

Madrid, 20 de octubre de 2016

Dr. D. José Fernando Domínguez Cunchillos,
Consejero del Departamento de Salud
Gobierno de Navarra
Avda. del Ejército, 2
31002 Pamplona

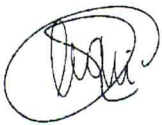
Distinguido Sr. Consejero,

El reciente artículo aparecido en el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, titulado *Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización*, firmado por el Sr. Juan Erviti López, ha motivado que las Sociedades Españolas de Cardiología (SEC), Farmacología Clínica (SEFC), Neurología (SEN), Trombosis y Hemostasia (SETH) y Medicina Interna (SEMI) elaborasen conjuntamente el documento que adjuntamos con **reflexiones sobre "La transparencia en los procesos de evaluación de medicamentos a raíz del caso de los anticoagulantes de acción directa"**.

Creemos necesario informarle que las sociedades científicas que suscriben este documento de reflexiones tienen la intención de hacerlo público en los próximos días a través de los medios de comunicación.

Quedamos a su disposición para comentar cualquier aspecto que usted considere oportuno y para ello puede contactar con ~~Cristina Avendaño Solís, presidenta de la SEFC, en el teléfono 91 411 11 11~~

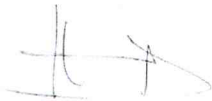
Reciba un atento saludo,



Manuel Anguita,
Presidente Electo de la SEC



Cristina Avendaño,
Presidente de la SEFC



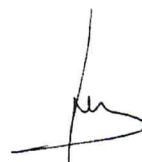
Emilio Casariego,
Presidente de la SEMI



Oscar Fernández,
Presidente de la SEN



Vicente Vicente,
Presidente de la SETH



Ignacio Casado,
Presidente Comité Científico SEN

20 de octubre de 2016

REFLEXIONES SOBRE LA TRANSPARENCIA EN LOS PROCESOS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS A PROPÓSITO DEL CASO DE LOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA. INICIATIVA CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES ESPAÑOLAS DE CARDIOLOGÍA (SEC), FARMACOLOGÍA CLÍNICA (SEFC), NEUROLOGÍA (SEN), TROMBOSIS Y HEMOSTASIA (SETH) Y MEDICINA INTERNA (SEMI)

Los representantes de las Sociedades Científicas que suscribimos este documento leímos con asombro cómo, en el último número del Boletín de Información Farmacoterapéutica (BIT) de Navarra,¹ el Sr. Juan Erviti López ponía en cuestión, no ya la utilidad terapéutica, sino el balance beneficio-riesgo de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en la prevención de embolias sistémicas e ictus tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular. Su crítica afecta tanto a dabigatran, inhibidor directo de la trombina, como a los inhibidores del factor Xa, rivaroxaban, apixaban y edoxaban. El autor describe lo que denomina “irregularidades y lagunas en su autorización”, y pone en tela de juicio el rigor de los evaluadores durante el proceso de autorización, cuestionando también la transparencia de las agencias de medicamentos a uno y otro lado del Atlántico.

Las Sociedades Científicas a las que representamos los autores de esta carta desistimos de entrar a debatir los argumentos esgrimidos por el Sr. Erviti. Como médicos e investigadores, nos preciamos de conocer la realidad clínica, cada uno en su ámbito de actuación, y las necesidades de los pacientes. Tenemos también unas nociones claras de las dificultades que entraña la investigación clínica. Rebatir una por una las ideas y opiniones que vierte el autor del artículo del BIT de Navarra sería cometer una torpeza similar a la que ahora criticamos.

Sí creemos necesario, sin embargo, recalcar algunos aspectos que nos parecen esenciales en la evaluación neutral de nuevos medicamentos y su posicionamiento en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS), sin caer en opiniones tendenciosas y respetando unas reglas de procedimiento que nos hemos dado a nosotros mismos y que el Sr. Erviti parece despreciar desde un órgano oficial de comunicación del Departamento de Salud de la Comunidad Foral de Navarra.

