall for Pharma?*)

Jae Chung

Forbes, 23 de octubre de 2017

<https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2017/10/23/cro-consolidation-a-sinister-threat-or-windfall-for-pharma/#47f0b6386213>

Traducido por Salud y Fármacos

El proceso de desarrollo de fármacos es complejo y enfrenta muchos desafíos, y los retrasos y sobrecostos son frecuentes. Los ensayos clínicos en humanos representan el escollo final para satisfacer la preocupación de la agencia reguladora sobre la eficacia y la seguridad de la intervención, y es la fase más costosa en el proceso de comercializar un nuevo medicamento. La forma más habitual que utilizan las compañías farmacéuticas es la subcontratación, pues les permite utilizar servicios según se necesiten, mejorar la eficiencia operativa y la experiencia terapéutica y agregar participantes de otras áreas geográficas. Esto refleja una mayor concentración en las competencias básicas y un cambio para permitir que las CROs gestionen y realicen ensayos clínicos.

Más que una moda, esta tendencia representa un cambio de paradigma en la industria farmacéutica que ha luchado por

contener los costos y los plazos asociados con los ensayos y, simultáneamente, la industria que ofrece servicios de rescate ha experimentado un auge. Se anticipa que este movimiento de subcontratación crecerá a una tasa de crecimiento anual compuesta de 7,4% hasta 2019, con una tasa de penetración de mercado de 72% para 2020.

Pero esta tasa de crecimiento ¿es sostenible? Hay indicios de que el mercado está madurando y, a medida que la demanda de servicios se ha intensificado, la industria de las CROs ha respondido con una tendencia hacia la consolidación. Recientemente, ha habido una serie de fusiones y adquisiciones importantes (M & As):

- InVentiv Health y INC Research se fusionaron para formar una de las CROs más grandes del mundo, con ingresos netos estimados en US\$3.200 millones.
- Quintiles se fusionó con IMS Health para mejorar la ejecución de ensayos utilizando datos de pacientes, creando una compañía con un capital de mercado de casi US\$18.000 millones.

El gasto en fusiones y adquisiciones en la industria de las CROs alcanzó los US\$24.000 millones en 2016, y las nueve mayores CROs ahora controlan el 60% de la cuota de mercado de los ensayos clínicos.

Una de las características más interesantes de esta tendencia a la consolidación es que las compañías de capital privado (CP) compran CROs. Su proliferación en los últimos años -The Carlyle Group y Hellman & Friedman adquirieron PDD en 2011 y Advent International se unió a Thomas H. Lee Partners como socios y co-propietarios igualitarios de InVentiv Health en 2016 - indica que Wall Street entiende que se pueden obtener beneficios significativos cuando se realizan mejoras reales en las CROs después de fusiones y adquisiciones.

Pero solo porque las M&A de CROs son buenas para Wall Street no significa necesariamente que sean buenas para la industria farmacéutica en general.

Recientemente, se ha renovado el interés en el inicio de los ensayos clínicos, ya que las partes interesadas están ansiosas por controlar el exceso de costos y los plazos, que han obstaculizado los esfuerzos por mejorar la colaboración, la calidad y la inteligencia empresarial entre los silos organizacionales. La investigación del Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos indica que la iniciación del ensayo es un cuello de botella perpetuo, que sigue siendo difícil de manejar, de resolver y, a menudo, se retrasa. Con el auge de la globalización, la subcontratación, el aumento de la complejidad de la regulación y del protocolo y la competencia por los centros / sujetos de investigación, las empresas líderes tienen que adoptar soluciones para enfrentar estos desafíos reales, enfatizando así la diferenciación y las eficiencias operativas.

A medida que el mercado se consolida, un signo revelador de un mercado en proceso de maduración, la carrera está en marcha para que las CROs se establezcan como socios estratégicos clave de las compañías farmacéuticas y no simplemente como proveedores de servicios "básicos". A medida que se intensifica

la competencia, es fundamental y esencial para la supervivencia de las CROs introducir tecnología con flujos de trabajo integrados, que puedan traducirse en mejoras operacionales significativas (es decir, planificación proactiva, colaboración, identificación de riesgos, etc.), especialmente cuando las farmacéuticas se preocupan por el inicio de los estudios (SSU).

Esta tendencia de fusiones y adquisiciones en la industria de las CROs proporciona una serie de beneficios a los patrocinadores:

Escala y presencia global: a medida que los CROs amplían su alcance global a través de fusiones y adquisiciones, los patrocinadores obtienen acceso a la posibilidad de aumentar la magnitud de sus ensayos clínicos a demanda.

Experiencia terapéutica: muchas fusiones de CROs son impulsadas por el deseo de agregar a sus ofertas experiencia terapéutica y servicios adicionales.

Tecnología innovadora: las tecnologías adecuadas, especialmente para la identificación del centro de investigación, la selección y las actividades de inicio, pueden tener un gran impacto en la reducción de los plazos clínicos y el éxito general de un ensayo clínico. Al brindar economías de escala, las M&A de CROs pueden permitir que las CROs inviertan en tecnologías que mejoren significativamente la eficiencia operativa y la integridad de los datos de los ensayos clínicos.

