



Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

Quinta Reunión Científica de la Asociación Española de
Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Evaluación de Guías de Práctica Clínica

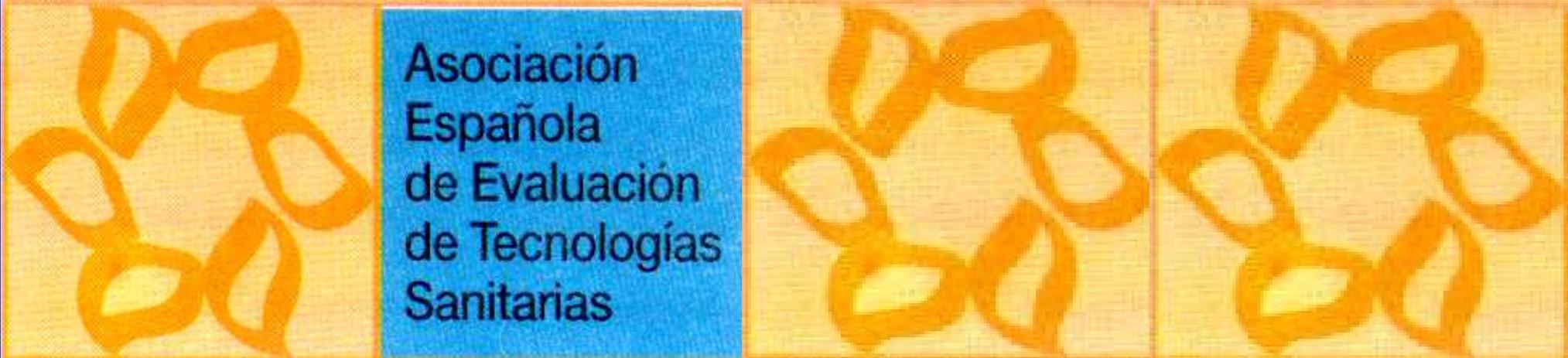
València, 6 de Noviembre de 2002

Elaboración de Guías de Práctica Clínica y *transparencia*



Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut

Salvador Peiró



Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

***Industria (farmacéutica)
e investigación clínica:
¿Evidence Biased
Medicine?***



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (1a)



Psaty BM et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995;274: 620-5

- En 1995 Psaty et al, comunicaron en un congreso de cardiología los resultados de un estudio de casos y controles que cuestionaba la seguridad de los antagonistas del calcio, posteriormente publicado en JAMA.
- La publicación del resumen fue seguida de una distribución masiva de cartas a médicos, firmadas por un reputado experto en hipertensión, criticando el estudio y cuestionando la integridad de los autores ... *y financiadas por una compañía farmacéutica (aunque esto no constaba en el envío).*
- La publicación en JAMA –que se había intentado bloquear por la firma farmacéutica- generó la aparición de numerosos editoriales y cartas en múltiples revistas... en muchos casos cuestionando la honestidad de los investigadores y la validez de su trabajo



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (1b)



Stelfox HT et al. Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-105

- Stelfox et al analizaron los **75 artículos** (incluido cartas, editoriales, etc.) que polemizaron sobre los calcio-antagónistas, y encuestaron a sus **89 autores** sobre posibles conflictos de intereses y relaciones con la industria.
 - 69 autores (**80%**) respondieron a la encuesta
 - 45 (**63%**) tenían algún conflicto de interés financiero relacionado con la industria farmacéutica
 - **Sólo 2** de los artículos analizados incluían una cláusula señalando la presencia de un potencial conflicto de intereses, pese a que esta cláusula está recogida desde 1993 en las normas de Vancouver.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (1c)



Stelfox HT et al. Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-105

- El **90%** de los autores favorables a los calcio-antagonistas tenían relaciones financieras con la industria farmacéutica,
- por sólo el **60%** de los que se mostraron neutrales
- y el **37%** de los críticos

TABLE 3. AUTHORS WITH FINANCIAL RELATIONSHIPS WITH PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS.

MANUFACTURER	SUPPORTIVE AUTHORS (N= 24)	NEUTRAL AUTHORS (N= 15)	CRITICAL AUTHORS (N= 30)	CHI-SQUARE FOR LINEAR TREND	P VALUE FOR TREND
	no. of authors (%)				
Manufacturer of calcium-channel antagonist	23 (96)	9 (60)	11 (37)	22.02	<0.001
Manufacturer of competing product	21 (88)	8 (53)	11 (37)	14.84	<0.001
Any manufacturer	24 (100)	10 (67)	13 (43)	22.68	<0.001



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (2)



Barnes DE et al. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998; 279: 1566-70

- 106 artículos de revisión sobre los efectos del tabaco sobre fumadores pasivos:
 - 37% con la conclusión de los fumadores pasivos no tienen incremento de riesgo, y resto con la conclusión contraria.
 - El análisis de regresión múltiple controlando por calidad del trabajo, revisión por iguales, tema y año de publicación **sólo halló un factor asociado con la conclusión de no-riesgo para los fumadores pasivos: la afiliación del autor con la industria tabaquera.**
 - Sólo el 23% de los artículos incluían una cláusula señalando las fuentes de financiación de la investigación.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (3)



Vandenbroucke JP et al. Competing interests and controversy about third generation oral contraceptives. *BMJ* 2000; 320:381.

- La trombosis venosa y los anticonceptivos orales de tercera generación:
 - 13 estudios publicados: 9 sin patrocinio de la industria y 4 con patrocinio de firmas farmacéuticas.
 - De los 9 estudios sin patrocinio de la industria, 8 con RR desde 1,5 a 4,0 y 1 estudio sin exceso de riesgo (RR conjunto: **2,4**);
 - Los 4 estudios bajo patrocinio muestran RR de 0,8 a 1,5 (RR conjunto: **1.1**).
 - El estudio con RR de 1,5 ha sido reanalizado en varias ocasiones, reduciendo el exceso de riesgo en cada re-análisis.
 - Otro estudio patrocinado que mostraba un exceso de riesgo no ha sido publicado hasta la fecha.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (4)



Bero LA et al. The publication of sponsored symposiums in medical journals. *N Eng J Med* 1992;327: 1135-40.

- Los resúmenes a congresos financiados por las compañías farmacéuticas son publicados en suplementos de revistas científicas sin haber pasado por un proceso de revisión por iguales (*peer review*)



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (5)



Cho MK et al. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996; 124:485-9.

- La calidad y relevancia clínica de los resúmenes a congresos son similares a los de otros resúmenes... pero tienen una **mayor tendencia a presentar resultados favorables** a la industria farmacéutica



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (6)



Easterbrook PJ, et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337:867-72.

- Los estudios de revisión que incluyen autores miembros de la empresa cuyos productos se analizan **magnifican los resultados favorables** a estos productos.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (7)



Egger M, Davey Smith G. Misleading in meta-analysis. *BMJ* 1995; 310:752-4;



Wise P et al. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *BMJ* 1996; 313:1245-8.

- La investigación financiada por la industria farmacéutica se asocia a una **menor tasa de publicación** que la financiada con fondos públicos u organizaciones sin ánimo de lucro.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (8)



Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990; 263:1405-8.

- La investigación financiada por la industria farmacéutica se ha asociado a una **publicación parcial de los resultados**, que ha sido valorada como malpráxis investigadora.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (9)



Hemminki E. Study information submitted by drug companies to licensing authorities. *Br Med J* 1980;833-6.



Bardy AH. Report bias in drug research. *Therapie* 1996; 51:382.



Bardy AH. Bias in reporting clinical trials. *Br J Pharmacol* 1998; 46:147-50.

- Muchos ensayos clínicos utilizados por la industria farmacéutica para obtener las licencias de comercialización de medicamentos no han sido publicados nunca.
- Las compañías no respondieron a la “amnistía” de los editores para publicar estos ensayos (sólo 2 ensayos “amnistiados” en la Colaboración Cochrane).



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (10a)



Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986; 1:155-8.



Rochon PA, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; 154:157-63.



Dieppe P, Chard J, Tallon D, Egger M. Funding Clinical Research. *Lancet* 1999; 353:1626.

- Existe una **relación positiva y estadísticamente significativa entre la fuente de financiación y el resultado** de los ensayos clínicos.
- Son excepcionales los ensayos financiados por la industria farmacéutica que favorecen la terapia tradicional frente a las nuevas terapias, u otros productos respecto al producto de la firma patrocinadora del estudio.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (10b)



Davidson RA. Source of founding and outcome of clinical trials. J Gen Intern Med 1986; 1:155-8.

	Industry Sponsored		
	Yes	No	
Favored New Therapy	33	43	76
Favored Traditional Therapy	4	27	31
	37	70	

OR = 5.2 (CI95%: 1.7-15.5)



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (10c)



Rochon PA, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; 154:157-63.

- Selección de RCTs en MEDLINE entre 9/87 y 5/90: 61 artículos que representan 69 RCTs (52 artículos corresponden a 56 RCTs (81%) con financiación de la industria
- En 27 RCTs (48%), la dosis equivalente del fármaco del patrocinador era superior a la del fármaco de la competencia.
- En todos los RCT que concluyeron que un fármaco era superior a otro (16 RCTs, 28%), el fármaco mas eficaz era el de la firma que patrocinó el RCT.