La evaluación de las agencias reguladoras

No puede ser ajeno a las personas con algún conocimiento sobre investigación clínica la complejidad que entraña el diseño, la planificación y la ejecución de estudios clínicos de cierta magnitud. Los estudios pivotales de los ACODs ²⁻⁵ (RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE y ENGAGE) incluyeron entre 14.000 y 21.000 pacientes, contando con la participación de alrededor de 1000 centros en cada uno de los estudios. La infraestructura necesaria para la conducción y control de calidad de este tipo de estudios es ingente. No es infrecuente,

y con toda probabilidad es inevitable, que en algunos de esos centros el desarrollo del estudio no se ajuste a lo establecido en el protocolo. Por este motivo, las autoridades reguladoras llevan a cabo de forma sistemática inspecciones sobre la realización del estudio en centros elegidos al azar o en aquellos en los que se detecte algún indicio de mala praxis de la investigación. En solicitudes de autorización basadas en un único estudio, la inspección del ensayo clínico es obligada y se realiza de forma rutinaria, ya que se da la máxima relevancia a la credibilidad de los datos que provienen de una única fuente. Estos hallazgos son tenidos en cuenta en el momento de la evaluación y, dependiendo de su naturaleza, las agencias reguladoras pueden incluso invalidar los datos de aquellos centros en los que se considere que la fiabilidad de los mismos pueda verse comprometida. En ocasiones excepcionales, cuando la ausencia de credibilidad es sistémica, el estudio puede considerarse inválido, lo que automáticamente se traduce en una opinión negativa sobre la solicitud de autorización. No debe sin embargo confundirse este rigor con la ausencia del principio de proporcionalidad en las medidas adoptadas. Es frecuente que de un centro (o varios) se descarten datos de dudosa veracidad, pero si la aleatorización es correcta y la variable fácilmente verificable (por ejemplo, la mortalidad), esos datos pueden y deben ser tenidos en consideración, sea cual sea el sentido del impacto que provoquen en los resultados del estudio. Hacerlo de otra manera sería proporcionar un instrumento a las compañías para “invalidar selectivamente” datos de centros concretos que no favorecieran los resultados deseados.

Ningún procedimiento de evaluación de medicamentos es infalible y toda decisión es discutible, pero tachar de falta de rigor la actuación de las agencias reguladoras parece sencillamente desproporcionado. Además, y en relación con la validez de los datos de los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de los ACODs, en los últimos dos años se han publicado numerosos estudios con datos de “vida real” en cientos de miles de pacientes en EE.UU. y en Europa, que no solo confirman los resultados de los citados ensayos clínicos, sino que incluso encuentran resultados más favorables a los ACODs frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) que los mostrados por los ensayos.⁶⁻¹⁰ Y esto ha hecho que la muy reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 recomiende usar de forma preferente ACODs, en vez de AVK, cuando un paciente con fibrilación auricular no valvular precise anticoagulación oral (con la máxima clase de recomendación y nivel de evidencia, IA).¹¹

No es menos llamativo que el autor cuestione también la transparencia de las agencias reguladoras. Todos los ciudadanos debemos aspirar a que las acciones y decisiones de las administraciones, en cualquiera de sus instancias, estén sometidas al escrutinio público, de forma que los administrados podamos conocer con el máximo nivel de transparencia las razones que subyacen en cada decisión. Este es un camino en el que a todos nos queda aún mucho por andar y el margen de mejora es enorme. Sin embargo, es llamativo que se haga esta crítica desde el ámbito de la administración sanitaria española encargada de la financiación y selección de medicamentos, donde las cotas de transparencia están, en términos generales, muy lejos de las que rigen la actuación de las agencias reguladoras que autorizan la comercialización de los medicamentos, incluyendo en estas últimas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Si en alguna cosa coincidimos con el Sr. Erviti es en la necesidad de que se hagan públicos los resultados de los ensayos clínicos evaluados por las agencias reguladoras. En ese aspecto la legislación europea ha asumido el reto y nuestras aspiraciones verán pronto la luz en el ámbito europeo, donde la EMA comenzará a hacer públicos todos los resultados de los estudios remitidos para la autorización de medicamentos. Pero no es razonable que veamos la paja en el ojo ajeno antes que la viga en el propio. Cuando en nuestro país se pongan negro sobre blanco las decisiones sobre precio y reembolso por parte del Ministerio de Sanidad o se publiquen, con el detalle que lo hacen las agencias reguladoras, los criterios de decisión sobre condiciones de acceso en las diferentes CC.AA., los expertos que han participado, sus conflictos de intereses y las opiniones divergentes que se susciten sobre cada decisión, estaremos en condiciones de reclamar legítimamente más transparencia en otras instancias. Hasta que eso ocurra, podemos desearla y reclamarla, pero no precisamente desde instituciones que no la aplican a sus procesos de toma de decisión.