Reducciones de costos: las M&A de CROs permiten que las farmacías puedan hacer compras integradas con las CROs con las que se han asociado.

Si bien el fenómeno de la consolidación de CROs es en general una tendencia positiva para la industria farmacéutica, hay algunos inconvenientes a considerar:

Reducción en la industria de servicios: aquellas compañías que brindan servicios a las CROs (por ejemplo, laboratorios, compañías de reclutamiento de pacientes, proveedores de captura de datos electrónicos (EDC en inglés) y respuestas tecnológicas interactivas (IRT en inglés), etc., perderán negocios a medida que sus clientes se fusionen.

Interrupciones en el proceso: realmente nunca es un buen momento para lograr una fusión. Inevitablemente, los ensayos clínicos en curso se verán afectados por las fusiones de CROs; los laboratorios probablemente se cerrarán en medio de la ejecución de un ensayo, lo que requerirá la transferencia de todos los datos, muestras y conocimientos a un sitio diferente.

Menos opciones de selección: con menos opciones disponibles, las compañías farmacéuticas y las CROs pueden verse obligadas a crear asociaciones más duraderas que benefician a todos.

La investigación del Centro Tufts muestra que la adopción de tecnología en el mercado de las CROs sigue aumentando, lo que hace que estos socios sean importantes innovadores en la cadena de valor de la I + D. A pesar de las interrupciones inherentes que pueden causar las fusiones, cuando se integran de manera efectiva, las fusiones de CROs pueden agregar un valor significativo tanto a la industria farmacéutica como a los

pacientes que dependen de los medicamentos que producen estas compañías.

SSU es uno de los aspectos que peor funciona en los ensayos clínicos, con ciclos que no han cambiado en más de dos décadas. Hace tiempo que se considera que las CROs aportan ideas innovadoras a la industria farmacéutica y están en una posición única para posicionarse como expertos en la materia y ser agentes de cambio. Como socios estratégicos, las CROs son clave para contener las ineficiencias endémicas de la industria facilitando el inicio exitoso de los estudios (a tiempo y dentro del presupuesto), garantizando la calidad y el cumplimiento de los procesos y facilitando la colaboración entre los silos organizacionales simplificando su integración y las comunicaciones. Al hacerlo, podrán asegurar su supervivencia a largo plazo y elevar su perfil en el proceso de selección por parte del patrocinador.

Jae Chung es el fundador de goBalto, el líder de la industria en el inicio de estudios.

A menudo se excluye a los pacientes que han tenido pensamientos suicidas de los ensayos con antidepresivos. La FDA dice que no hay que hacerlo (*Patients who have had suicidal thoughts are often excluded from antidepressant trials. The FDA says they don't need to be*)

Megan Thielking

Statnews, 28 de junio de 2018

<https://www.statnews.com/2018/06/28/patients-suicidal-thoughts-antidepressant-trials-fda/>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA está revisando por primera vez desde 1977 su guía para desarrollar tratamientos para el trastorno depresivo mayor, y esta vez, está dejando claro que los pacientes con antecedentes de pensamientos o conductas suicidas pueden ser incluidos en los ensayos clínicos.

Las compañías farmacéuticas a menudo descartan posibles participantes en la investigación cuando tienen una historia reciente de pensamientos o conductas suicidas, citando preocupaciones de seguridad u otros problemas. En el borrador de la nueva guía, la FDA dice que los pacientes con antecedentes de pensamientos o conductas suicidas "no tienen que ser sistemáticamente excluidos" de los ensayos clínicos.

"Aunque esta [exclusión] ha sido y es aceptable, animaríamos a los patrocinadores a ampliar sus criterios de inclusión siempre que puedan hacerlo de manera segura", dijo Sandy Walsh, portavoz de la FDA.

Excluir a los pacientes que han tenido pensamientos suicidas o que han intentado suicidarse, pone a los pacientes y a los médicos en un aprieto: no pueden estar seguros de que los medicamentos funcionarán en los pacientes que más necesitan tratamientos más efectivos en un momento en que la tasa de suicidios en EE UU está aumentando.

"Excluir a las personas que tienen una de las manifestaciones de la enfermedad subyacente es absurdo", dijo el Dr. John Greden,

director del Centro de Depresión Integral de la Universidad de Michigan.

Él y otros en el campo que durante años han propuesto criterios de inclusión más amplios dicen que es un paso en la dirección correcta.

"Es una gran declaración y debería estar allí", dijo el Dr. Kerry Ressler, director científico del Hospital McLean y profesor de psiquiatría en la Facultad de Medicina de Harvard. "Pero es una de esas afirmaciones que parece evidente".

Pero muchos ensayos excluyen a los pacientes con riesgo de suicidio. Un análisis STAT de los ensayos clínicos de tratamientos para el trastorno de depresión mayor que se enumeran como "reclutando" en ClinicalTrials.gov revela que existe una amplia gama de criterios de exclusión. Algunos no excluyen a los pacientes con historia de ideación suicida pasada o actual. Muchos dicen que los pacientes con alto riesgo de acciones suicidas no son elegibles para el ensayo. Algunos excluyen a los pacientes que intentaron suicidarse en el último año o a los que tuvieron pensamientos suicidas "clínicamente significativos" en el último año.