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (11a)



Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-1457

- Las evaluaciones económicas de fármacos oncológicos financiadas por la industria sólo muestran un **5%** de resultados desfavorables al “nuevo” fármaco ... frente al **38%** en las evaluaciones financiadas por organizaciones no lucrativas

Table. Study Set Characteristics and Conclusions*

Characteristic	Study		P Value
	Pharmaceutical Company Sponsored (n = 20)	Nonprofit Sponsored (n = 24)	
Conclusion			
Favorable	60	42	.04
Neutral	35	21	
Unfavorable	5	38	



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (11b)



Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. JAMA 1999; 282: 1453-1457

	Industry Sponsored		
	Yes	No	
Favorable Qualitative Conclusions	19	15	34
Unfavorable Qualitative Conclusions	1	9	10
	20	24	

OR = 11.4 (CI95%:1.6-100.2)

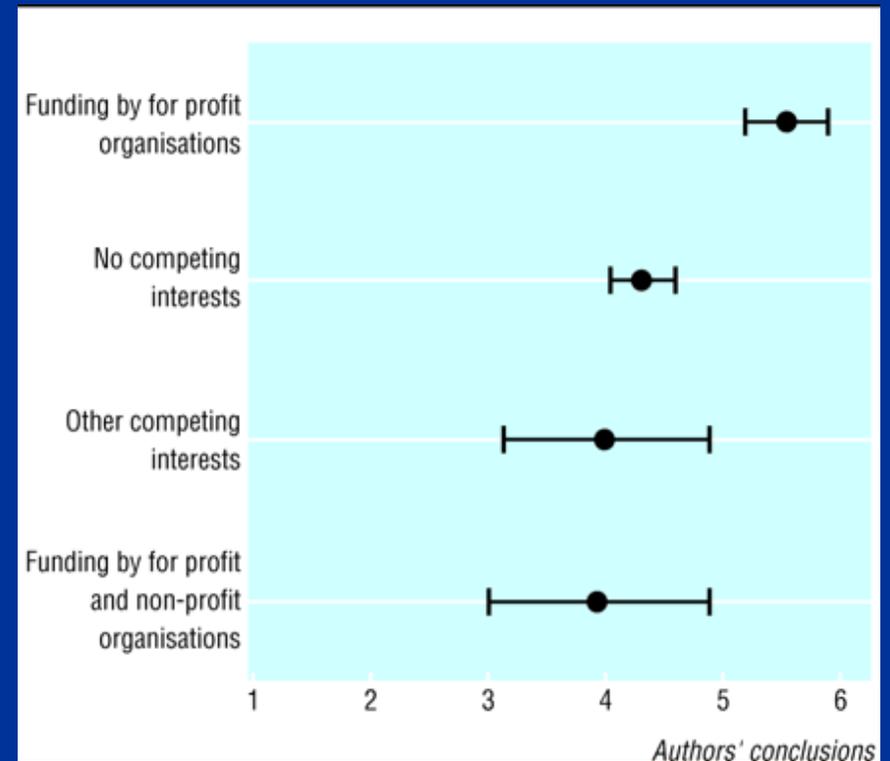


Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (12)



Kjaergard LL et al. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325: 249.

- Las conclusiones de los ensayos publicados en el BMJ son significativamente más favorables hacia la intervención experimental cuando los estudios son financiados por la industria.
- Las conclusiones no se asocian a la calidad metodológica, poder estadístico, tipo de intervención, tipo de grupo control o especialidad médica.





Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (13a)



Rennie D. Thyroid storm. JAMA 1997;277:1238-43.



Deyo RA et al. The messenger under attack -- intimidation of researchers by special-interest groups. N Engl J Med 1997; 336:1176-80.



Barer ML et al. Tales from the other drug wars. Vancouver: CHSPR, 2000.

- Se han descrito numerosos casos en que la industria ha intentado intimidar a los investigadores para bloquear o retrasar la publicación de investigaciones o que rehicieran sus trabajos:
 - Equivalencia de los genéricos de tiroxina
 - Psatty y los antagonistas del calcio
 - Richard Deyo y las placas de artródesis de columna
 - El *affaire* Olivieri sobre ineficacia y efectos adversos de la deferiprona en la talasemia (Apotex)



Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (13b)



Skolnick AA. Drug firm suit fails to halt publication of Canadian health technology report. *JAMA* 1998;280:683-4.



Lewis S et al. Dancing with the porcupine: rules for governing the university-industry relationship. *Can Med Assoc J* 2001; 165: 783-785



Hospital denies that withdrawal of MD's job offer was related to drug-company funding. *CMAJ* 2001;164(13):1879.

- Demanda judicial contra la CCOHTA para bloquear el informe sobre estatinas (Bristol Myers Squibb).
- Demanda contra Anne Hoolbrook de la McMaster University, por la revisión sistemática sobre antiulcerosos (Astra Zeneca).
- Cancelación de ayudas de investigación al Hasting Center tras la publicación de trabajos críticos con Prozac y hasta el despido del investigador (Eli Lilly).

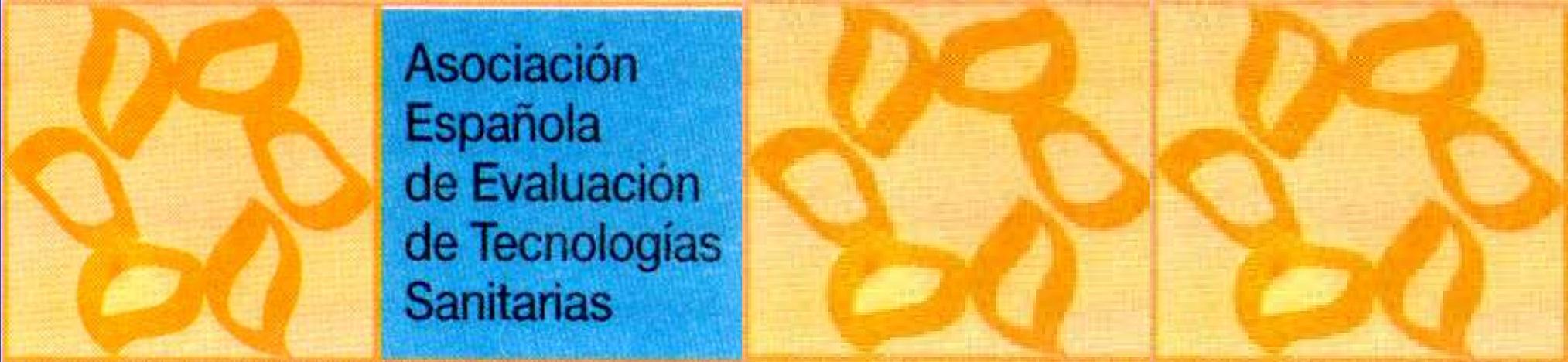


Evidencias -no tan anecdóticas- de *Evidence Biased Medicine* (14)



Blumenthal D et al. Withholding research results in academic life science. Evidence from a national survey of faculty. *JAMA*. 1997; 277:1224-8.

- 2100 investigadores en ciencias de la salud (EE.UU.) respondieron a un cuestionario sobre investigación.
- 410 relataban retrasos superiores a 6 meses en la publicación de sus trabajos,
- De estos, el 28% atribuía las demoras a intentos de “retrasar la publicación de resultados no deseados” por parte de los patrocinadores de la investigación.



Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

***Evidence Biased Medicine:
Fisiopatología y mecanismos
de acción***



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (1)

- **Selección de temas y objetivos por la industria**
 - ¿Quién y por qué quiere que tengamos evidencia de algo?
 - Los estudios patrocinados están desproporcionadamente enfocados hacia las tecnologías e intervenciones que tienen valor comercial frente a las de menor valor comercial; hacia el “como” intervenir frente al “cuando” o el “sí se debería intervenir o no”; hacia los beneficios de las intervenciones antes que hacia sus riesgos.
 - Evidencia de “baja” calidad en las tecnologías alternativas: dieta, ejercicio, estilos de vida, ...
- *Dieppe PA, Frankel SJ, Toth B. Is research into the treatment of osteoarthritis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs misdirected? Lancet 1993; 341: 867-72.*
- *Warlow C, Sandercock P, Dennis M, Wardlaw J. Research Funding. Lancet 1999; 353: 2250.*
- *Peiró S. Medicina basada en la evidencia: necesaria, aunque insuficiente. Limitaciones -y autolimitaciones- de la Medicina basada en la evidencia para la práctica clínica y la atención sanitaria. Med Clin (Barc) 2002; 118(supl.3): 49-56*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (2)

- **Sesgos de selección de poblaciones y comparaciones inadecuadas (placebo, dosis insuficientes,...)**
 - Poco más del **2%** de los pacientes incluidos en ensayos de AINEs eran mayores de 65 años.
 - En el **48%** de los ensayos de AINES la dosis (equivalente) del fármaco de la compañía patrocinadora era mayor que la del producto de la competencia comparado.
 - En diversos ensayos patrocinados que comparaban fluconazol con anfotericina B, esta última se administró oralmente, vía por la que apenas se absorbe.
- *Rochon PA, Berger PB, Gordon M. The evolution of clinical trials: inclusion and representation. Can Med Assoc J 1998; 1373-4.*
- *Rochon PA, Gurwiltz JH, Simms RW. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. Arch Intern Med 1994; 154:157-63.*
- *Johansen HK, Gotzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. JAMA 1999; 282:1752-9.*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (3)

Ruptura del principio de *equipose*

- No existe suficiente incertidumbre entre las alternativas de tratamiento al inicio del ensayo.

