

Al servicio de la industria farmacéutica

Los intereses comerciales prevalecen sobre los científicos en los ensayos clínicos de los hospitales universitarios

CARLES ESCOLA, Barcelona
Sin la financiación de la industria farmacéutica no se habrían producido importantes avances en la prevención y el tratamiento de enfermedades. Sin embargo, un extenso informe de una de las revistas

científicas más prestigiosas, *The New England Journal of Medicine*, advierte de los peligros del actual modelo de investigación clínica, que da a la industria el control de la experimentación farmacológica en detrimento de los criterios científicos

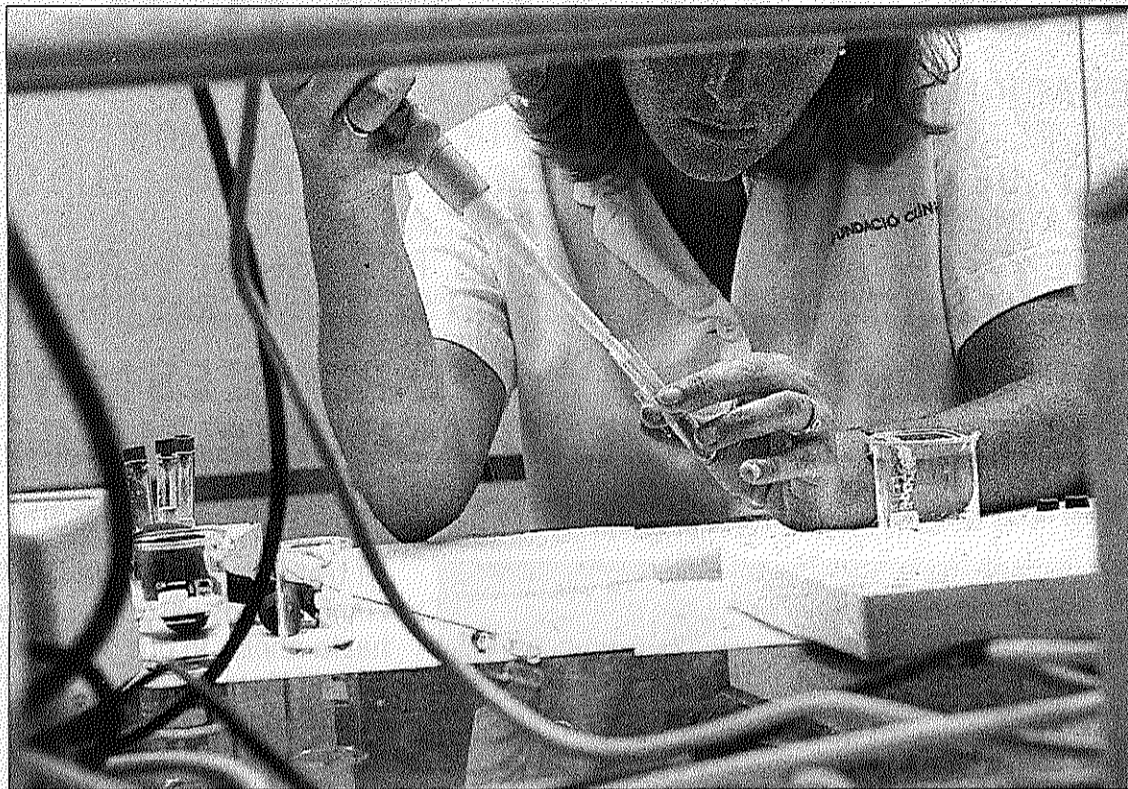
de los hospitales universitarios. El informe alerta además sobre la irrupción, en los últimos 10 años, de una nueva red de empresas intermediarias, que diseñan los estudios por encargo de los laboratorios y controlan su desarrollo hasta la publica-

ción de los resultados. La situación en España es igual o peor a la descrita por el informe, que se refiere a la investigación en EE UU, según los expertos consultados porque Sanidad apenas invierte en investigación clínica.