La evaluación de los datos científicos como elemento de decisión en la selección de medicamentos

La valoración del posicionamiento terapéutico de un nuevo medicamento en una indicación concreta requiere una aproximación que aspire a la máxima objetividad y debe estar libre de prejuicios. Ello exige pulcritud en el juicio crítico de los valores añadidos que aporta al arsenal terapéutico disponible y, por supuesto, de los inconvenientes, limitaciones y aspectos clave de seguridad y de calidad de vida de los pacientes. Este paso debe ser previo a la fijación de precio y condiciones de reembolso. Ello no quiere decir que el SNS deba cubrir todo el abanico de situaciones en las que a priori el nuevo medicamento pueda aportar valor añadido. En un paso posterior han de tenerse en cuenta las limitaciones presupuestarias que toda administración tiene, y acotar, si es necesario, la población diana a un nivel asequible a los medios disponibles. En nuestro medio, asistimos, por desgracia con demasiada frecuencia, a un proceso inverso. En lugar de evaluar el medicamento por su valor añadido, se decide a priori cuál es el techo presupuestario disponible y, en función de eso, se intenta ajustar la población diana a los condicionantes económicos. Para justificarlo, no se duda en retorcer y manipular la realidad haciendo una interpretación espuria de ese término tan manido y grandilocuente que denominamos evidencia científica. El autor del artículo publicado en el BIT, describe su método como *“una búsqueda en PubMed, FDA, EMA y en Boletines de Medicamentos pertenecientes a la International Society of Drug Bulletins (actualizada a fecha 31/12/2015), en relación con los aspectos novedosos sobre la evidencia científica que dio pie a la autorización de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán”*. A tenor del contenido del artículo parece legítimo preguntarse si el método se limitó a la **búsqueda** o, como parece, incluyó una **selección cuidadosa** de aquellas referencias que apoyaban su punto de vista, ya fijado a priori.

Desafortunadamente no es infrecuente asistir a una evaluación extraordinariamente sesgada de la evidencia por parte de algunos responsables de la política de selección de medicamentos en nuestro país. No hay que ir muy lejos para encontrar un ejemplo ilustrativo. Si alguna evidencia es consistente en todos los estudios de los ACODs en fibrilación auricular es que disminuyen el riesgo de sangrado intracraneal. Esto, por sí solo, y a pesar de no disponer de un ensayo específico que se dirija a confirmarlo, debería suponer una base suficiente para recomendar el uso de los ACODs en pacientes con elevado riesgo de HIC, entre los que sin dudarlo se encuentran los pacientes con un ictus previo. A pesar de ello, es patente que no es esta la realidad en buena parte del país. Muy al contrario, cuando se trata de restringir la población diana, parece que la evidencia necesaria para avalarla ya no es tan crucial. ¿Alguien sabría decir cuál es la evidencia que sustenta el uso de los ACODs en FA restringido a pacientes que no consiguen un control adecuado de su INR con antagonistas de la vitamina K? El lector avezado se habrá dado cuenta rápidamente de que tal evidencia sencillamente no existe, pero, como se trata de una medida restrictiva, parece ser que no es necesaria. No debiera entenderse esto como una posición extrema de las Sociedades que suscriben esta nota. La SEC, la SEMI, la SEN, la SEFC y la SETH entienden perfectamente que los recursos de los sistemas públicos de salud son limitados y creen también perfectamente legítimo que la administración, los médicos y la sociedad procuren una utilización razonable de unos recursos finitos. Pero no tratemos de justificar estas limitaciones a través de una interpretación arbitraria y a conveniencia de los datos científicos y lo admitamos cuando las restricciones se deben a razones presupuestarias. Políticamente puede ser costoso a corto plazo, pero la verdad, a largo plazo, siempre es rentable.

