

Hablemos de...

Industria Farmacéutica y médicos investigadores. Una relación en revisión

JOSEP M. PIQUÉ

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives.
Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

Los ensayos clínicos promovidos y esponsorizados por la Industria Farmacéutica constituyen la mayor parte de los estudios llevados a cabo en biomedicina analizando la eficacia y efectividad de los fármacos en distintas enfermedades. Este hecho, que ya venía siendo así desde hace muchos años, cada vez es más patente por el requerimiento de que los estudios sean multicéntricos e incluyan a un elevado número de pacientes para que así puedan ofrecer unas conclusiones con la potencia estadística suficiente y una aplicabilidad generalizada, lo cual se traduce en unos elevadísimos costes que difícilmente pueden ser asumidos por un promotor perteneciente a instituciones académicas. En este contexto, la relación entre Industria Farmacéutica e investigadores académicos precisa de una redefinición para asegurar la ética y la independencia de la investigación.

La dependencia que la investigación farmacológica tiene de la financiación por parte de la Industria Farmacéutica, lo cual se hará todavía más manifiesto con el advenimiento y eclosión de la biotecnología y sus elevados costes, conlleva una serie de problemas que se están poniendo de relieve en los últimos años, a partir de la sensibilización de algunas instituciones académicas o de ciertos medios de edición biomédica. Los problemas más importantes detectados son:

- Diseños de estudios encaminados a propiciar resultados favorables.
- Sesgo de publicación hacia estudios con resultados favorables en detrimento de aquellos con resultados negativos o desfavorables para un determinado fármaco.
- Publicación parcial de los resultados.

Puntos clave

El hecho de que los ensayos clínicos sobre fármacos estén mayoritariamente promovidos y ejecutados por la Industria Farmacéutica, genera sesgos de publicación y problemas relacionados con la ética y la transparencia de la investigación.

Es preciso redefinir el papel de los médicos investigadores involucrados en los ensayos clínicos promovidos por la Industria Farmacéutica.

Algunas instituciones académicas y la agrupación de las direcciones editoriales de las principales revistas biomédicas están promoviendo la definición de un nuevo marco de relación y responsabilidades en la participación de los médicos investigadores en los ensayos promovidos por la Industria Farmacéutica.



- Análisis *post hoc* de resultados secundarios cuando la variable de análisis principal no ha ofrecido el resultado positivo esperado.
- Médicos investigadores con conflictos de interés manifiestos en relación con la industria promotora del estudio.
- Ausencia de investigación en productos con escaso margen económico (fármacos huérfanos) aunque a veces relevantes en la práctica clínica.

Un análisis publicado hace dos años que comparaba las características de los estudios publicados, en los que el promotor era una Industria Farmacéutica, con los que estaban promovidos por instituciones sin ánimo de lucro reveló que, si bien los estándares de calidad de la publicación eran iguales o incluso ligeramente superiores en los estudios promovidos por la Industria Farmacéutica, el porcentaje de estudios con resultados favorables al fármaco sujeto del estudio en comparación con un placebo o un fármaco comparador era significativamente superior en el grupo promovido por la Industria (74%) que en el grupo de estudio promovido por instituciones académicas (47%)¹.

En esta situación podemos identificar tres niveles de responsabilidades: la de la propia Industria Farmacéutica, la de los médicos que participan como investigadores en los estudios y la de las revistas que publican los resultados o las sociedades científicas en cuyos congresos se presentan estos resultados. En cuanto a la Industria, existe en su seno una presión creciente para conseguir con la menor demora posible licencias de comercialización de fármacos por parte de las agencias reguladoras y esto está llegando a cotas insospechadas en los últimos años por la irrupción de las empresas farmacéuticas, y muy especialmente las dedicadas a la biotecnología, en el mercado bursátil y la consiguiente necesidad de generar expectativas de ventas que puedan tener impacto en la bolsa incluso mucho antes de la comercialización de un producto. Prueba de esta presión es el contagio, recientemente detectado en estas industrias, de la política de empresas de otras ramas tecnológicas de "hinchar" los balances económicos o las expectativas de crecimiento a corto plazo para generar impactos bursátiles significativos². Este panorama no invita al optimismo de poder pensar que medidas reguladoras de la ética de los ensayos clínicos y su mecánica de publicación vayan a impulsarse desde las propias Industrias Farmacéuticas.