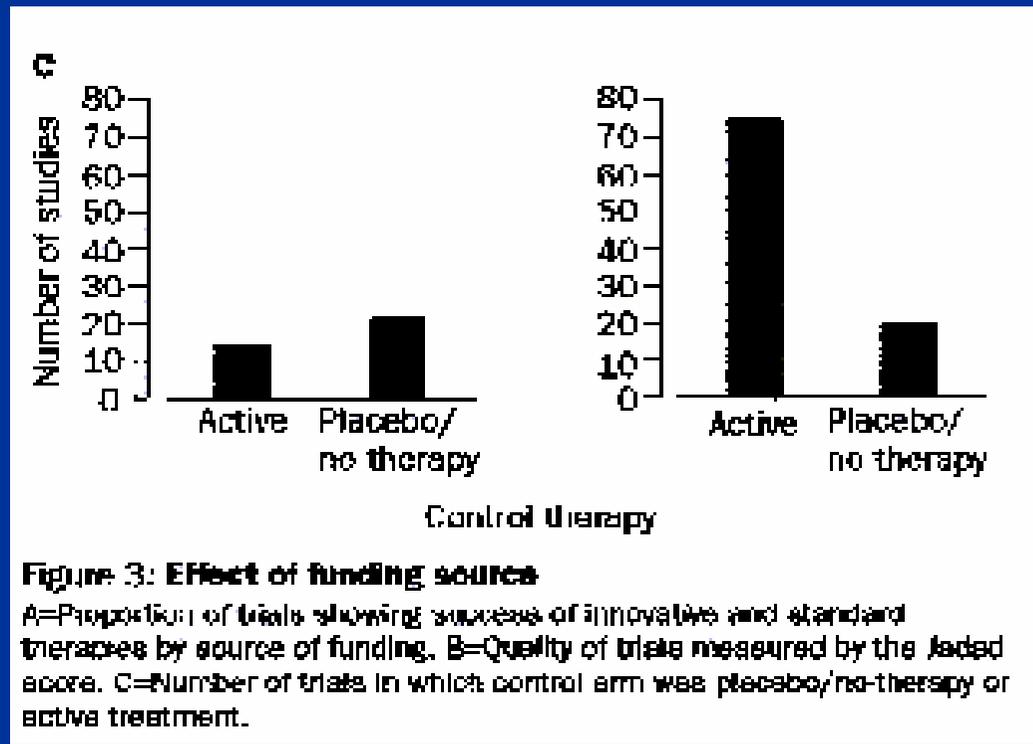
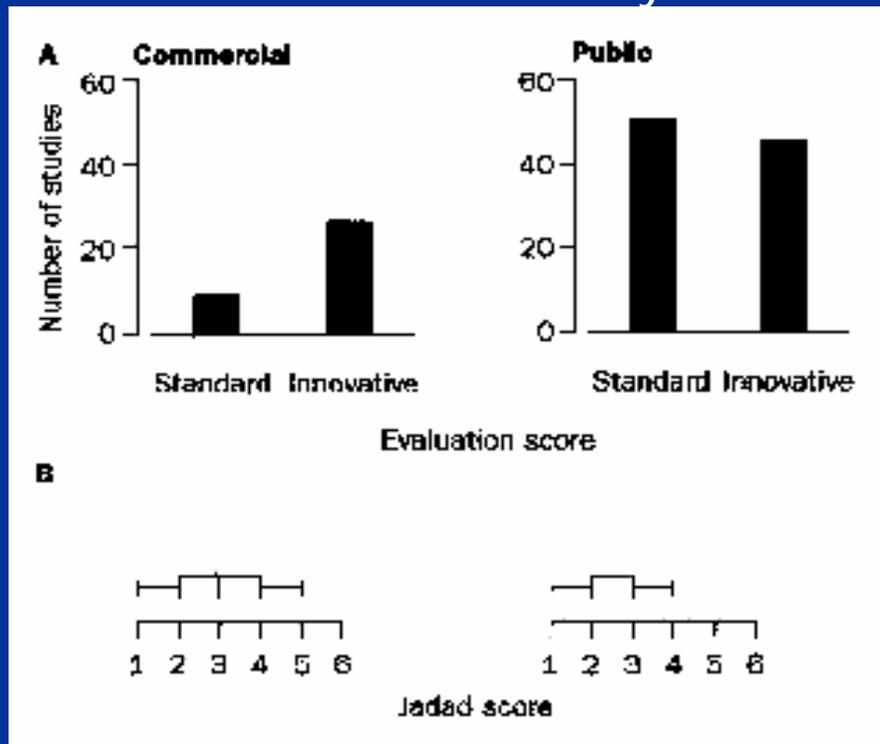


Figure 3: Effect of funding source
A=Proportion of trials showing success of innovative and standard therapies by source of funding. B=Quality of trials measured by the Jadad score. C=Number of trials in which control arm was placebo/no-therapy or active treatment.

- Djulfegovic B, Lacevic M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet 2000;356:635-638.*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (5)

- ***Contratos con reserva de derechos de publicación (o propiedad de la información) a favor del patrocinador, reservas de revisión o de re-análisis,...***
- El responsable del comité de investigación patrocinada del *Massachusetts General Hospital* cifraba entre el 30% y 50% los contratos que debían ser renegociados por la existencia de cláusulas inaceptables de control de publicaciones.
- *Bodenheimer T. Uneasy Alliance – Clinical investigators and the pharmaceutical industry. N Eng J Med 2000; 342: 1539-44.*
- *Rosenberg SA. Secrecy in medical research. N Eng J Med 1996; 334: 392-4*
- *Larkin M. Whose article is it anyway? Lancet 1999; 354:136.*
- *Elstein AS. MDM policy regarding financial support of authors. Med Decis Making 1997; 17: 497-498.*
- *Peiró S et al. La declaración del conflicto de intereses en las publicaciones científicas. ¿Tiempo para las luces y los taquígrafos en la trastienda de la investigación financiada por la industria? Gac Sanit 2000; 14: 472-481*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (6)

- *Realización de ensayos en países con escaso control sobre los aspectos éticos de la investigación clínica*

Resultados de los Ensayos Clínicos (excluida acupuntura) realizados en China, Japón, Rusia y Taiwan comparados con los realizados en Reino Unido (n=405)

Country of Publication	Abstracts Screened	Abstracts Included	Favoring Test Treatment	
			Number	Percentage
China	196	109	108	99
England	329	107	80	75
Japan	317	120	107	89
Russia/USSR	180	29	28	97
Taiwan	78	40	38	95
Total	1100	405	361	89

- *Vickers A, et al. Do certain Countries produce only positive results. A systematic review of controlled trials. Controlled Clin Trials 1998; 19: 159-66*

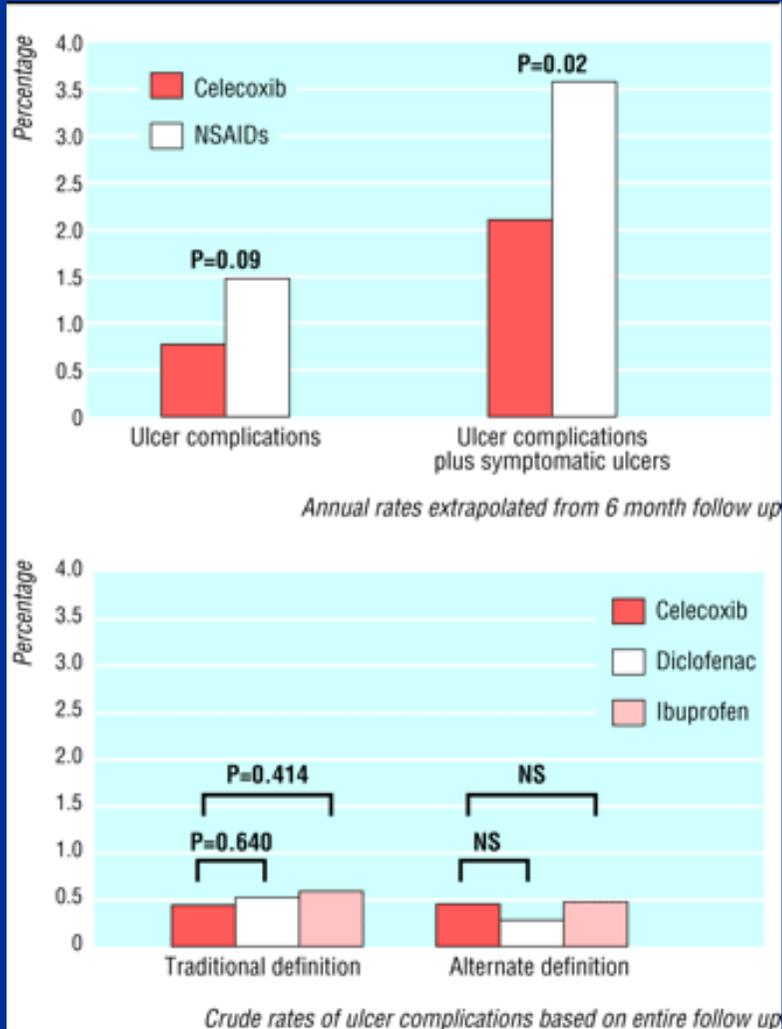


Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (7a)