Algunas empresas están tratando de encontrar un equilibrio. Alkermes, cuyo tratamiento experimental ALKS-5461 para el trastorno depresivo mayor está siendo revisado por la FDA, está reclutando para otro estudio del medicamento en pacientes que no han respondido a otros tratamientos.

La compañía, preocupada por la seguridad de los sujetos, está excluyendo a los pacientes con riesgo inminente de suicidio y a los pacientes que han sido hospitalizados en los últimos tres meses por depresión. Los pacientes con pensamientos suicidas activos, pero sin ninguna intención de actuar sobre esos pensamientos, son elegibles. La compañía dijo que los criterios ayudan a priorizar tanto la seguridad del paciente como que los datos se pueden generalizar a los pacientes con depresión.

Los expertos señalan varias razones por las que las compañías farmacéuticas pueden ser reacias a incluir a tales pacientes en sus ensayos, incluyendo la responsabilidad legal. Las compañías farmacéuticas no quieren que se las culpe si un paciente muere por suicidio durante un ensayo clínico, y podría ser difícil analizar si el tratamiento jugó algún papel.

También hay preocupaciones éticas y de seguridad por la inclusión de alguien con pensamientos suicidas activos o con riesgo inminente de suicidio en un ensayo clínico, particularmente en el brazo de placebo. Pero los expertos dicen que las compañías farmacéuticas pueden monitorear con seguridad a los pacientes, o pueden diseñar ensayos que comparen un tratamiento activo con el fármaco experimental, para que ningún paciente reciba un placebo.

"Siento que la ética dicta que estudiemos más [la depresión]. Estas enfermedades matan a la gente. Y estamos perdiendo a mucha gente porque no tenemos tratamientos más efectivos", dijo Greden.

Las compañías farmacéuticas que incluyan pacientes con historia de conductas suicidas o pensamientos suicidas activos en ensayos

deben proceder con precaución y establecer protocolos de seguridad. Pero Walsh, funcionario de la FDA, dijo que eso no es necesariamente lo que provoca que se les excluya.

"Nuestra impresión es que se han mostrado reacios a incluir a estos pacientes no porque no pudieran incorporar un monitoreo de seguridad adecuado en sus protocolos, sino porque creían que la FDA no lo permitiría", dijo Walsh.

En ese caso, la declaración de la FDA debería aclarar cualquier confusión. Si bien no requiere que las compañías incluyan a pacientes con antecedentes de pensamientos o comportamientos suicidas, la guía dice que los patrocinadores de los ensayos que establecen criterios de inclusión o exclusión restrictivos deben estar preparados para explicar sus decisiones a la agencia.

El documento sigue siendo un borrador de guía. La FDA recibirá comentarios al respecto hasta el 20 de agosto, y luego trabajará para finalizar el documento, que también incluye una nueva guía sobre el diseño de ensayos para antidepresivos de acción rápida.

La FDA dice que la historia de pensamientos y comportamientos suicidas "no es infrecuente" en pacientes con trastorno depresivo mayor, y excluir a estos pacientes de los ensayos clínicos podría limitar la forma en que se pueden aplicar los hallazgos de un ensayo.

Los estudios realizados durante las últimas dos décadas han documentado esta preocupación. Un análisis publicado en 2002 en el *American Journal of Psychiatry* encontró que los participantes en los ensayos de antidepresivos representaban a solo un parte de los pacientes tratados por trastorno depresivo mayor en la práctica diaria.

"Realmente no tenemos una idea clara de qué tan bien funcionan nuestros medicamentos en los pacientes que atendemos en la práctica clínica habitual, porque la mayoría de los pacientes atendidos en la práctica clínica no se incluirían en un ensayo clínico de un tratamiento", dijo el autor del estudio, el Dr. Mark Zimmerman, clínico y profesor de psiquiatría en la Universidad de Brown.

Y algunas evidencias sugieren que los criterios de exclusión se están volviendo aún más estrictos: un estudio de 2015 de Zimmerman y sus colegas publicado en *Mayo Clinic Proceedings* revisó los datos de 170 ensayos de antidepresivos controlados con placebo, 56 de los cuales se habían publicado en los cinco últimos años. Los ensayos más recientes fueron mucho más propensos a excluir a los pacientes que habían intentado suicidarse y a los pacientes con otros trastornos psicológicos.

En su borrador de guía, la FDA también dijo que los fabricantes de medicamentos deberían evitar otras "restricciones innecesarias", como excluir a los pacientes deprimidos que tienen otras enfermedades, los pacientes infectados con VIH o hepatitis C o los pacientes ancianos. Sin embargo, la agencia no especificó que los ensayos clínicos deberían incluir a mujeres embarazadas y lactantes, que generalmente están excluidos de la investigación con antidepresivos.

Ressler dijo que es optimista y cree que el borrador de la guía de la FDA impulsará a las grandes compañías farmacéuticas a

dedicar más recursos a la investigación inclusiva sobre tratamientos para la depresión.