En cuanto a los médicos participantes como investigadores en los ensayos clínicos, su papel se ha ido reduciendo con los años al de meros proveedores de pacientes para ser incluidos en los estudios bajo el control de las CRO. Los médicos participan cada vez menos en los diseños de los estudios, su capacidad de participar en el control de la calidad de la recogida de datos y en el análisis de los resultados es mínima y su participación en la decisión de publicar o no un resultado y de cómo y cuándo publicarlo es también exigua por no decir nula en un porcentaje elevado de casos. A parte de esta pérdida de participación en las decisiones de los estudios, es creciente el porcentaje de conflictos de interés por la existencia de algún tipo de vinculación económica entre el médico investigador y la industria promotora más allá del pago del

La dependencia que la investigación farmacológica tiene de la financiación por parte de la Industria Farmacéutica conlleva una serie de problemas éticos y de transparencia de la investigación que se están poniendo de relieve en los últimos años.

El porcentaje de estudios con resultados favorables al fármaco sujeto de estudio en comparación con un placebo o un fármaco comparador es significativamente superior en los estudios promovidos por la Industria (74%) que en los estudios promovidos por instituciones académicas (47%).

El papel de los médicos investigadores se ha ido reduciendo con los años al de meros proveedores de pacientes para ser incluidos en los ensayos clínicos bajo el control de las CRO.

trabajo por el propio ensayo. De este modo, en un reciente estudio realizado en California se detectó que hasta en un 8% de los ensayos clínicos el investigador principal tenía vinculaciones económicas con la industria promotora. Estas vinculaciones incluían pagos reglados por dar conferencias o participar en simposios en relación con tópicos relacionados con productos de la propia industria, convenios de consultoría o participaciones en "Advisory Boards"³. Es destacable que la normativa de las instituciones o de las revistas biomédicas acerca de la declaración de estos conflictos de interés es muy heterogénea y poco rígida y, asimismo, estos conflictos no son declarados en la mayoría de informes de resultados o publicaciones^{4,5}.

El tercer nivel de responsabilidad lo hallamos en las editoriales de revistas biomédicas y en las sociedades científicas que organizan congresos. Su dependencia de la Industria es obvia en el caso de las sociedades organizadoras de congresos, decisiva en muchas publicaciones biomédicas y creciente en las publicaciones de más prestigio que podían hasta hace poco mantener su independencia económica a través de las suscripciones y que cada vez más precisan recalar en algún tipo de patrocinio, dado el panorama cambiante de la divulgación de la información con la llegada de Internet. Estudios recientes han estimado que más del 65% de los médicos que atienden un congreso lo hacen financiados por una Industria Farmacéutica y la mayoría de ellos confiesan que sin esta financiación no habrían acudido al congreso⁶. A ello hay que añadir que el presupuesto de la organización del congreso es sufragado en su práctica totalidad por la exhibición comercial de las industrias farmacéuticas y que las revistas médicas ligadas a sociedades internacionales son financiadas en buena parte por la publicidad de productos farmacéuticos o sanitarios (entre un 10 y un 30%)⁷.

En vistas a este mapa de relación Industria-Médicos-Instituciones académicas o Sociedades científicas, se hace preciso un consenso entre todas las partes. Éste debe partir de la aceptación de que la contribución de la Industria Farmacéutica, tanto en el diseño y fabricación de nuevos fármacos como en la financiación de la comunicación e información médica, es no tan sólo positiva, sino imprescindible. Asumida esta realidad, es necesario marcar unas reglas de juego que permitan mantener unos estándares éticos que no comprometan la viabilidad y la credibilidad de la investigación farmacológica o de la información y comunicación biomédica a corto o medio plazo.

En este sentido, en los últimos años están apareciendo diversas iniciativas desde la vertiente académica. Ejemplos de estas iniciativas son el marco ético para evaluar la investigación clínica recientemente propuesto por el Departamento de Bioética Clínica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos⁸, o la experiencia de la Universidad de Toronto regulando los estándares de la investigación promovida por la Industria⁹. Esta última iniciativa ha demostrado que unas reglas de juego propuestas por una institución académica, que incluye una serie de hospitales universitarios, pueden llegar a ser aceptadas por la mayoría de industrias farmacéuticas si se exponen y justifican con rigor y claridad y se invita a todas las partes a participar en el debate. Estas reglas, que sólo fueron rechazadas por el 20% de las industrias farmacéuticas consultadas, se agruparon en aspectos relacionados con investigación en humanos, acuerdos entre promotor e investigadores de cómo llevar a cabo el estudio, conductas éticas en la investigación, derechos de la propiedad intelectual y de la transferencia de patentes e investigación en animales.