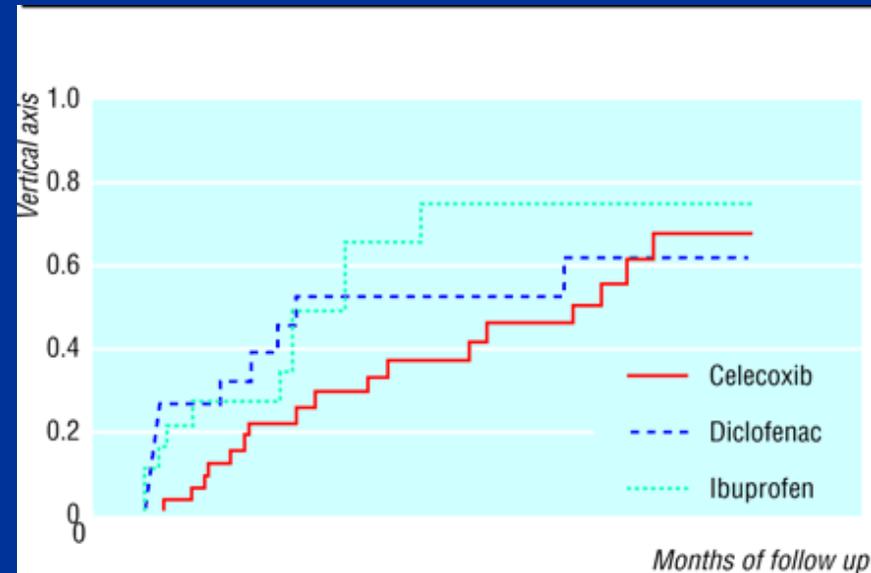
- ***Manipulaciones respecto al protocolo del ensayo clínico y exageración de los resultados.***
 - Muchos de los ensayos clínicos (fase III) en curso no tienen sus protocolos registrados en los registros de ensayos clínicos (25% en cáncer de prostata y 40% en cáncer de colon).
 - Esto facilita el cambio *post-hoc* de la medida principal de resultados, los análisis respecto a numerosas medidas sin corrección para pruebas múltiples, y otros cambios en el análisis respecto al diseño inicial.
- *Manheimer E et al. Survey of public information about ongoing clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accesibility. BMJ 2002; 325:528-531*
- *Peiro S et al. Investigación y publicidad. A proposito de las diferencias en efectividad del alendronato segun grupos de riesgo. Aten Primaria. 2001; 27:528-30*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (7b)



■ *Manipulaciones respecto al protocolo del ensayo clínico y exageración de los resultados.*



- *Witter J. Celebrex capsules (celecoxib). NDA 20-998/S-009. FDA; 2000*
- *Hrachovec JB. Reporting of 6 month vs 12 month data in a clinical trial of Celecoxib. JAMA 2001; 286: 2398.*
- *Juni P et al. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ. 2002;324:1287-8.*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (8)

■ *Sesgos de publicación*

- Los autores tienden a no enviar los resultados negativos... sobre todo en trabajos patrocinados por la industria.
- A los editores no les gustan los trabajos con resultados negativos

- *Easterbrook PJ et al. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337:867-72.*
- *Dickersin K et al. Publication bias and the editorial process. J Am Med Assoc 1992; 267: 2891-2.*
- *Rennie D et al. Publication bias. The triumph of hope over experience. JAMA 1992; 267: 411-412*
- *Liebeskind DS et al. Empiric evidence of publication bias affecting acute stroke clinical trials. Stroke 1999; 30:268.*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (9a)

■ *Otros sesgos: exageración cualitativa*

- En los resúmenes de artículos ¿sólo se presentan los resultados positivos?
- ¿Se presentan todos los resultados? ¿Se exageran los resultados?
- “[el alendronato] redujo la incidencia de fracturas clínicas desde 312 en el grupo placebo a 272 en el grupo intervención, aunque no de forma significativa”. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-82
- ¿y en las traducciones de revistas internacionales financiadas por la industria?

- *Librero J, Peiro S. Comparaciones abstrusas en los resúmenes de ensayos clínicos en revistas médicas españolas. Med Clin (Barc). 2001;117:732-3.*
- *Peiro S et al. Investigación y publicidad. A proposito de las diferencias en efectividad del alendronato segun grupos de riesgo. Aten Primaria. 2001; 27:528-30*
- *Meneu R, Peiro S, et al. Efecto de la presentación de los resultados de los ensayos clínicos en la intención de prescribir: relativizando el riesgo relativo. Aten Primaria. 1998;21:446-50.*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (9b)

■ *Otros sesgos: exageración cualitativa*

Unfavorable or neutral quantitative results

	Industry Sponsored		
	Yes	No	
Favorable Qualitative Conclusions	6	3	9
Unfavorable Qualitative Conclusions	14	21	35
	20	24	

OR = 3.0 (CI95%: 0.69-12.8)

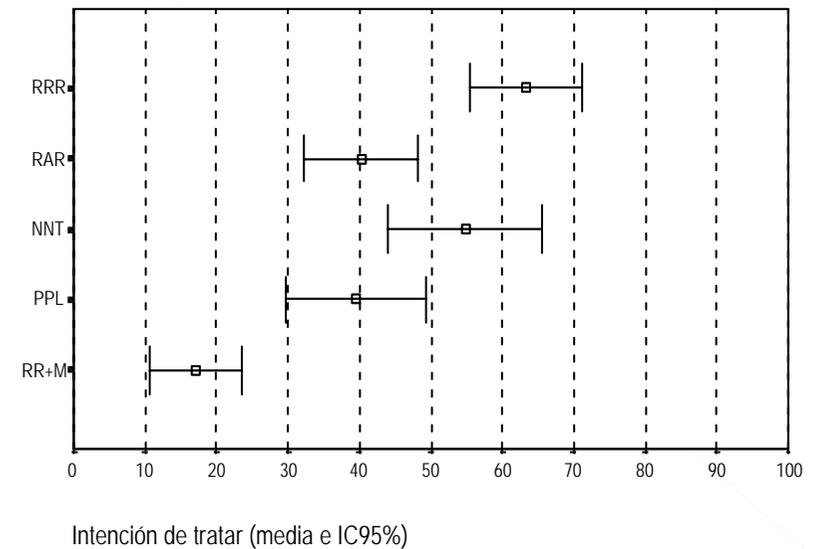
- *Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. JAMA 1999; 282: 1453-1457*



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (9c)

- **Otros sesgos: ocultación de resultados adversos**
 - La publicación original del Helsinki Heart Study (N Engl J Med 1987) mostraba que Gemfibrozilo reducía en un 34% el riesgo de infarto ($p < 0,05$) ... pero el grupo que lo tomó tenía una mortalidad global un 6% mayor (p :ns).
 - En la edición italiana de la revista, desaparecieron las referencias al incremento de mortalidad en el grupo que tomó gemfibrozilo.
 - Diversos trabajos han mostrado que la intención de prescribir cambiaba ostensiblemente de conocer o no este dato.