El papel de los médicos en la selección de medicamentos y en la toma de decisiones terapéuticas

Los médicos reclamamos el papel que nunca debimos perder en el establecimiento de las políticas de precio, reembolso y selección de medicamentos. Los médicos tenemos una responsabilidad social que va más allá del cuidado de los pacientes considerados individualmente. Debemos ser actores principales en el mantenimiento de un SNS sostenible. Esperamos que las diferentes administraciones actúen en consecuencia y permitan que el colectivo médico no sólo sea oído, sino que sea un actor esencial en el proceso de toma de decisiones. Aspiramos a que las decisiones terapéuticas estén basadas en datos científicos, en las necesidades de cada paciente individual y en la toma de conciencia de que los recursos disponibles son finitos y, en la actualidad, escasos. Sólo por esa vía podremos recuperar una política de medicamentos que vuelva a tener una credibilidad que en buena medida ha perdido.

Una última reflexión

Iniciábamos este artículo expresando nuestra sorpresa por la publicación en el BIT de Navarra del cuestionamiento indiscriminado a los ACODs. El Sr. Erviti no sólo hace una selección bibliográfica indiscutiblemente sesgada sino que parece querer aplicar la propiedad transitiva a los problemas atribuidos a cada uno de los ACODs, de forma que las carencias de uno aplican automáticamente a todos los demás. El autor ignora que los ACODs puedan ofrecer ventaja alguna a los pacientes con FA y cuestiona incluso su aprobación por parte de las autoridades reguladoras. Esta actitud debe calificarse como sencillamente inaceptable viniendo de un profesional que pertenece al SNS y que forma parte del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS. Debemos recordar que este grupo ha suscrito los “Criterios y recomendaciones para el uso de nuevos anticoagulantes orales”¹², aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS, que acepta la utilidad de estos medicamentos y que establece condiciones de uso restrictivas, extensamente discutidas con expertos clínicos. La publicación de un artículo de esta naturaleza, en un órgano de difusión institucional de la propia Comunidad Autónoma del que él mismo es editor, y contradiciendo en toda regla el documento oficial que él mismo ha suscrito en otra instancia de la administración, parece, cuando menos, una deslealtad y un abuso de su posición. Desconocemos si tendrá consecuencias. Probablemente lo sabríamos si aplicásemos a su ámbito profesional la transparencia que él reclama para otras instancias.

Creemos necesario informarle que las Sociedades Científicas que suscriben este documento tienen la intención de hacerlo público en los próximos días, iniciando un proceso que recabe el apoyo de otras Sociedades e instancias de la administración para que se produzcan finalmente los cambios que estimamos necesarios para que se dote a la política de financiación de medicamentos en el SNS de la transparencia que la sociedad de hoy día requiere.

Referencias

- 1.- J. Erviti. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización. Boletín de Información Farmacoterapéutica (BIT) de Navarra. Vol 24: número 1. Accesible en http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+24/BIT+24+N+1.htm
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh a, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with atrial Fibrillation. N engl J Med 2009;361:1139-51.
3. Patel M, Mahaffey K, Garg J et al. rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883
4. Granger C., alexander J.H., McMurray J. J.V., Lopes RD, Hylek MM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-992
5. Giugliano rP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with atrial Fibrillation. N engl J Med 2013; 369:2093-2104

- 6.- Halvorsen S, Ghanima W, Tvette IF, Hoxmark C, Falck P, Solli O, Jonasson C. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Sep 27. pii: pvw031. [Epub ahead of print]
- 7.- Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, Bruno A, Phatak H. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a "real-world" observational study in the United States. Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, Bruno A, Phatak H. *Int J Clin Pract*. 2016 Sep;70(9):752-63. doi: 10.1111/ijcp.12863. Epub 2016 Aug 23
- 8.- Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, Hamilton M. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 19;116(5). [Epub ahead of print]
- 9.- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 13;5(6). pii: e003725. doi:10.1161/JAHA.116.003725
- 10.- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189
- 11.- The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- 12.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>

RÉPLICA DEL AUTOR

Con fecha 20/10/2016 los presidentes de las Sociedades Españolas de Cardiología, Farmacología Clínica, Neurología, Trombosis y Hemostasia, y Medicina Interna, remitieron una carta al Consejero de Salud del Gobierno de Navarra mostrando su malestar por el artículo publicado en el Boletín de Información Terapéutica de Navarra titulado “Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización”. La carta se titula “La transparencia en los procesos de evaluación de medicamentos a raíz del caso de los anticoagulantes de acción directa”.