"Esperamos que el interés de la FDA ... arrastre a algunas compañías farmacéuticas", dijo Ressler. "Ha pasado demasiado tiempo desde que ha habido interés en la depresión".

Uso de herramientas de viabilidad para construir mejores relaciones entre el patrocinador y el investigador (*Using feasibility tools to build better sponsor–investigator relationships*)

Aidan Gannon

Applied Clinical Trials, 4 de septiembre de 2018

<http://www.appliedclinicaltrials.com/using-feasibility-tools-build-better-sponsor-investigator-relationships>

Traducido por Salud y Fármacos

La viabilidad, la evaluación de si un ensayo en particular puede reclutar a suficientes pacientes para que el estudio se complete a tiempo y dentro del presupuesto, podría decirse que es la parte más crítica del ensayo clínico. Realizar una evaluación efectiva reducirá significativamente el riesgo del patrocinador al invertir en investigación y desarrollo.

Tradicionalmente, los patrocinadores y las CROs han confiado en los investigadores para que les informen sobre la población específica de pacientes deseados que está disponible. Sin embargo, en muchos casos, habiendo sido informados de que hay pacientes elegibles disponibles, los patrocinadores y las CROs encuentran que es difícil reclutar sujetos. Esto sugiere que las previsiones de inscripción de los investigadores son erróneas.

La Iniciativa de transformación de ensayos clínicos (CTTI, por sus siglas en inglés), en el documento "Planificación para el reclutamiento exitoso en los ensayos" [1] señala que:

"La empresa de ensayos clínicos a menudo considera sin pensar mucho que la comunicación durante la fase de desarrollo del ensayo es adecuada. Sin embargo, cuando nos tomamos el tiempo de comprender profundamente a nuestras audiencias y partes interesadas, aprendemos que pueden ver las cosas desde una perspectiva diferente a la que asumimos".

Por lo tanto, el patrocinador y el investigador deben encontrar una mejor manera de comunicarse y trabajar juntos para pronosticar con precisión el potencial de reclutamiento. Hay varias razones por las que un ensayo puede fallar en el reclutamiento, incluyendo la competencia por los investigadores, los pacientes y los centros de investigación de alta calidad, y el hecho de que no todos los pacientes elegibles que cumplan con los criterios de inclusión querrán unirse al ensayo. Pero un factor clave es que la evaluación que hace el investigador sobre la población potencial de pacientes a menudo no se basa en datos reales.

Los médicos e investigadores, al responder al investigador, han tendido a estimar la disponibilidad de pacientes elegibles, en lugar de usar herramientas y bases de datos. Esta estimación puede ser demasiado optimista por varias razones, entre ellas:

Los investigadores pueden no estar lo suficientemente familiarizados con el protocolo de estudio

- Los investigadores quieren hacer lo mejor para sus pacientes.
- Los investigadores quieren tener la misma capacidad de reclutamiento o superior que la de otros centros de investigación.

Pero incluso teniendo en cuenta que las estimaciones son exageradas (por ejemplo, cuando los patrocinadores reducen la estimación de un investigador), depender de las evaluaciones de los investigadores no funciona. Se ha estimado [2] que casi la mitad de todos los sitios (48%) no ofrecen la cantidad de pacientes que anticipan, y los plazos de los estudios generalmente se duplican para cumplir con los niveles de inscripción deseados. Esto sugiere que se necesita un nuevo método para proyectar el número de pacientes elegibles por centro de investigación.

El CTTI señala, con respecto a la viabilidad del ensayo y la selección del sitio [1], que debería "centrarse en incorporar mejores colaboraciones para garantizar la viabilidad del ensayo y el uso de datos, herramientas y pruebas para identificar mejor a las cohortes y centros de investigación participantes".

Las herramientas que utilizan un enfoque basado en la evidencia y en datos para identificar mejor a los participantes en los ensayos y las tasas de reclutamiento del proyecto pueden mejorar considerablemente su viabilidad. En un ejemplo publicado [3] se destacó un ensayo de Fase 2 de un tratamiento para la osteoartritis en que 200 pacientes fueron asignados al azar en centros de investigación seleccionados por el patrocinador en base a experiencias anteriores. Este ensayo duró 3,5 meses más de lo planeado y necesitó la inclusión de 8 sitios adicionales de "rescate" para inscribir a la población de pacientes requerida. Un análisis retrospectivo indicó que el patrocinador tenía solo un 20% de probabilidad de completar la inscripción en el tiempo previsto y en los centros que había seleccionado. Sin embargo, si el patrocinador hubiera utilizado un modelo basado en datos, que seleccionara un conjunto diferente de centros y asignara cuatro meses adicionales para el reclutamiento, habría un 85% de posibilidades de cumplir con el objetivo de inscripción.

Una evaluación de viabilidad que no sea precisa puede ocasionar que se incumplan los objetivos de reclutamiento, que son costosos tanto para el patrocinador como para el investigador / centro. La precisión del proceso de viabilidad se puede mejorar enormemente cuando se utiliza un gran abanico de datos, metodologías y tecnología. Estas plataformas permiten que los centros de investigación evalúen con mayor precisión a los pacientes elegibles y permiten que el patrocinador acceda a la información del sitio para realizar estrategias más informadas de reclutamiento de pacientes.