Gráfico 1. Propensión a usar el fármaco según forma de expresión de los resultados

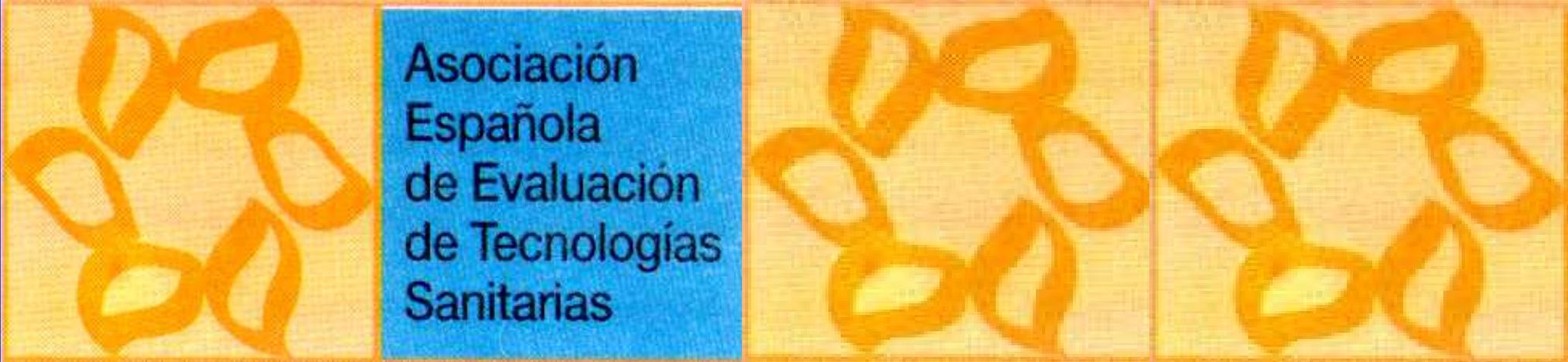


Meneu R, Peiro S, et al. Efecto de la presentación de los resultados de los ensayos clínicos en la intención de prescribir: relativizando el riesgo relativo. Aten Primaria. 1998;21:446-50.



Evidence Biased Medicine: fisiopatología y mecanismos de acción (10)

- *“ ... los mecanismos básicos a través de los que el conflicto de intereses sesga los resultados sean tan simples como la selección inicial de investigadores previamente favorables a los productos de la compañía, los deseos de los investigadores de conservar un financiador que permita algún beneficio extra o la supervivencia de algunos becarios de investigación, así como el afán por investigar y publicar, aspecto que –a poco que el trabajo tenga una mínima envergadura– requiere un volumen de fondos no siempre fácil de obtener en las convocatorias de ayudas públicas de investigación. ”*
- *Peiró S et al. La declaración del conflicto de intereses en las publicaciones científicas. ¿Tiempo para las luces y los taquígrafos en la trastienda de la investigación financiada por la industria? Gac Sanit 2000; 14: 472-481*



Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

***De la Evidence Biased
Medicine a las Evidence Biased
Clinical Practice Guidelines***



Las GPC integran los resultados de ensayos clínicos sesgados (1)

Es obvio que los comportamientos inadecuados en investigación se pueden trasladar a las guías a través de la incorporación de los resultados de los estudios clínicos ...

... Y que las escalas de calidad de los ensayos no excluyen los ensayos con sesgos ex-ante, los que no se corresponden al protocolo previo, etc.

De hecho, los ensayos financiados por la industria tienden a mostrar una mayor calidad formal que el resto de ensayos.

... pero las GPC tienen también otros problemas específicos ...



La terapia trombolítica en el AVC, la *American Heart Association* y *Genentech* (2)



Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *BMJ* 2002 ;324:723-9.

- Recientemente, la GPC de la *American Heart Association* (AHA) sobre AVC pasó la recomendación de terapia trombolítica con alteplasa (tPA) desde "opcional" (class IIb) a "definitivamente recomendada" (class I), pese a la gran controversia sobre su seguridad y eficacia.
- La AHA incluye en sus guías un párrafo que señala su construcción por "*independent panels*" aunque no incluye la declaración de conflicto de intereses de los panelistas.
- Una reciente verificación de posibles conflictos de interés de estos panelistas reveló que la mayoría tienen relaciones conflictivas con los fabricantes de tPA ... y que el fabricante de tPA en EE.UU., había contribuido a la AHA con más de 11 millones de dolares en la década previa a la recomendación.
- Tras la polémica, la AHA ha retirado el slogan "salva vidas" de su campaña al reconocer que los ensayos no avalan una reducción de mortalidad con la alteplasa.

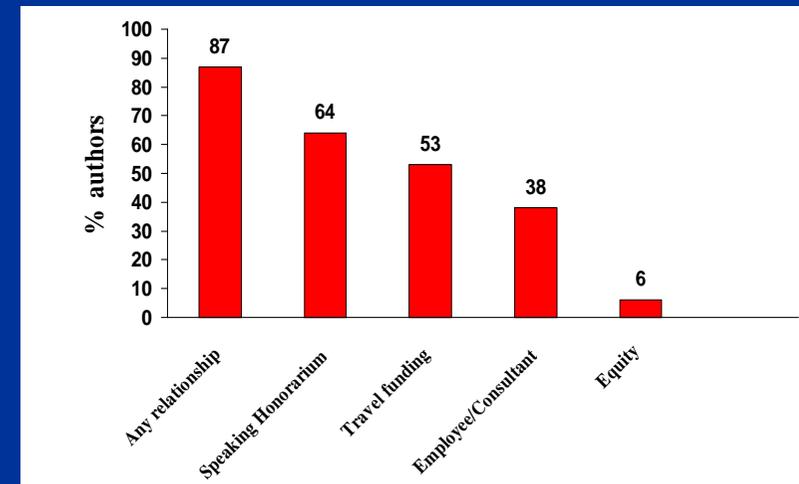


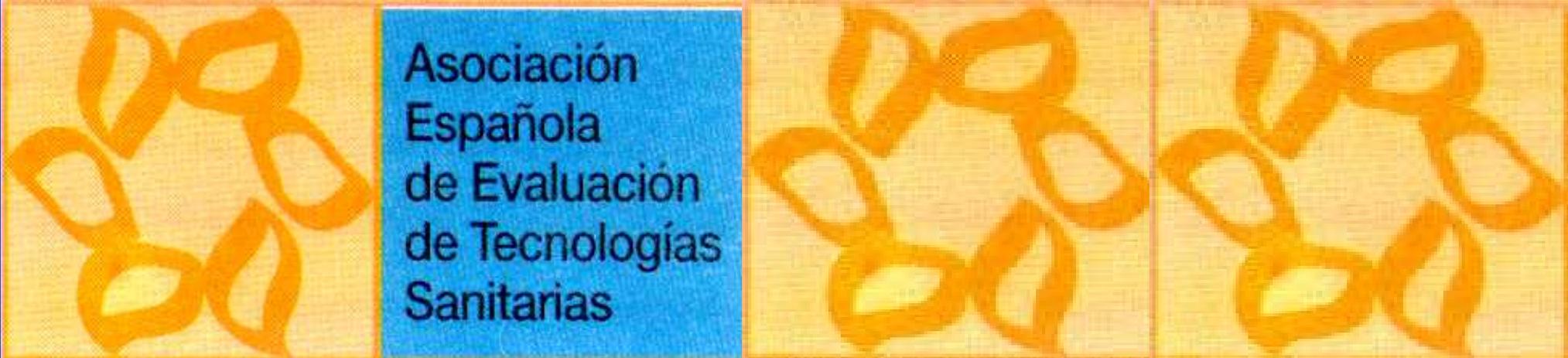
Las relaciones entre autores de guías y la industria farmacéutica (3)



Choudhry NK et al. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. JAMA 2002;287:612-7.

- Encuesta a 192 autores de 44 GPCs de enfermedades frecuentes (1991-1999) elaboradas por Sociedades Científicas (EE.UU. y Europa)
- Tasa de respuesta: 52%
- 87% tienen alguna relación con la industria: 58% fondos de investigación, 38% empleados o consultores, 6% participaciones/acciones.
- 55% tienen relaciones con compañías cuyos fármacos eran recomendados en la guía (en el 96%, las relaciones eran previas a la GPC).
- 7% creen que sus relaciones pudieron influir en las recomendaciones ... y el 19% piensan que influían en las recomendaciones de los co-autores de su guía.





Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

*La transparencia
es la clave ...
aunque puede no
ser suficiente*



El conflicto de intereses (1)

- Situaciones en las que el juicio profesional sobre un interés primario - *el bienestar del paciente para los clínicos, la validez de la investigación para los investigadores*- puede estar indebidamente influido por un interés secundario, típicamente un beneficio económico pero también un posicionamiento ideológico u otros intereses personales o profesionales.
- El conflicto de intereses es una situación, no un comportamiento: no equivale a fraude, malpraxis y no prejuzga influencias inadecuadas



El conflicto de intereses no es el problema ... pero si lo es la falta de transparencia (2)

- El interés secundario no tiene porque ser ilegítimo, e incluso puede ser deseable... lo que se cuestiona es el peso relativo de estos intereses respecto al interés primordial.
- La presencia de conflicto de intereses no puede utilizarse para juzgar –o prejuzgar- la honestidad de un investigador o la validez científica de un trabajo...
- El conflicto de intereses no es únicamente financiero, y no sólo afecta a las relaciones con la industria farmacéutica ... aunque estos aspectos han centrado la atención hasta ahora.
- La ocultación de la presencia de conflicto de intereses si es un comportamiento y, en muchas ocasiones, puede ser valorado como malpráxis investigadora.