Los hospitales universitarios se han alejado de su filosofía académica y científica y se han convertido en los últimos años en meros suministradores de datos de la experimentación clínica para la industria farmacéutica, que paga generosamente los servicios prestados. La gran mayoría de los ensayos encargados buscan aquellos detalles que ayuden a la comercialización de los medicamentos. Mientras tanto, los investigadores observan cómo las compañías establecen cláusulas draconianas en los contratos que dificultan la publicación de los resultados que no interesan a los laboratorios, que sufragan un trabajo cada vez menos científico y más acorde con sus estrategias comerciales. Quien paga, manda.

Ésta es la realidad de la investigación clínica en Estados Unidos, según la describe un reciente informe publicado por la revista *The England Journal of Medicine*. La mayoría de los expertos españoles consultados opinan que esta situación es plenamente aplicable a otros países y también a España, en donde el Ministerio de Sanidad destina menos del 1% de los 5.000 millones del Fondo de Investigación Sanitaria (unos 50 millones) a sufragar ensayos clínicos.

Por su parte, las multinacionales farmacéuticas inyectan en este sector cerca de 20.000 millones anuales en España. Concretamente, y según la Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica Española (AMIFE), en



Trabajo de investigación en el hospital Clínico de Barcelona. / MANOLO S. URBANO

1999 los laboratorios destinaron a ensayos clínicos el 85% de los 22.500 que gastaron en investigación médica. Además invirtieron unos 3.000 millones en investigación molecular y otros 2.500 más en desarrollo galénico.

¿Qué influencia tiene el sector en el trabajo de la comunidad investigadora? ¿Pueden los médicos en ejercicio fiarse de la infor-

mación que reciben sobre los medicamentos que recetan? ¿Da el traspaso de la investigación del sector académico al farmacéutico demasiado control a este último en la experimentación clínica con fármacos? Para contestar a estas preguntas, el autor del informe que publica la revista, Thomas Bodenheimer, se ha basado en 39 entrevistas a participantes

del proceso de experimentación farmacológica: 6 directivos farmacéuticos, 12 investigadores clínicos, 9 miembros de los departamentos de investigación universitarios, 2 médicos de organizaciones de investigación por contrato, 8 personas que han estudiado el proceso de experimentos clínicos con fármacos y 2 escritores médicos profesionales. La prime-

ra constatación es que se ha producido un giro en el proceso de la investigación clínica en beneficio de los intereses comerciales de la industria. Hace 10 años, las empresas farmacéuticas necesitaban médicos académicos para diseñar los experimentos, hospitales universitarios con pacientes para aplicarlos y publicaciones académicas de prestigio para publicar sus resultados. Ahora, la industria emplea médicos investigadores propios o bien recurre a una nueva red empresarial, las organizaciones de investigación por contrato (CRO, en inglés) y las organizaciones de gestión de centros (SMO, en inglés), que en apenas diez años han creado un nuevo modelo de investigación.

Un ejemplo del cambio: en 1991, el 80% del dinero destinado por la industria farmacéutica americana a experimentos clínicos iba a parar directamente a las facultades de medicina y hospitales universitarios. En 1998, la cifra cayó en picado al 40%. Las CRO, que cuentan con médicos, farmacéuticos, bioestadísticos y gestores, ofrecen una red de centros en los que ponen en práctica los protocolos, envían los informes a las empresas patrocinadoras, que al final son las que analizan los datos. Varios cientos de CRO compiten por el negocio de los experimentos farmacológicos. Las más grandes son Quintiles Transnational y Covance, multinacionales que también son punteras en España.

J. CAMÍ, director del Instituto de Investigación de Barcelona

“Los clínicos han perdido la propiedad intelectual”

El diseño de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica, es decir, lo que sería la parte más creativa intelectualmente, se efectúa desde las propias compañías. Ello ha comportado que la función científica de los clínicos haya pasado a un segundo plano, y se han convertido a menudo en meros recolectores de datos. Los clínicos han perdido la propiedad intelectual sobre estos estudios y, además, se han mermado las garantías sobre la ulterior publicación de los resultados. Ésa es la opinión de Jordi Camí, director del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) de Barcelona y profesor de la Universidad Pompeu Fabra.