Los criterios de elegibilidad son cada vez más complejos, y la investigación y el desarrollo farmacéutico se está alejando de los medicamentos de gran éxito hacia medicamentos más personalizados, dirigidos a poblaciones más pequeñas de pacientes. La necesidad de utilizar herramientas de viabilidad para que los patrocinadores e investigadores puedan construir relaciones eficientes para predecir con precisión la elegibilidad del paciente es mayor que nunca. Igual de importante es

garantizar que estas herramientas sean fáciles de usar y rápidas, y permitan al equipo responsable del estudio acceder a los datos en tiempo real.

Referencias

1. Grant D. Huang et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. Contemporary Clinical Trials 66, 74–79 (2018) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155171441730753X>
2. Tufts CSDD Impact Report: 89% of trials meet enrollment, but timelines slip, half of sites under-enroll 15, January/February 2013. <https://static1.squarespace.com/static/5a9eb0c8e2ccd1158288d8dc/t/5aa2c28fec212d492f36cc8a/1520616079359/Jan-Feb+2013+IR+summary.pdf>
3. Johnson, O. An evidence-based approach to conducting clinical trial feasibility assessments. Clinical Investigation, 5,491–499 (2015). <http://www.openaccessjournals.com/articles/an-evidencebased-approach-to-conducting-clinical-trial-feasibility-assessments.pdf>

Es hora de profesionalizar a los que realizan ensayos clínicos

(The time is now to professionalize the clinical trial workforce)

Jim Kremidas, director ejecutivo, Association of Clinical Research Professionals (ACRP) <https://www.clinicalleader.com/doc/the-time-is-now-to-professionalize-the-clinical-trial-workforce-0001>
Traducido por Salud y Fármacos

Ahora es el momento de profesionalizar a los que realizan ensayos clínicos.

Donna era gerente de oficina en una compañía de camiones. Terri, al terminar la escuela secundaria, empezó a trabajar en la recepción de una organización de investigación por contrato (CRO). Tom perdió su trabajo como profesor de historia en una escuela vocacional durante una ronda de despidos. Jessica se ganaba la vida en una peluquería local.

¿Qué tienen en común estas personas? Al igual que otros miles, se convirtieron en coordinadores de investigación clínica (CRC). Algunos fueron excelentes. Algunos eran mediocres. Algunos fueron un desastre.

Cuando se para a pensar, la falta de estándares y competencias básicas en la industria de los ensayos clínicos es sorprendente. Los mecánicos deben obtener licencias. Las masajistas deben obtener certificaciones. Jessica, la peluquera, tuvo superar exámenes antes de poder empezar su trabajo.

Unirse a la fuerza laboral de los ensayos clínicos es tan fácil como desempeñarse lo suficientemente bien en una entrevista laboral. En muchos casos, los solicitantes de rango más bajo no tienen experiencia demostrable en ensayos clínicos o en ningún aspecto de la prestación de servicios de salud. Los gerentes de contratación dependen de la suerte y esperan lo mejor cuando entrevistan a un pequeño grupo de candidatos para un número creciente de empleos. En última instancia, la unidad de Recursos Humanos no tiene evidencia sólida para informar una decisión inteligente.

Es una situación lamentable, y se traduce en que los ensayos clínicos son de calidad errática, fallos por no aprovechar las últimas tecnologías y las mejores prácticas, y una tasa de

rotación de empleados asombrosamente alta. La búsqueda de nuevas personas para contratar es un asunto costoso y lento. Descubrir que alguien no tiene la aptitud para el trabajo tres meses después de ser contratados no es bueno para nadie involucrado.

Es una situación insostenible. Y debe solucionarse.

Todos sabemos que los ensayos clínicos son un componente integral del desarrollo de nuevos medicamentos y dispositivos. Ayudan a proteger al público de productos defectuosos, incluso cuando ofrecen a los pacientes con nuevos medicamentos y dispositivos nuevos mejores y que mejoran, y en algunos casos salvan las vidas de millones de personas. En muchos casos, los ensayos clínicos benefician aún más al público cuando ofrecen una nueva modalidad de atención médica de alta calidad. En particular, para las comunidades marginadas, esto puede ser una bendición (Nota de Salud y Fármacos: las personas que no tienen acceso a servicios de salud se deberían considerar vulnerables, y se deberían tomar medidas extraordinarias antes de inscribirlas en ensayos clínicos para testar intervenciones a las que, de ser exitosas, no tendrán acceso).

Hoy, me alienta constatar que las empresas de ensayos clínicos hay interés en desarrollar y adoptar nuevos estándares para contratar personal y relacionar mejor su capacidad a su responsabilidad laboral. La Asociación de Profesionales de Investigación Clínica (ACRP, por sus siglas en inglés) forma parte de una amplia gama de actores de la industria, incluyendo patrocinadores, CROs y otras partes interesadas, y tiene como objetivo reunir a líderes de opinión para ofrece una preparación básica estandarizada y diseñar programas de formación para atraer y retener a los mejores y a los más inteligentes en las empresas que implementan ensayos clínicos.