¿Tiene Vd., un conflicto de intereses? (3)

- ¿En los últimos 5 años, y de una organización que pueda obtener beneficios de su investigación/artículo, ha aceptado pagos por/para asistir a Reuniones, dar conferencias o clases, ayudas de investigación, actividades de consultor u otros honorarios?
- ¿En los últimos 5 años, ha sido Vd., empleado de o contratado por una organización que pueda obtener beneficios de su investigación/artículo?
- ¿Mantiene algún tipo de participación (acciones u otras) en una organización que pueda obtener beneficios o pérdidas de su investigación/artículo?
- ¿Tiene otros intereses financieros que pudieran estar relacionados con su investigación/artículo?



Declarando las situaciones conflictivas (4)

Declaración de Conflicto de intereses de David Sackett (2000)

"Dave Sackett has been wined, dined, supported, transported, and paid to speak by countless pharmaceutical firms for over 40 years [...]. Dozens of his randomised trials have been supported in part (but never in whole) by pharmaceutical firms, who never received or analysed primary data and never had veto power over any reports, presentations, or publications of the results. He has twice worked as a paid consultant to advise pharmaceutical firms whether their products caused lethal side-effects; on both occasions he told them "yes." [...]. His wife inherited and sold stock in a pharmaceutical company. While head of a division of medicine he enforced the banning of drug-detail personnel from clinical teaching units (despite the threat of withdrawal of drug industry funding for resident research projects). [...]"

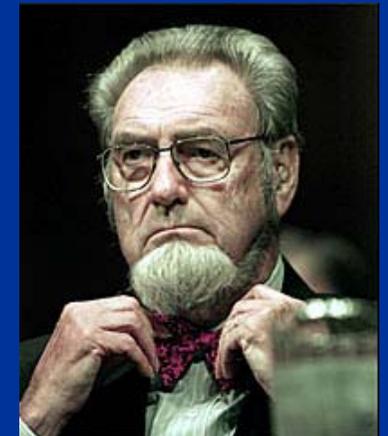


Ocultando las situaciones conflictivas (5)

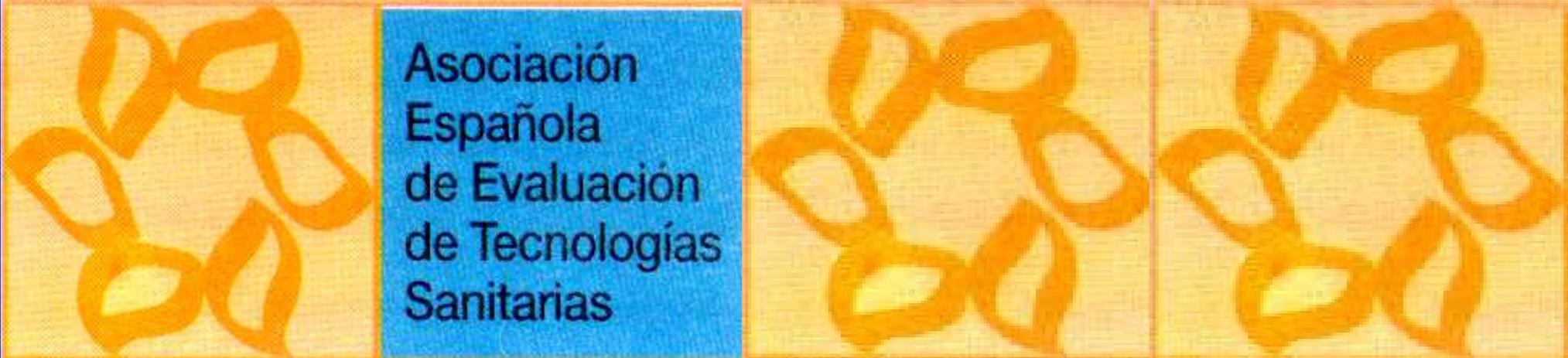
Declaración del Dr. Everett Koop (1999)

"I have never been bought, I cannot be bought. I am an icon, and I have a reputation for honesty and integrity, and let the chips fall where they may."

"It is true that there are people in my situation who could not receive a million-dollar grant and stay objective. But I do."



- El Dr. Koop, Ex-U.S. Surgeon General, preside la Fundación Koop, responsable de la web *America's Family Doctor*
- *America's Family Doctor* defendió la extensión de la patente de Claritin[®], que podía haber costado biliardos (\$) a los pacientes.
- The Koop Foundation acababa de recibir una ayuda de un millón (\$) de Schering-Plough, el fabricante de Claritin[®].



Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

*¿Cómo vamos de
transparencia?*



La declaración de conflicto de intereses en las GPC's publicadas por las revistas "top" (1)



Papanikolaou GN et al. Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. *BMC Med Res Method* 2001; 1:3

- Revisión de **191 GPC's** sobre terapia o medidas preventivas publicadas en 6 revistas (Ann Int Med, BMJ, JAMA, Lancet, N Engl J Med y Pediatrics), en 1979, 1984, 1989, 1994 y 1999.
- Sólo en **7 (3,7%)** GPC's, todas publicadas en 1999 (7/40=17,5%), mencionan el conflicto de interés. La tasa sería del **6,1%** si se tiene sólo en cuenta el periodo en que estaba vigente en las revistas la obligación de declarar los conflictos de intereses.
- En 60 GPC's, en las que constan 242 autores, sólo 15 hacen declaración de conflicto de intereses.
- En las otras 131 GPC's no constan autores sino cientos de panelistas, u ocasionalmente ni constan los autores... sólo 3 panelistas, todos en la misma guía, hacen declaración de conflicto de intereses.

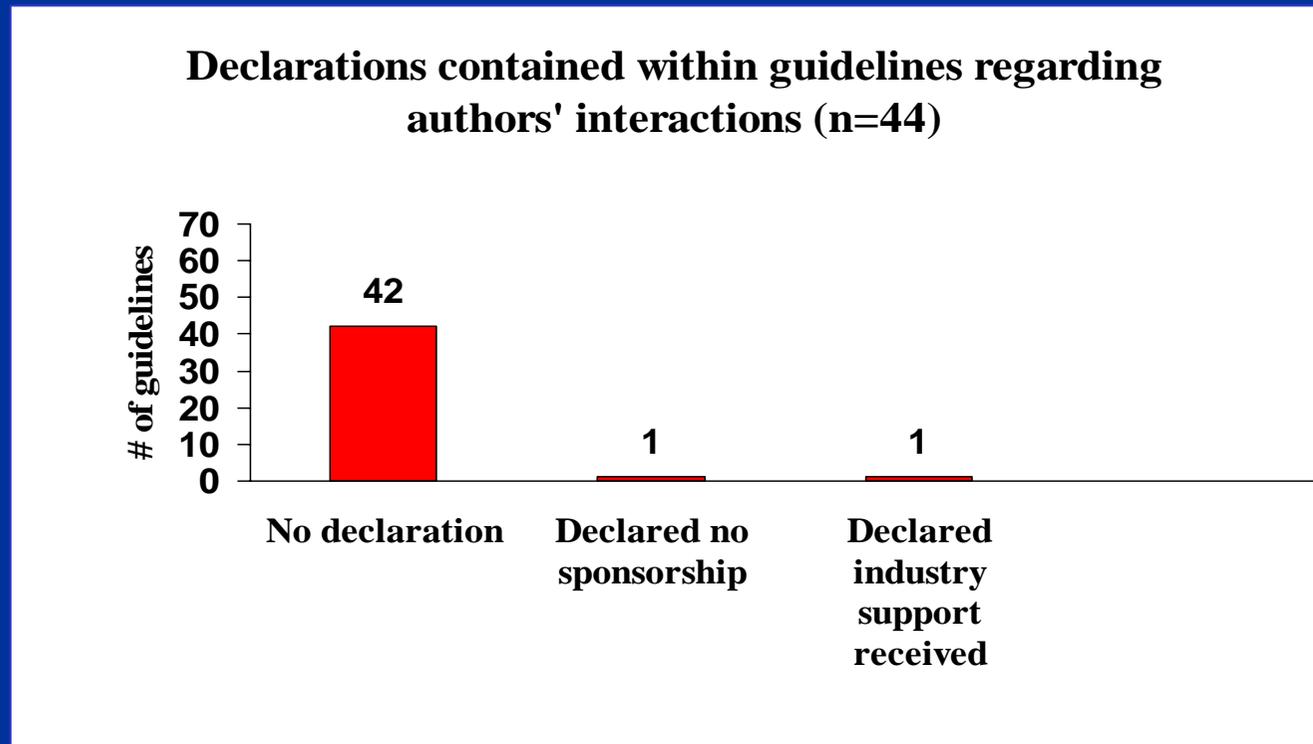


La declaración de conflicto de intereses en las GPC's de sociedades científicas (2)



Choudhry NK et al. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.

- 55% indicaron que en el proceso de elaboración no hubo ningún procedimiento de explicitación del conflicto de intereses. En las versiones publicadas sólo el 2% declaran la presencia de algún conflicto de interés.