A continuación procederé con gusto a responder y aclarar los aspectos más relevantes que los autores comentan en su carta.

Introducción

Comentario 1:

El Sr Juan Erviti López “pone en tela de juicio el rigor de los evaluadores durante el proceso de autorización, cuestionando también la transparencia de las agencias de medicamentos a uno y otro lado del Atlántico”.

En el artículo del Bit Navarra se hace mención a que las agencias reguladoras cuentan con prestigiosos evaluadores que hacen muy bien su trabajo. El problema normalmente suele acontecer después, cuando algunos altos responsables de las agencias reguladoras censuran la información, ocultan datos e incluso toman las decisiones contrarias a las que proponen los expertos evaluadores sin justificación aparente. Por ejemplo, el rivaroxabán fue aprobado en fibrilación auricular por la *Food and Drug Administration* (FDA) en contra de la opinión de sus técnicos, quienes entendían que el ensayo ROCKET-AF no aporta información suficiente ni de calidad como para demostrar la no inferioridad frente a warfarina.¹

Otro ejemplo es el ensayo ENGAGE-AF, en el que se observó una menor eficacia del edoxabán en la prevención del ictus isquémico en los pacientes que tenían función renal normal. Los revisores de la FDA propusieron dos opciones: NO aprobar el edoxabán e instar a la compañía a que realice un ensayo con dosis adecuadas del medicamento, o bien, aprobar un uso restringido de edoxabán a pacientes con

enfermedad renal leve o moderada, prohibiendo su uso a pacientes con función renal normal. Sin embargo, los responsables de la FDA, a pesar de la opinión de sus propios técnicos, aprobaron el edoxabán sin restricción alguna.²

Estos son ejemplos de que un trabajo riguroso por parte de los evaluadores puede verse empañado por decisiones de los responsables de las agencias reguladoras, cuando éstas no se fundamentan en la evidencia científica, perjudicando claramente a los pacientes.

Por lo que respecta a la transparencia, en el Bit Navarra se hace mención a un interesante trabajo publicado por el profesor Charles Seife sobre las inspecciones de la FDA a ensayos clínicos y sus resultados.³ Para ello, se realizó un estudio transversal sobre los documentos fechados entre el 01/01/1998 y el 30/09/2013 en los que se describían las inspecciones de la FDA en centros con constancia de prácticas irregulares objetivas.

Se identificaron 57 ensayos clínicos publicados en los que la FDA había encontrado en sus inspecciones uno o más problemas. Las malas prácticas registradas fueron las siguientes: falsificación o envío de información falsa, 22 ensayos (39%); problemas con la notificación de reacciones adversas, 14 ensayos (25%); violaciones del protocolo, 42 ensayos (74%); registro de la información inadecuado o incorrecto, 35 ensayos (61%); fallo en la protección de la seguridad de los pacientes y/o asuntos relacionados con el seguimiento o el consentimiento informado, 30 ensayos (53%) y otras malas prácticas, 20 ensayos (35%).

Toda esta información estaba oculta pues los resultados de las inspecciones de las agencias reguladoras no se hacen públicos. En ninguno de los 57 ensayos en los que se encontraron problemas la agencia reguladora adoptó medida alguna, sino que corrió un tupido velo sobre estos hechos. Como se ha mencionado anteriormente, algunos hallazgos eran tan graves como la falsificación de los datos en casi el 40% de los ensayos.