Esperamos que esta iniciativa logre desarrollar estándares de competencia para CRC y transforme el panorama de los ensayos clínicos al profesionalizar la fuerza laboral. Uno de los objetivos es mostrar respeto a los que están en primera línea ayudándolos a aprender todo lo que necesitan para prosperar y maximizar sus capacidades.

Como me dijo recientemente un líder de ensayos clínicos en un centro médico académico: "Una de las cosas que realmente me gustó de la Association of Clinical Research Professionals (ACRP) es que buscan crear subespecialidades como la gestión de proyectos y otro tipo de certificaciones, para que cada uno pueda desarrollar su carrera en torno a lo que le gusta hacer, dónde cree que puede utilizar mejor sus habilidades y donde sienta que puede contribuir [más] al éxito de la investigación".

La iniciativa está impulsada por el Comité Directivo de Innovación en la Fuerza Laboral (WISC en inglés) de ACRP, cuyos miembros incluyen a representantes de un amplio grupo de partes interesadas, privadas y públicas, incluyendo la Asociación de Organizaciones de Investigación Clínica (ACRO), Amgen Inc., Bioclinica, Greater Gift Initiative, Medix, Medtronic, National Institutes of Health, Pfizer, PPD, Roche y la Oficina de Investigación y Desarrollo del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE UU.

ACRP creó el WISC para supervisar los estándares de la fuerza laboral, que son necesarios para mejorar la calidad y responder a los cambios que ocurren en la empresa investigación clínica. El WISC ha estado activo desde 2017, ha organizado reuniones y preparado documentos que sientan las bases para la adopción de conocimiento básico, y estándares de contratación para mejorar la implementación de los ensayos clínicos.

Estamos buscando construir un espacio lo más grande posible, mientras buscamos las mejores maneras de crear y estimular una nueva forma de pensar en nuestra importante industria. Juntos, podemos reducir las tasas de rotación, aumentar la moral de los CRC y CRA y disfrutar de ensayos clínicos más efectivos y menos costosos, que aportarán medicamentos y dispositivos de la más alta calidad al público que los necesita.

Los científicos analizan el reto de la vacuna contra el Zika cuando se desploma el número de casos: informe (*Scientists weigh Zika vaccine challenge study after case count plummets: report*)

Eric Sagonowsky

FiercePharma, 18 de septiembre de 2018

<https://www.fiercepharma.com/vaccines/seeking-efficacy-data-scientists-weigh-zika-challenge-study-report>

Traducido y editado por Salud y Fármacos

Zika captó la atención del mundo cuando los casos de microcefalia comenzaron a aparecer en Brasil en 2015, y rápidamente los gobiernos y la industria comprometieron recursos para investigar vacunas. Pero después de que el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) introdujera una vacuna en ensayos de fase 2, el brote se calmó, lo que dificulta la realización de pruebas de eficacia, informa Science.

En respuesta a esos desafíos, los científicos están considerando seguir adelante con un estudio de desafío en humanos, en el que los investigadores infectarían a los participantes en el estudio con el virus para probar la eficacia de la vacuna. La profesora de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, Anna Durbin, dijo a Science que su equipo planea presentar una nueva propuesta para un estudio de desafío en aproximadamente un mes.

Anteriormente, un comité de ética bloqueó una prueba de desafío, pero al hablar con Science, la presidenta del panel dijo que cree que ahora existe una "razón de peso" para tal estudio.

El estudio es diferente del gran ensayo que está realizando NIAID, que está inscribiendo a 2.500 participantes para probar una vacuna de ADN en varios países, incluyendo EE UU, Brasil, Perú, Costa Rica, Panamá y México.

Incluso si el NIAID no puede demostrar eficacia en su estudio actual, al menos producirá datos sobre seguridad y respuesta inmune. El director Anthony Fauci dijo a Science que los resultados, además de los datos anteriores, podrían ser suficientes para asegurar la aprobación de la FDA.

El Zika apareció en el escenario mundial en 2015, y el brote se desaceleró posteriormente. En 2016, la Organización Mundial de

la Salud dijo que el zika ya no era una emergencia internacional, pero que luchar contra el zika continuaría exigiendo "actividad intensa".

NIAID y la industria continuaron impulsando sus vacunas en preparación para el próximo brote, pero esos esfuerzos han producido al menos un contratiempo. Sanofi se alejó de su investigación sobre la vacuna contra el zika cuando su socio, el gobierno de EE UU, redujó los fondos para el proyecto. La decisión siguió a una controversia sobre los precios futuros de la vacuna. Takeda, Moderna, e Inovio son algunas de las industrias que trabajan en vacunas contra el zika.

Para los científicos que buscan curar la enfermedad de Alzheimer, las matemáticas se están poniendo feas. (*For scientists racing to cure Alzheimer's, the math is getting ugly*)

Gina Kolata

The New York Times, 23 de julio de 2018

<https://www.nytimes.com/2018/07/23/health/alzheimers-treatments-trials.html>

Traducido por Salud y Fármacos

La tarea a la que se enfrenta Eli Lilly, la gran compañía farmacéutica, parece lo suficientemente simple: encuentre a 375 personas con enfermedad de Alzheimer temprana para un nuevo ensayo clínico audaz que apunta a reducir o detener la pérdida de memoria.