La declaración de conflicto de intereses por estas tierras (3a)



Peiró S et al. La declaración del conflicto de intereses en las publicaciones científicas. ¿Tiempo para las luces y los taquígrafos en la trastienda de la investigación financiada por la industria? Gac Sanit 2000; 14: 472-481

- Revisión de todos los editoriales y artículos de opinión publicados en 1999 en 4 revistas españolas: Atención Primaria, Gaceta Sanitaria, Medicina Clínica y Revista Española de Salud Pública.
- No se encontró **ni una sola cláusula de declaración de conflicto de intereses**, pese a que todas las revistas dicen acogerse a normas que la exigen y en muchos de ellos se recomendaban diversos tratamientos.



La declaración de conflicto de intereses por estas tierras (3b)



García-Altés A. Twenty years of health care economic evaluations in Spain: are we doing well? *Health Econ* 2001;10:715-729

- 87 evaluaciones económicas realizadas en España y publicadas entre 1980-2000.
 - Sólo 15 explicitaban la fuente de financiación (5 con financiación vinculada a becas y 10 con financiación de la industria).
 - En otros 10 estudios había algún autor afiliado a consultoras o a la industria farmacéutica sin que declararan fuentes de financiación ni conflicto de intereses.
 - En el resto no se reseñaban estos aspectos.



La declaración de conflicto de intereses por estas tierras (3c)



García Sempere A. Preliminares de un trabajo en curso (septiembre 2002)

- Búsqueda en www.fisterra.es de guías elaboradas o revisadas en 2002 por grupos ad hoc o sociedades científicas (excluyendo las no relacionadas con tratamientos clínicos o farmacológico y enlaces que no funcionan): 16 GPCs.
- En ninguna exista una declaración de conflicto de intereses de los panelistas.
- En 2 (ambas del SCS) se señala que la guía no ha recibido financiación externa.
- En 3 existe el logo de una compañía farmacéutica aunque no se sabe que papel juega en la elaboración de la GPC.
- En 3 existía un párrafo señalando que no se había solicitado una declaración de conflicto de intereses.

Este trabajo no ha sido revisado por otros colegas desde la entrega de los autores a su publicación en la página.

**Conflicto de intereses:
No solicitado.**



La declaración de conflicto de intereses en guías industria-dependientes (3d)



Foro de la Salud del Hombre en Disfunción Eréctil. Documento de Consenso sobre disfunción eréctil. *No consta: No consta*, 2002.

- 12 Entidades (sobre todo Sociedades Científicas) reúnen ¿espontáneamente? a 24 panelistas para realizar un consenso sobre Disfunción eréctil.
- El Sildenafil se recomienda como tratamiento de primera línea y se recomienda que la Administración financie los “tratamientos orales” en grupos seleccionados.
- No existe ninguna cláusula de declaración de conflicto de intereses.
- No existen comentarios sobre el papel del fabricante del producto, aunque su logo aparece en el documento.





... aunque tampoco podemos pedirle peras a la industria cuando las AET no parecen tener claras las cosas ...



Página de una Guía en la web de la AETSA

Financiado por:

Fondo de Investigaciones Sanitarias. PI: 96/1226; PI: 96/1812E.

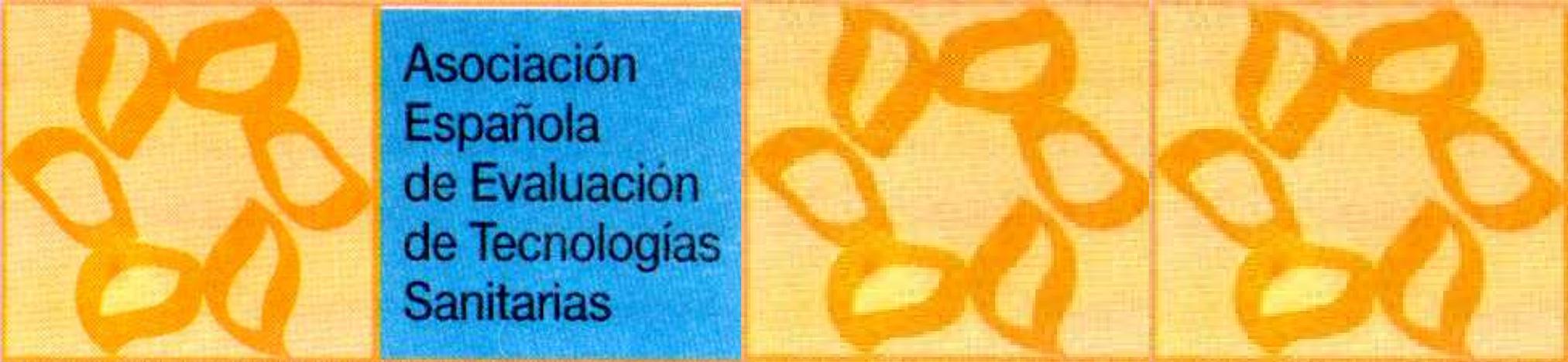
Servicio Andaluz de Salud. Expte. 96/105.

Comunidad Europea. Programas Biomed-II. BTMH4-CT96-0697.

Agradecimiento.

Nuestro agradecimiento a la Sociedad Andaluza de Cardiología por la ayuda y apoyo prestado en el desarrollo de los paneles. Así como a la Unidad de Investigación en Servicios de Salud (Instituto de Salud Carlos III) por su apoyo metodológico y en el desarrollo de los paneles. A la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y a las Comisiones de Investigación de los hospitales universitarios de Sevilla por su inestimable colaboración. Ha contado con el patrocinio de MSD SA en la organización del primer panel y ASTRA SA en la edición y distribución.

Declaramos que no ha existido conflicto de intereses en la elaboración de las recomendaciones.



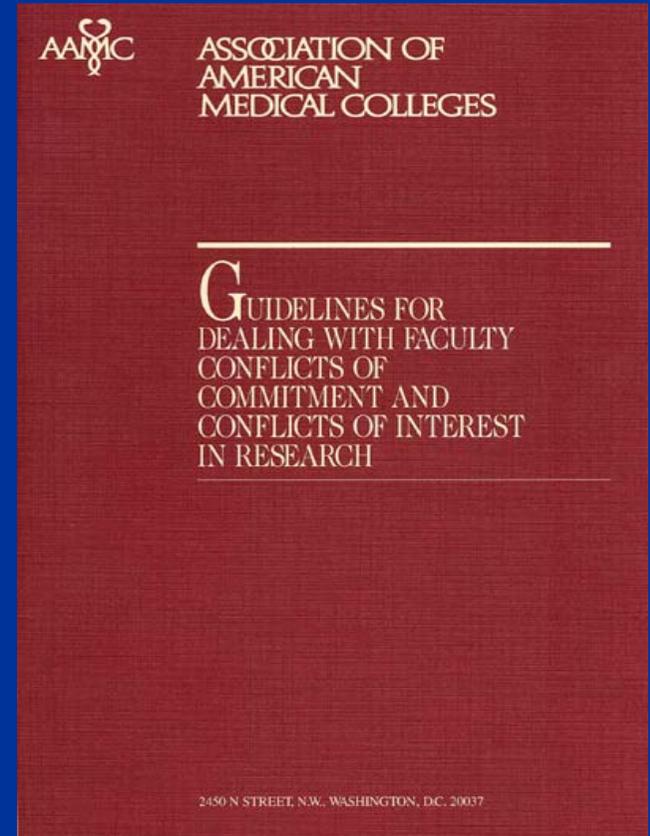
Asociación
Española
de Evaluación
de Tecnologías
Sanitarias

*Las políticas de
transparencia: una
asignatura
pendiente*



Explicitar los conflictos de intereses en la investigación clínica (1)

- Regulación de la transparencia financiera y la declaración de conflicto de intereses en las ayudas públicas de investigación
- Regulación de la declaración de conflicto de intereses en los estudios que se vayan a presentar en la Administración (registro de fármacos), en la experimentación con humanos, y en los que se realicen en centros públicos o con financiación pública.
- Registro público obligatorio de los protocolos de los estudios clínicos y del seguimiento posterior.
- Políticas explícitas sobre conflicto de intereses en las Universidades y centros de investigación. Revisión y aprobación de los contratos de investigación por un órgano independiente.



www.aamc.org/research/dbr/coi.htm



Explicitar los conflictos de intereses en las actividades científicas (2)

- Acuerdo de la industria sobre buena práctica investigadora y de publicación. Comisión de seguimiento. Sanciones.
- Acuerdo de las Sociedades Científicas para declarar y recoger explícitamente los posibles conflictos de intereses. Guías de relaciones con la industria para el patrocinio de actos científicos.
- Acuerdo de los editores de revistas médicas para aplicar efectivamente las normas a las que dicen acogerse

GUIA PARA LAS RELACIONES DE PATROCINIO DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS PROMOVIDAS POR LA ASOCIACION DE ECONOMIA DE LA SALUD. (AES)

Los principios y normas recogidos a continuación se basan en la premisa de que las relaciones de patrocinio de actividades científicas de AES, tanto por instituciones públicas como privadas, deben ser beneficiosas para las partes, servir al desarrollo de los objetivos perseguidos por AES, pero también en que AES debe conservar su imagen e independencia, evitar conflictos de intereses y salvaguardar los valores que forman parte integral de la razón de ser de la Asociación.