Es cierto que se está avanzando algo en términos de transparencia, pero no es precisamente gracias a las agencias reguladoras, ni a la industria farmacéutica, ni a las sociedades científicas. Hay una serie de organizaciones como *Corporate Europe Observatory*, *International Society of Drug Bulletins*, *Medicines in Europe Forum*, *Alltrial campaign*, *the Cochrane Collaboration*, etc., que han trabajado incansablemente durante años y que han contribuido a que el Parlamento Europeo aprobase una ley para que los datos de los ensayos clínicos fueran públicos. Este mandato fue trasladado a la *European Medicines Agency* (EMA),⁴ con quien yo mismo colaboré en un grupo de trabajo de la EMA sobre el formato que deberían tener los ensayos clínicos para que sus datos fueran utilizables por los investigadores independientes.

La EMA finalmente se negó a facilitar los datos individuales de pacientes de los ensayos (a pesar de estar anonimizados). Accedió a facilitar el *Clinical Study Report* (CSR), que se trata de los resultados agregados del ensayo. Aun con todo, hay que reconocer que es un paso adelante importante. Nosotros hemos pedido a la EMA el

CSR de varios ensayos y se nos ha denegado la información. El día 20/10/2016 la EMA publicó los CSRs de dos medicamentos nuevos y parece que irá publicando los CSRs de los fármacos que sean aprobados a partir de ahora. No obstante, si se quiere ser realmente transparente deberían publicar los datos individuales de los pacientes y los resultados de las inspecciones a los ensayos clínicos, documentos clave para la evaluación de medicamentos y que siguen siendo secretos.

Yo solicité por escrito el CSR de edoxabán y rivaroxabán a las compañías correspondientes. En este último caso, también solicité los informes de las inspecciones que realizaron la FDA y la EMA del ensayo ROCKET-AF. Lo único que he conseguido es el silencio por respuesta. Cuando no se quiere ofrecer una información, es legítimo sospechar que hay datos relevantes que no favorecen a los fármacos en cuestión y que las compañías prefieren mantener ocultos.

Comentario 2:

(...) **desistimos de entrar a debatir los argumentos esgrimidos por el Sr Erviti. Como médicos e investigadores, nos preciamos en conocer la realidad clínica, cada uno en su ámbito de actuación, y las necesidades de los pacientes.**

Quizás los autores no quieran entrar al debate debido a que los argumentos expuestos en el artículo del Bit Navarra son claros y autoexplicativos. Tras la publicación del artículo mencionado, se ha tenido información adicional sobre uno de los fármacos en debate, el rivaroxabán. Se ha sabido que las dos compañías implicadas en el desarrollo de este medicamento eran conocedoras desde el mismo inicio del ensayo ROCKET-AF que los aparatos que medían el INR en los pacientes con warfarina no funcionaban correctamente y su uso se asociaba a un aumento innecesario del riesgo de sangrado en estos pacientes. Las compañías ocultaron esta información a la FDA y se decidieron seguir adelante con el ensayo.⁵

Al contrario que los autores de la carta, yo nunca afirmaré que “me precio de conocer la realidad clínica (...)”. La vida me ha enseñado que es mucho más lo que desconozco que lo que conozco, y esto también es aplicable a la medicina. Todavía sabemos poco de muchas enfermedades. Un buen investigador debe partir de esta premisa de humildad. Y respecto a las necesidades de los pacientes, quizás deberíamos preguntarles más a ellos. Hoy en día se empieza a hablar de los *patient-centered outcomes* (variables centradas en los pacientes), señal de que, hasta ahora, nos hemos preocupado insuficientemente de las necesidades de los pacientes y quizás hayamos presupuesto excesivamente lo que creemos que es bueno para ellos, en un tono demasiado paternalista.

Comentario 3:

Sí creemos necesario, sin embargo, recalcar algunos aspectos que nos parecen esenciales en la evaluación neutral de nuevos medicamentos y su posicionamiento en

el SNS, sin caer en **opiniones tendenciosas** y respetando unas reglas de procedimiento que nos hemos dado a nosotros mismos y **que el Sr Erviti parece despreciar** desde un órgano oficial de comunicación del Departamento de Salud de la Comunidad Foral de Navarra.

Lamento las expresiones gratuitas y desinformadas de los autores de la carta, así como el tono irrespetuoso hacia mi persona. En ningún caso el artículo del Bit presenta “opiniones tendenciosas”. Todas las afirmaciones están rigurosamente demostradas y referenciadas. Se trata de la exposición de datos objetivos sobre los cuales los autores de la carta parecen no querer entrar a discutir.