Hay 5,4 millones de pacientes de Alzheimer en EE UU. Usted pensaría que sería fácil encontrar participantes para un ensayo como este.

Pero no lo es. Y el problema tiene enormes implicaciones para el tratamiento de una enfermedad que aterroriza a los estadounidenses mayores y ha estresado a un gran número de familias.

La Fundación de la Plataforma Global para el Alzheimer, que está ayudando a reclutar participantes para el ensayo de Lilly, estima que, para comenzar a encontrar participantes, deberá informar sobre la iniciativa a entre 15.000 y 18.000 personas en los grupos de edad adecuados.

De estos, casi 2.000 deben pasar la selección inicial y ser seleccionados para superar pruebas adicionales y ver si califican.

Solo el 20% cumplirá con los criterios para inscribirse en el ensayo de Lilly: deben tener entre 60 y 89 años, tener una pérdida de memoria leve pero progresiva durante al menos seis meses y tener dos tipos de exámenes cerebrales que demuestren que tienen Alzheimer.

Sin embargo, en los ensayos de Alzheimer la tasa típica de fracaso de detección es 80%, dijo John Dwyer, presidente de la fundación. Simplemente no hay una buena manera de diagnosticar rápidamente la enfermedad.

El oneroso proceso de localizar a solo 375 pacientes ilustra una verdad sombría: encontrar pacientes en los que probar nuevos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer se está

convirtiendo en un obstáculo insuperable, sin importar cuán prometedor sea el ensayo.

Con el escáner cerebral, las pruebas de laboratorio y las pruebas de memoria, el costo del diagnóstico es desalentador, puede llegar a US\$100.000 por persona que se inscriba en un ensayo, dijo Dwyer, incluso antes de comenzar el tratamiento experimental.

Para complicar el problema, el número de ensayos ha crecido mucho en los últimos años. Hay más de 100 estudios de Alzheimer que buscan la friolera de 25.000 participantes, dijo el Sr. Dwyer.

Para que todos pudieran reclutar su muestra, primero se debería informar a 37,5 millones de pacientes en el grupo de edad correcto. Diez por ciento sería referido a un centro de investigación para las pruebas de despistaje.

Solo el 4% avanzará y será evaluado, y de estos, un poco más del 17% se retirará, dada la tasa actual, dejando aproximadamente a 125.000 para ser examinados. Y con una tasa de fracaso de detección del 80%, eso deja a 25.000 participantes de los 37,5 millones que fueron informados al inicio.

Los números lo aclaran: no hay forma de que los científicos encuentren a 25.000 participantes para todos los ensayos de Alzheimer que han sido aprobados.

"La ironía es que la ciencia nunca ha sido más prometedora", dijo Dwyer. "¿Cuántos medicamentos prometedores serán abandonados o su evaluación será postpuesta? Algunas iniciativas prometedoras quedarán sin explorar".

Estas pruebas no solo son caras; hasta ahora, han sido costosos fracasos.

En su mayor parte, los investigadores se han centrado en un objetivo que parecía obvio y accesible: una proteína, el beta amiloide, que comienza a acumularse en el cerebro de los pacientes años antes de que empiecen a tener problemas de memoria. Se cree que es el primer signo de la enfermedad de Alzheimer.

Durante más de una década, las compañías intentaron una y otra vez con medicamentos anti-amiloides para retardar o detener la enfermedad, gastando miles de millones de dólares en ensayos clínicos. Solo Lilly invirtió más de US\$3.000 millones. Pfizer, después de una serie de fracasos, anunció en enero que abandonaba la carrera del Alzheimer por completo.

Sin embargo, la necesidad sigue siendo tan urgente como siempre. Todavía no se ha encontrado ningún tratamiento para retardar la enfermedad cerebral degenerativa

Lilly tiene una ventaja: es una compañía bien conocida que puede permitirse el esfuerzo de reclutar rápidamente. Está estudiando una combinación de dos medicamentos, el primer tratamiento de este tipo.

Aun así, el reclutamiento para el ensayo será difícil, dijo el Sr. Dwyer: Otros nueve ensayos están buscando pacientes con pérdida leve de memoria.

Algunos buscan pacientes que no presenten síntomas de Alzheimer, pero que tienen afecciones genéticas o biomarcadores, como las proteínas del cerebro, que hacen que sea muy probable o casi seguro que desarrollen la enfermedad. Otros científicos están buscando personas cuya enfermedad de Alzheimer ya está en marcha.

Peor aún: la mayoría de los pacientes de Alzheimer nunca piensan en participar en un ensayo.

No hay medicamentos exitosos que puedan alimentar el interés. Los pacientes son ancianos y simplemente llegar a los centros de investigación puede ser difícil. Y los pacientes de Alzheimer tienden a ser atendidos por médicos privados que no conocen o sugieren ensayos.

El estigma de la enfermedad de Alzheimer contribuye a que haya una tendencia natural entre los pacientes y sus familiares a negar u ocultar signos tempranos de pérdida de memoria.