PRINCIPIOS GENERALES

1. Los valores y objetivos de AES, definidos en sus estatutos, son la guía para el establecimiento de relaciones de patrocinio. Son estos valores los que deben determinar, en última instancia, si una relación de patrocinio es aceptable o no para AES. AES no ganará relaciones de patrocinio con organizaciones o industrias cuyos principios, estrategias o actividades entren en conflicto con estos valores (Por ejemplo, la industria tabaquera).
2. En general, y antes que actuar reactivamente, la AES debe buscar sus prioridades de financiación externa en función de la actividad y las instituciones relacionadas con valores o políticas compatibles con los objetivos de AES.
3. Las relaciones de patrocinio de actividades de la AES deben preservar o promover la confianza en la Asociación.

4. Las relaciones de patrocinio de AES no deben comprometer la objetividad de la Asociación, ni la de sus miembros, actividades o programas.
5. Las actividades patrocinadas deben implicar algún beneficio para la sociedad, los pacientes, o las instituciones, sociedades y colectivos interesados en la economía de la salud.

NORMAS ESPECIFICAS

1. AES puede producir información sobre la efectividad o la eficiencia de tecnologías, intervenciones o productos, pero no debe implicarse en la producción, venta o actividades promocionales de tales productos o tecnologías.
2. Siempre que sea posible, las actividades deben ser patrocinadas desde múltiples fuentes. Las actividades bajo patrocinio único tienen un mayor riesgo de influencia inadecuada sobre AES o de ofrecer una imagen inadecuada de AES.
3. AES debe preservar el control sobre cualquier proyecto o materiales de marketing que utilicen el nombre o el logo de la asociación, así como el control editorial sobre cualquier texto de la Asociación producido bajo patrocinio.
4. Las relaciones de patrocinio no deben permitir ni favorecer la influencia de la institución patrocinadora sobre las políti-

cas, prioridades o acciones de AES.

5. El patrocinio de un programa o actividad de AES no implica el respaldo de AES a las políticas o actuaciones de la entidad patrocinadora.
6. La financiación de actividades no debe implicar en ningún caso el posicionamiento político de la Asociación, ni el ejercicio de actividades de influencia sobre cargos públicos.
7. Las relaciones de patrocinio de AES y los materiales publicitarios en los que aparezca el nombre o logo de AES deben ser aprobados por la Junta Directiva de la Asociación o, en su caso, por las personas delegadas para tal finalidad por la Junta Directiva para la realización de una actividad concreta.
8. Los patrocinadores no pueden decidir el contenido científico de las actividades patrocinadas, incluyendo la elección de determinados conferenciantes, que corresponderá siempre a los miembros de los Comités Científicos nombrados por AES.
9. Los socios de AES deberán poner en conocimiento de la Junta Directiva las actividades en que, a su juicio, se haya quebrado alguno de los principios y normas anteriores. Las conclusiones emitidas por la Junta serán difundidas a través de los habituales medios de comunicación de AES.



Explicitar los conflictos de intereses en las guías de práctica (3)

- Los panelistas deben cumplimentar una declaración expresa (formulario) de conflicto de intereses financieros
- En la sesión inicial, debe tratarse explícitamente el tema y decidir si el conflicto es lo suficientemente importante para que el panelista no deba participar en la elaboración de la GPC.
- Las declaraciones de los aspectos relevantes deben constar en la guía publicada (o, alternativamente, estar disponibles en la web).
- Las sociedades/instituciones impulsoras de la GPC también deben declarar los posibles conflictos de intereses
- Si la industria farmacéutica financia en algún modo la GPC, su papel debe quedar explícito.
- Deben constar las fuentes de financiación. Mejor muchos patrocinadores con poca financiación que un solo patrocinador.



En resumen... la transparencia es condición necesaria para enfrentar las influencias inadecuadas en la investigación médica ...

- Hallarse en situación de conflicto de intereses **NO** es un problema. Bien al contrario, es una situación usual entre los expertos en un tema.
- El problema está en aquellas situaciones de conflicto que los interesados "preferirían" que no fueran conocidas.
- Por ello, la transparencia es la condición esencial para reducir el impacto inadecuado del conflicto de intereses sobre la investigación clínica y el desarrollo de guías ...



... aunque tal vez no sea suficiente ...

- Un reciente estudio entre las Facultades de Medicina estadounidenses adheridas a las guías de conflicto de intereses de la Association of American Medical Colleges muestra una bajísima adherencia de las Facultades a los protocolos de conflicto de intereses.

Conclusions Academic institutions routinely engage in industry-sponsored research that fails to adhere to ICMJE guidelines regarding trial design, access to data, and publication rights. Our findings suggest that a reevaluation of the process of contracting for clinical research is urgently needed. (N Engl J Med 2002;347:1335-41.)

TABLE 1. COMPLIANCE SCORES FOR SITE AGREEMENTS BETWEEN MEDICAL SCHOOLS AND INDUSTRY SPONSORS OF MULTICENTER CLINICAL TRIALS.*

ITEM†	SURVEY		VALIDATION STUDY	
	NO.	MEDIAN SCORE (INTERQUARTILE RANGE) %	NO.	MEDIAN SCORE (INTERQUARTILE RANGE) %
Design of trial				
Agreement addresses plan for data collection and monitoring	108	10 (1-50)	10	0
Agreement addresses plan for data analysis and interpretation	108	5 (0-12)	10	0
Agreement requires an independent steering or executive committee	108	2 (0-10)	10	0
Agreement requires an independent data and safety monitoring board	108	1 (0-13)	10	0
Access to data				
Agreement requires access to all data for authors of reports on multicenter trials	108	1 (0-21)	10	0
Agreement allows site investigators to analyze and publish site data	108	100 (75-100)	10	100 (95-100)
Agreement allows use of site data for other educational or research purposes	107	85 (35-100)‡	10	45 (7-56)
Publication of results				
Agreement requires publication of trial results	107	0 (0-10)	10	0
Agreement requires an independent writing or publications committee	108	0 (0-5)	10	0
Agreement addresses criteria for authorship of reports on trial results	108	20 (5-60)	10	0 (0-17)
Agreement addresses editorial control of reports on trial results	108	40 (5-95)‡	10	0
Agreement addresses decisions about where to submit manuscripts	108	0 (0-5)	10	0
			10	0
			10	47 (26-58)
			10	65 (46-87)
			10	100
			10	9 (1-22)

*Data from the validation study are for the institution's agreements that ad

†See the Appendix for the complete list of survey items.

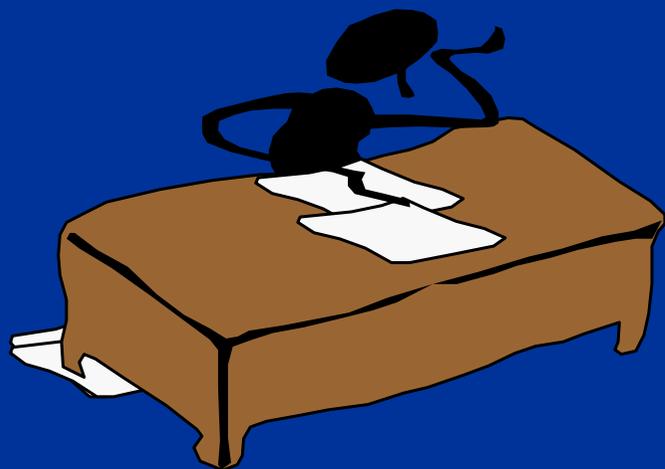
‡The responses had a bimodal distribution.

¡Aaaaahhhhhh!!

¡Gracias

¡60 diapositivas
en canal!!

¡Por fin!





... me olvidaba de mi propia declaración de conflicto de intereses ...

Salvador Peiró ...

- *... ha participado como conferenciante, ponente, o docente en numerosas reuniones científicas y cursos organizados y financiados por diversas compañías farmacéuticas y, por tanto, percibido honorarios de tales firmas... (aunque, la verdad, nada que le permita retirarse y mucho menos de lo que a él le habría gustado) ...*
- *... también ha realizado trabajos de asesoramiento o análisis de estudios clínicos para algunas entidades públicas y privadas. Siempre sin guión escrito por el financiador, ni derechos de veto, análisis previo, re-análisis, etc.*
- *... ha sido paseado e invitado a comer (y beber) por diversas firmas ... por Navidad, recibe una caja con 3 botellas de vino (que espera le sigan enviando).*
- *... preside la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, algunas de cuyas actividades (nunca relacionadas con la promoción de medicamentos) han sido o son financiadas por diversas compañías. La Fundación ha rechazado siempre las propuestas de investigación que incluían derechos de veto o suponían obtener resultados predeterminados, y mantiene una estricta independencia en sus publicaciones.*
- *... su participación en diversas sociedades científicas ha incluido la negociación y obtención de fondos de diversas entidades para la realización de actos científicos. Siempre ha preferido renunciar a la financiación que permitir que los patrocinadores impusieran contenidos o ponentes.*