Camí cree que otra realidad simultánea es que las nuevas estrategias comerciales han conducido a que “una buena parte



Jordi Camí.

de los ensayos clínicos tengan como único objetivo la fidelización de los profesionales de cara a la futura prescripción de medicamentos”. A lo que añade: “Con ellos, muchos clínicos creen que hacen investigación cuando en realidad están involucrados en meros estudios promocionales”.

Camí defiende que la

industria ejecute una política comercial que le permita recuperar sus multimillonarias inversiones y que le proporcione también beneficios. Pero considera tan perversa como difícil de revertir la dinámica actual de las cenas de lujo, los viajes a congresos científicamente poco útiles con todos los gastos pagados y las costosas atenciones a que las empresas farmacéuticas tienen acostumbrado a gran parte del colectivo médico y científico.

“Esos gastos encarecen excesivamente el precio final de los medicamentos, y lo terminamos pagando todos los ciudadanos cuando compramos un fármaco recetado por la Seguridad Social. Sin mermar los beneficios legítimos de los laboratorios, los medicamentos serían más baratos si no se gastara tanto en promoción comercial”.

J. RODÉS, director de Investigación del Hospital Clínico

“Rechazamos muchos protocolos que vienen hechos”

El Hospital Clínico de Barcelona es uno de los grandes centros públicos españoles en los que las empresas CRO ejercen desde hace unos años su poderosa influencia. Su responsable de investigación, Joan Rodés, defiende la voluntad de independencia de su hospital, que se demuestra en que de los 2.000 millones de pesetas al año que gestiona el centro en investigación, la mitad proviene de la industria y la otra mitad de instituciones públicas. Alrededor del 30% de esta cantidad va para ensayos clínicos.

Sólo el 20% de los 200 ensayos anuales que realiza este hospital son huérfanos, es decir, no tienen financiación de la industria, sino que se pagan con cargo a instituciones o al propio hospital. Una definición que ya dice mucho sobre su marginalidad. “Esto se debería po-



Joan Rodés.

temenciar muchísimo”, propone Rodés, quien defiende la calidad científica de su hospital: “Muchos de los protocolos de los ensayos clínicos nos vienen ya hechos y los rechazamos”, explica.

En el Clínico, las CRO ya intervienen en el proceso del 50% de los ensayos que se realizan, mientras que el resto de lo sufragado

por la industria depende todavía directamente, sin intermediarios, de las empresas farmacéuticas. Rodés reconoce que siempre existe un riesgo de no utilizar bien los resultados de los ensayos clínicos, “pero eso siempre dependerá de la honestidad del investigador”.

Por su parte, Xavier Carné, jefe de Farmacología del mismo hospital, asegura que “la alta exigencia de las agencias internacionales del medicamento y las buenas prácticas clínicas garantizan la calidad de los ensayos bajo el control de los comités de ética de los hospitales”. Carné sí acepta las dificultades que plantean los contratos con las compañías, con cláusulas que hacen muy difícil publicar datos adversos a sus intereses de marca. “Mucha gente lo acepta, y eso no es bueno para la comunidad científica”, advierte.

SALUD

El nuevo modelo de investigación también ha originado las SMO, subcontratadas por las CRO para que organicen redes de médicos locales, garantice la rápida captación de pacientes y envíe los datos de los casos prácticos. Estas organizaciones, criticadas por producir datos de baja calidad, venden sus servicios a los laboratorios, que eluden así recurrir a los centros universitarios. Gregg Fromell, de Covance, alega: "Los centros médicos académicos tienen mala reputación en la industria porque muchos hacen promesas excesivas y luego no las cumplen". Sidney Wolfe, de la asociación estadounidense Public Citizen, replica que esta nueva red de experimentos farmacológicos es sierva de la industria, más preocupada, según él, por la aprobación y comercialización de los medicamentos que por el avance científico.

La extensión de estas redes también tiene que ver indirectamente con las nuevas demandas, cada vez más exigentes, de las instituciones de control de medicamentos, que en EE UU es la agencia de alimentos y fármacos (FDA) y en Europa, la recientemente creada Agencia Europea del Medicamento. En el caso, por ejemplo, de los antibióticos contra infecciones agudas, se exige realizar los ensayos en grandes poblaciones, múltiples centros y largos periodos de tiempo.