"Puede tomar mucho tiempo obtener un diagnóstico", dijo la Dra. Ira Goodman, director médico de neurociencia en Bioclinica Research en Orlando, Florida, un centro donde se realiza el ensayo de Lilly. "Incluso los médicos de atención primaria dicen: 'Oh, no te preocupes por eso, simplemente estás envejeciendo'".

Otra razón por la que los ensayos pudieron haber fallado: los diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer son erróneos con más frecuencia de lo que generalmente se acepta. Por lo tanto, los pacientes que ingresaron a los ensayos para los medicamentos contra el Alzheimer podrían no haber tenido la enfermedad.

La Dra. Goodman y sus colegas estudiaron los cerebros de 382 pacientes que antes de morir habían sido diagnosticados con demencia. Las autopsias mostraron que en 89 de ellos la enfermedad de Alzheimer no fue la causa de la demencia.

Sin embargo, a 58 de esos 89 pacientes, o el 65%, se les había dicho incorrectamente que tenían Alzheimer.

Con un nuevo tipo de escáner cerebral, que rara vez se utiliza en los consultorios médicos, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer puede ser más preciso.

Daniel Skovronsky, el científico jefe de Lilly presionó vigorosamente para que se hiciera el nuevo ensayo, argumentando que los estudios anteriores involucraron medicamentos más débiles y probaron solo un medicamento a la vez.

Por lo tanto, su plan es usar un medicamento experimental que evite la producción del amiloide venenoso y otro medicamento experimental que elimine el amiloide ya producido en el cerebro.

Un tercio de los pacientes recibirá un placebo, un tercio obtendrá uno de los medicamentos más un placebo y un tercio obtendrá ambos medicamentos. "La dosis será alta", dijo el Dr.

Skovronsky. "El objetivo es deshacerse del 90% de la placa existente y bloquear el 90% de la producción de placa".

"Si no hacemos nada no sabremos el resultado", agregó el Dr. Skovronsky.

Algunos expertos que no participan en el estudio son optimistas.

"Es un experimento realmente importante y es muy probable que funcione", dijo el Dr. Randall Bateman, investigador de Alzheimer en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis.

"Esta es la vanguardia, combinar dos medicamentos", dijo el Dr. Paul Aisen, investigador de la enfermedad de Alzheimer en la Universidad del Sur de California. "Creo que va a funcionar".

El reclutamiento comenzó en diciembre. Entre los pacientes que se han inscrito está Vicki Staehr, de 72 años, que vive en Orlando, Florida, con su hijo y su nuera.

"No puedo recordar nada por más de unos pocos segundos", dijo en una entrevista telefónica. "Si me preguntaste qué almorcé hoy, no podría decírtelo".

Su bisabuela y su abuela tenían demencia, dijo, así que se dio cuenta de que en su familia había una tendencia a desarrollar Alzheimer.

Ella vio como se deterioraba su abuela y supo lo que la enfermedad hace a la gente. Hace aproximadamente un año, se dio cuenta de que su memoria estaba empezando a fallar. Fue aterrador, dijo Staehr.

Cuando su neurólogo sugirió pruebas para ver si calificaba para el estudio de Lilly, estaba sorprendida e intrigada.

"No estoy segura de que me ayude", dijo la Sra. Staehr. "Pero si pudiera ayudar a alguien más. Ya sea que lo consigas o no, estar sin hacer nada es terrible".

Corrección: 31 de julio de 2018.

Una versión anterior de este artículo omitió un paso en el cálculo realizado por la Global Alzheimer's Platform Foundation del número de personas con pérdida de memoria temprana que tendrían que ser contactadas para completar todos los ensayos aprobados. Del 10% referido a los centros de investigación, el 4% procederá con las evaluaciones; no es cierto que el 20% de ellos abandone.

Estudios observacionales y su utilidad en la práctica

(Observational studies and their utility for practice)

Gilmartin-Thomas JFM, Liew D, Hoppe I

Aust Prescr 2018;41:82–51 DOI: 10.18773/austprescr.2018.017

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/observational-studies-and-their-utility-for-practice> De libre acceso

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Los ensayos clínicos aleatorios controlados son la mejor fuente de evidencia para evaluar la eficacia de los fármacos. Los estudios observacionales proporcionan datos descriptivos críticos e información sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, algo que los ensayos clínicos no pueden proporcionar, a un costo mucho menor.

Los estudios observacionales incluyen informes de casos y series de casos, estudios ecológicos, estudios transversales, estudios de casos y controles y estudios de cohortes. Los nuevos desarrollos y los desarrollos en curso en torno a datos, tecnología analítica, como la vinculación de datos y el apareamiento por puntaje de propensión, ofrecen un futuro prometedor para los estudios observacionales. Sin embargo, ningún diseño de estudio o método estadístico puede explicar los factores de confusión y sesgo en la forma en que lo pueden hacer los ensayos aleatorios controlados.

En Australia, las historias clínicas están ganando importancia como método para monitorear y mejorar la calidad de la atención. Aunque las historias son una forma de estudio de cohorte, se pueden incorporar en ensayos clínicos para explotar el seguimiento rutinario de los pacientes y captar resultados relevantes.