Así mismo, las editoriales de las principales revistas clínicas de biomedicina se han puesto de acuerdo recientemente para exigir un mayor grado de compromiso y rigor por parte de los investigadores en el análisis y presentación de los resultados de los ensayos clínicos sometidos para publicación a estas revistas¹⁰. Esta iniciativa surgió, entre otros motivos, a partir del caso de un ensayo clínico publicado en JAMA en el cual se conoció posteriormente a la publicación que los resultados de los primeros 6 meses de seguimiento, que fueron los únicos sometidos a la publicación, diferían sensiblemente de los resultados a los 12 meses, que era el tiempo de seguimiento que había sido fijado en el protocolo de investigación. Esta ocultación parcial e interesada de datos significó la gota que colmó el vaso de la tolerancia de unos editores sensibilizados desde hacía algún tiempo acerca de la manipulación de resultados en algunos ensayos clínicos promovidos por la Industria Farmacéutica. El consenso de este grupo de editores de las principales revistas biomédicas resultó en un acuerdo según el cual se va a exigir una serie de requisitos para que estas revistas acepten la publicación de un determinado ensayo clínico, a partir de la revisión del documento "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" por parte del International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE). Las principales exigencias que se anticipan son: la firma por parte de los autores aceptando la plena responsabilidad en el desarrollo del ensayo, declarando haber tenido acceso a todos los resultados del estudio

Una experiencia reciente de la Universidad de Toronto que regula los estándares de la investigación promovida por la Industria, ha demostrado que unas reglas de juego propuestas por una institución académica pueden llegar a ser aceptadas por la mayoría de industrias farmacéuticas si se exponen y justifican con rigor y claridad.

La Industria Farmacéutica y la Administración Sanitaria, a través de la Agencia Nacional del Medicamento, deberían promover con recursos mixtos ensayos clínicos con aquellos fármacos relevantes pero que, por razones de escaso margen comercial, nunca van a ser evaluados de forma precisa.

Las editoriales de las principales revistas clínicas de biomedicina se han puesto de acuerdo para exigir un mayor grado de compromiso y rigor por parte de los investigadores en el análisis y presentación de los resultados de los ensayos clínicos promovidos por la Industria y sometidos para publicación.

dio y haber compartido la responsabilidad de su análisis, así como el haber participado en la decisión de cómo y cuándo publicarlos. Además, el documento concluye que la propiedad intelectual del estudio es de los autores y no del promotor y que, por tanto, la decisión de publicación es de éstos, tras haber permitido la revisión del manuscrito por parte del promotor por espacio de 1-2 meses como máximo.

Este compromiso del autor con el estudio y la necesidad de que el promotor dé libre acceso a los autores a todos los datos recogidos, los corresponsabilice en el análisis de los resultados y en la decisión de publicación, junto con la declaración obligatoria en el propio manuscrito de los posibles conflictos de intereses, debería permitir mejorar la transparencia, rigor y credibilidad de la investigación biomédica realizada en colaboración entre Industria Farmacéutica e Instituciones académicas. Sólo con este compromiso, compartido por todos los actores de la investigación biomédica, seremos capaces de ofrecer a los usuarios finales de este producto –que no son otros que los pacientes y la sociedad en general– una garantía de nuestra credibilidad e independencia como investigadores. Si esto se cumpliera, para llegar a una solución totalmente satisfactoria tan sólo faltaría que Industria Farmacéutica y Administración Sanitaria, a través de la Agencia Nacional del Medicamento, promoviesen a través de recursos mixtos ensayos clínicos con aquellos fármacos relevantes pero que, por razones de escaso margen comercial, nunca van a ser evaluados de forma precisa.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;356:635-8.
2. Petersen M. S.E.C. opens inquiry into how Bristol-Myers reported revenue. *New York Times*. July 11, 2002.
3. Boyd EA, Bero LA. Assessing faculty financial relationships with industry. *JAMA* 2000;284:2209-14.
4. Lo B, Wolf LE, Berkeley A. Conflict-of-interest for investigators in clinical trials. *N Engl J Med* 2000;343:1616-20.
5. McCrary SV, Anderson CB, Jakovljevic J, Khan T, McCullough LB, Wray NP, Brody BA. A national survey policies on disclosure of conflicts of interest in biomedical research. *N Engl J Med* 2000;343:1621-6.
6. Eckardt VF. Complimentary journeys to the World Congress of Gastroenterology-an inquiry of potential sponsors and beneficiaries. *Z Gastroenterol* 2000;38:7-11.
7. Glassman PA, Hunter-Hayes J, Nakamura T. Pharmaceutical advertising revenue and physician organizations: how much is too much? *West J Med* 1999;171:234-8.
8. Miller FG, Shorr AF. Ethical assessment of industry-sponsored clinical trials: a case analysis. *Chest* 2002;121:1337-42.
9. Naylor CD, and the Research Committee and Clinical Study Agreements Working Group of the Toronto Academic Health Science Council. Early Toronto experience with new standards for industry-sponsored clinical research: a progress report. *CMAJ* 2002;166:453-60.
10. ● Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA* 2001;286:1232-4.