El desarrollo de un nuevo fármaco viene a costar entre 50.000 y 100.000 millones de pesetas. Del billón de pesetas que cada año invierte el sector en experimentos clínicos en todo el mundo, 560.000 millones van a parar a investigadores de EE UU. Y el 70% del dinero que se destina en ese país a ensayos clínicos farmacológicos procede del sector farmacéutico. En España, de los 20.000 millones que se invierten, casi el 100% procede de la industria.

El informe indica que el control de los departamentos de comercialización de los laboratorios



Las campañas de promoción encarecen los medicamentos. / LUIS MAGÁN

sobre la investigación permite que las compañías elaboren estudios destinados a favorecer sus productos. Existen procedimientos para sesgar los resultados. Las hemerotecas están llenas de ejemplos que el informe recoge. Bero y Rennie recuerdan que si se prueba un fármaco en una población más sana que a la que realmente se va administrar el medicamento, el experimento puede llegar a la conclusión que el fármaco alivia mejor los síntomas y produce menos efectos secundarios. Rochon y otros descubrieron que sólo el 2,1% de los sujetos de los experi-

mentos sobre fármacos antiinflamatorios no esteroideos tenía 65 años o más, cuando estos medicamentos se utilizan principalmente en personas mayores y es en ellas en las que más efectos secundarios hay. Y si se compara un nuevo fármaco con una dosis insuficiente de otro ya comercializado de la competencia, el nuevo medicamento parecerá más eficaz.

Rochon y otros también han escrito que los experimentos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos siempre llegaban a la conclusión de que el producto de la empresa patrocinadora era su-

perior o igual al producto con el que se comparaba. En el 48% de los experimentos, la dosis administrada del fármaco de la empresa patrocinadora era superior a la del fármaco de comparación. Según Johansen y Gotsche, la mayoría de los experimentos que comparaban el fluconazol con la anfotericina B utilizaban anfotericina B oral, que no se absorbe tan bien por esa vía, y que favorece al fluconazol.

A ello hay que añadir el control de los datos por las compañías. Un médico, directivo de una compañía, reconoce: "Somos reacios a proporcionar la grabación de los datos, porque algunos investigadores desean llevarlos más allá de donde deben ir". Algunos investigadores, como LeJemetel, replican que el control de los datos por las empresas les permite "publicar la parte de los datos que les favorece". En el sector comercial, en el que a la mayoría de los investigadores le preocupa más los ingresos que la fama, la industria puede controlar fácilmente los datos de los experimentos clínicos.

Pero esta situación está comenzando a provocar reacciones entre los investigadores. Diversos centros universitarios de EE UU luchan por recuperar la cuota perdida, transformándose en redes de investigación para competir con el sector comercial. Es el caso de las universidades de Columbia y Cornell y el New York Presbyterian Hospital, que han creado una red conjunta de ensayos clínicos. Con financiación del sector y de los institutos nacionales de salud, han reunido a investigadores académicos y médicos locales especializados en cardiología, hepatología, neurología y oncología. El director de esta red, Michael Leahy, cree que "nuestro objetivo es devolver la experimentación clínica a las organizaciones sin ánimo de lucro y ponerla donde corresponde: en redes que son alianzas entre la medicina académica y práctica".

Injerencias sobre la publicación de resultados

C. E. Barcelona

La publicación de los ensayos clínicos es muy importante para el investigador, la comunidad científica y la industria. A esta última le interesa para persuadir a los médicos de que receten su producto. Pero todo se tuerce cuando los resultados no son positivos. Es entonces cuando los centros universitarios entran en lucha para defender su independencia. Nikki Zapol, director de investigación del Massachusetts General Hospital, calcula que entre el 30% y el 50% de los contratos con las compañías tienen cláusulas de publicación inaceptables que hay que renegociar.

Muchos profesionales reconocen que la industria retrasa la publicación de los resultados y que incluso una buena parte de ellos no llegan a publicarse jamás. Seis investigadores entrevistados en el estudio de Bodenheimer han citado casos de compañías patrocinadoras que impidieron o alteraron el contenido de los artículos. Uno de ellos descubrió que un fármaco que estaba estudiando causaba reacciones adversas, envió el manuscrito a la compañía: ésta decidió no volver a financiar su trabajo y publicó otro artículo en el que apenas mencionaba los efectos secundarios.