Por lo que se refiere a “las reglas de procedimiento que nos hemos dado a nosotros mismos”, en absoluto siento desprecio sino todo lo contrario, mucho aprecio. Y es por ello, por lo mucho que las estimo, que me interesa enormemente apuntar las deficiencias con el objetivo de que el sistema mejore y se ponga realmente al servicio de los pacientes.

La evaluación de las agencias reguladoras

Comentario 4.

Los autores de la carta hacen alusión a la complejidad de los ensayos clínicos y argumentan que *“es inevitable que en alguno de esos centros el desarrollo del estudio no se ajuste a lo establecido en el protocolo. Por este motivo, las autoridades reguladoras llevan a cabo de forma sistemática inspecciones (...)”. Estos hallazgos son tenidos en cuenta en el momento de la evaluación y, dependiendo de la naturaleza, las agencias reguladoras pueden incluso invalidar los datos de aquellos centros en los que se considere que la fiabilidad de los mismos pueda verse comprometida”*.

Como se ha mencionado anteriormente, el contenido de las inspecciones de las agencias reguladoras de los ensayos clínicos sigue siendo secreto. Hay ocasiones en las que las agencias reguladoras toman decisiones como resultado de las inspecciones realizadas. Por ejemplo, hace un año aproximadamente, se retiró de la comercialización algún medicamento genérico fabricado en la India tras detectarse problemas de calidad en los ensayos fase I realizados en ese país.

Curiosamente, en el caso de los nuevos anticoagulantes orales se han detectado problemas de la misma gravedad que no se han traducido en ninguna acción por parte de las agencias reguladoras. En el artículo del profesor Seife antes mencionado, se ofrecen ciertos datos sobre las inspecciones al ensayo ARISTOTLE (apixabán). Inicialmente se hizo una inspección en un centro en China y se detectó que las historias clínicas habían sido manipuladas. Si se hubieran excluido los datos de ese centro (solo ese centro), la significación estadística obtenida para la mortalidad en el ensayo ARISTOTLE habría desaparecido. Los técnicos de la FDA (*Office of Scientific Investigation*) recomendaron retirar del ensayo a este centro y otros 23 centros chinos

igualmente sospechosos. Sin embargo, en todos los análisis se utiliza el *full data set* sin excluir a los centros fraudulentos.

Las sociedades científicas en su carta mencionan la existencia de problemas menores en los ensayos, pero lo que se pone de manifiesto en el artículo del Bit Navarra sobre los ACODs son problemas graves que distorsionan totalmente las conclusiones de los ensayos y que son ignorados por parte de las agencias reguladoras.

Comentario 5.

Además, y en relación con la validez de los datos de los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de los ACODs, en los últimos dos años se han publicado numerosos estudios con datos de la vida real en cientos de miles de pacientes de EEUU y en Europa, que no solo confirman los resultados de los citados ensayos clínicos, sino que se encuentran resultados más favorables a los ACODs frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) que los mostrados por los ensayos.

En este comentario los autores confunden conceptos básicos. La validez interna y externa de un ensayo clínico no depende de la existencia de un estudio observacional sobre el mismo medicamento. La validez dependerá del diseño del propio ensayo clínico y para ello hay que analizar el riesgo de sesgo del ensayo, los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, etc.

Es cierto que se han realizado diferentes estudios observacionales financiados por las compañías farmacéuticas que comercializan los ACODs y con autores con claros vínculos con estas compañías. El objetivo del artículo del Bit Navarra era re-evaluar los ensayos clínicos pivotaes de estos medicamentos. La evaluación de los estudios observacionales quedaba fuera del alcance del trabajo. El análisis en profundidad de estos estudios supondría extenderlos demasiado en las argumentaciones, pero quizás merezca la pena apuntar que las bases de datos con las que se realizaron los estudios contaban con múltiples deficiencias como que los diagnósticos no estaban validados, se procedió a enlazar bases de diferente origen pero con insuficiente información clínica para realizar un buen estudio, los resultados de distintos estudios son contradictorios, etc. Será necesario pues, realizar estudios observacionales en la vida real en los próximos años por investigadores o instituciones independientes.