Un novedoso programa a la medida del especialista:

- **Flexible:** permite escoger los módulos que más le interesen.
- **Útil:** le facilita el acceso a las últimas novedades de la especialidad.
- **Multimedia:** incorpora las tecnologías más avanzadas. Vídeos, textos interactivos y actualizaciones inmediatas.
- **Independiente:** cuenta con el aval de la Asociación Española de Gastroenterología y la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Permitirá la obtención de créditos oficiales del Sistema Nacional de FMC (en trámite).

Apúntese
a lo último
en programas
formativos:
**la información
a medida**

SU5C SE

www.hi.ntnu.no



21 17-21



TEL F N E
TELEFONO CLIENTE
3 53 5



E-M IL
SUSCIP C n s ym . s



32 113

LET N E SUSC I C I N

Name: NF: (if tech)
 res: Nm: s: ur: G: st:
 l: rve: -l:
 F-m: F-c: l: l: ur:

IM	TE	<input type="checkbox"/> r f s n l	21 ,35 €
		<input type="checkbox"/> Estu nt s	15 ,25 €
		<input type="checkbox"/> Suser r s G str ntr l yH t l (GH) y s c s E G y EEH	17 ,2 €

☐ **MI**
 Esquema de _____ MI en curs ☐
 Instrucciones _____
 Número de Ejercicios / Total _____
 Tiempo de Ejecución / Total _____

☐ **ESTUDIANTE**
 (Nombre) _____ (Apellido) _____ (Fecha) _____
 Curso _____ en curs ☐
 Instrucciones _____

[illegible][illegible]



Actualización **Enfermedades vasculares hepáticas**

Estudio etiológico en el síndrome de Budd-Chiari y la trombosis portal no cirrótica

Amparo Santamaría y José Mateo

Tratamiento y pronóstico de la trombosis portal no cirrótica

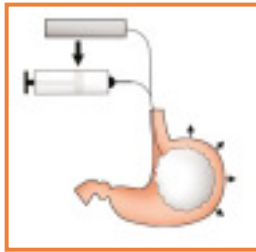
Dominique Valla

Tratamiento y pronóstico del síndrome de Budd-Chiari

Joan Carles García-Pagán y Joan Turnes

Enfermedad venoclusiva hepática

Juan Guillermo Duque y Enric Carreras



Implicaciones clínicas de la investigación básica

Sensibilidad visceral en patología funcional digestiva

Fermín Mearin

El lugar en terapéutica de...

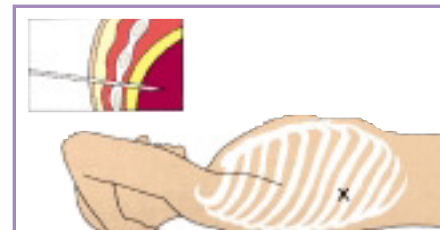
Nuevos abordajes de sedación en endoscopia digestiva

Graciela Martínez y María Teresa Soria

Revisión técnica diagnóstica

Indicaciones de la biopsia hepática percutánea en el siglo XXI

Teresa Jordán y Marta Casado



Ensayos clínicos y práctica clínica

Cirugía del cáncer colorrectal

Eduardo M.^a Targarona

Prevención de...

La reinfección del injerto por el VHB

Carmelo Loinaz

Ventana a otras especialidades

Síndrome de la fatiga crónica

José Alegre y Ana María García-Quintana

Hablemos de...

Análisis de cohortes: qué podemos esperar de ellos

Antonio González y Luís Alberto García-Rodríguez