El proceso de redacción de los artículos científicos también ha cambiado. Ahora, cada vez se dan más casos en los que la presentación de los resultados es redactada por profesionales de los laboratorios ajenos al equipo investigador.

F. GARCÍA ALONSO, director del FIS

"El monopolio de la industria es casi absoluto"

Fernando García Alonso, director del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad y hombre clave en España en el reparto del dinero público dedicado a investigación sanitaria (5.000 millones anuales), es contundente con relación a la situación descrita por *The New England Journal of Medicine*: "Aquí en España y en el resto de Europa pasa lo mismo que en Estados Unidos, o incluso estamos peor. Los ensayos clínicos con fondos públicos apenas existen; sólo hay algo en el Reino Unido". "El monopolio de la industria es casi absoluto", apostilla.



Fernando García Alonso.

El director del FIS pide una reflexión al respecto a la comunidad científica española, y afirma que "los hospitales universitarios aceptan cualquier propuesta sin criterio de selección porque hay poca investigación".

"Los investigadores ni siquiera nos piden dinero para ensayos clínicos", prosigue García Alonso, "con lo cual, al final apenas llegamos a destinar a este sector el 1% de los recursos públicos existentes a investigación sanitaria".

Por este motivo reclama a los profesionales clínicos "un cambio de mentalidad" para llegar a una mayor equiparación entre financiación privada y pública: "Este no es un problema de la Administración, sino que requiere un cambio de actitud de los clínicos porque solamente estamos a lo que caiga desde la industria", concluye.

A. MORENO, Clínico San Carlos

"Sanidad no toma la iniciativa"

El hospital Clínico de San Carlos de Madrid es un buen ejemplo de lo que pasa en el resto de los hospitales españoles en materia de ensayos clínicos: el 80% está financiado por la industria y el 20% restante por médicos o sociedades científicas, aunque muchas veces estos últimos tienen detrás a laboratorios. Muy pocos están, por tanto, realmente subvencionados por el sector público.

En este contexto, Moreno discrepa del director del Fondo de Investigación Sanitaria: "Quizá sea cierto que los investigadores sólo buscan el apoyo de la industria, pero el Ministerio de Sanidad no ha tomado nunca la iniciativa para cambiar las cosas".

Moreno acepta que los investigadores



Alfonso Moreno.

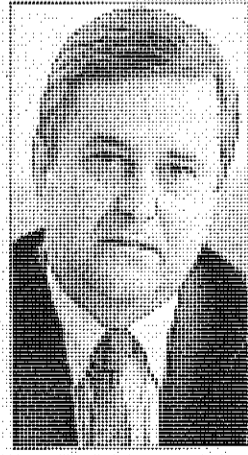
académicos han sido descabalgados en el diseño de los estudios clínicos por los profesionales de la propia industria, y que ésta, además, sólo publica lo que le parece positivo, sin atender a criterios científicos. Pero defiende el fin: "Sin ella no habría progreso farmacológico".

M. MARTÍN, presidente de AMIFE

"La independencia es total"

Manuel Martín, presidente de la Asociación de Médicos de la Industria Farmacéutica Española (AMIFE) y director comercial de la compañía Astra-Zéneca, dice no compartir al cien por cien las conclusiones del estudio elaborado por Thomas Bodenheimer. "Cuando desarrollas fármacos con líderes de opinión y grandes hospitales, la independencia de los profesionales es total", asegura.

Respecto a la no publicación de los resultados de ensayos adversos a las compañías, Martín lo justifica aduciendo que si es necesario, el fármaco no sale al mercado o bien se retira. Martín afirma que la industria no sólo promociona ensayos con objetivos comerciales, sino que otras mu-



Manuel Martín.

chas veces lo hace por interés científico". Pone como ejemplo el Proyecto Ibérica, sobre incidencia de los infartos y el tiempo que tardan los afectados en llegar al hospital. Este ejemplo es más propio de un estudio de medicina preventiva que de un ensayo farmacológico, alega.