Comentario 6.

(...) Y esto ha hecho que la muy reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 recomiende usar de forma preferente ACODs, en vez de AVK, cuando un paciente con fibrilación auricular no valvular precise anticoagulación oral (con la máxima clase de recomendación y nivel de evidencia, IA).

La Sociedad Europea de Cardiología fundamenta su decisión en un metanálisis publicado en 2014 por Ruff CT et al.⁶ En este metanálisis se incluyen los resultados de

los ensayos clínicos pivotaes con los ACODs, tal como fueron publicados originalmente en las revistas médicas. Los autores del metanálisis han pasado por alto el hecho de que en estos ensayos se ha demostrado que ha habido falsificación de datos, sesgos en el diseño para perjudicar al grupo con warfarina, etc. Ello invalida totalmente las conclusiones del metanálisis.

Hay distintas formas de evaluar el nivel de evidencia de los estudios. Los autores de la carta han elegido quizás la peor de todas, ya que por el hecho de existir un ensayo clínico sobre una cuestión determinada, se concede el máximo nivel de evidencia aunque el ensayo tenga deficiencias metodológicas graves, datos falsos, etc. Por tanto, la calificación de “nivel de evidencia IA” es muy engañosa. En los metanálisis realizados por la Colaboración Cochrane se valora el riesgo de sesgo de cada ensayo y el riesgo de sesgo global. Así mismo, se utiliza el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia. Si aplicamos estas metodologías, los ensayos clínicos con los ACODs están muy lejos de tener un buen nivel de evidencia.

Comentario 7.

(...) Sin embargo, es llamativo que se haga esta crítica desde el ámbito de la administración sanitaria española encargada de la financiación y selección de medicamentos, donde **las cuotas de transparencia** están, en términos generales, muy lejos de las que rigen la actuación de las agencias reguladoras que autorizan la comercialización de los medicamentos, incluyendo en estas últimas a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Coincido con los autores en que el grado de transparencia de la administración sanitaria y de quien colabora con ella debe ser el máximo. Por lo que a mí respecta, el Bit Navarra tiene unos procedimientos transparentes y públicos. Los miembros del comité editorial deben demostrar la ausencia total de conflictos de interés con la industria farmacéutica para formar parte del mismo. Por otra parte, el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, administración a la que pertenezco no se encarga ni tiene competencias para la decisión de financiación de los medicamentos.

Los médicos de las sociedades científicas que firman esta carta son mayoritariamente administración pública también y utilizan unas cantidades de recursos muy importantes en la prescripción de medicamentos, que se financian con el dinero de los ciudadanos de nuestro país. La misma transparencia que los firmantes de la carta exigen a los demás deberían exigírsela también a ellos mismos. En este sentido, hubiera agradecido un ejercicio de transparencia y de honradez por parte de los autores de la carta que incluyera una declaración de sus conflictos de interés.

Según se puede leer en las páginas web de las compañías que comercializan los nuevos anticoagulantes orales, las Sociedades Científicas que firman la carta contra el Bit Navarra recibieron en tan solo un año (2015) casi un millón de euros para su funcionamiento (991.256 euros). Este dinero se entregó a sus sedes centrales. Si

sumamos el dinero aportado también a las ramas autonómicas de estas sociedades, la cifra sube considerablemente.

Cuando uno se hace consciente de las cantidades ingentes de dinero que reciben las sociedades científicas de las compañías de los fármacos que están evaluando, surge la sospecha lógica y natural de si existirá algún sesgo que condicione su juicio.

Los conflictos de interés deberían explicitarse de forma transparente, pues puede influir decisivamente en el posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Aquellas personas o entidades con conflictos de interés deben inhibirse de la evaluación de los medicamentos con los que tengan algún tipo de conflicto de interés. Imaginemos que un juez recibe dinero (y mucho) de la persona encausada en el juicio. Sería un escándalo inadmisibile... La sociedad en general cada día está más sensible a estos temas afortunadamente. Sin embargo, cuando esta misma situación se traslada al mundo de la medicina, parece que “todo vale” y lo que en otros ámbitos es corrupción, en medicina es admisible... Creo que ha llegado el momento de que se redefina drásticamente el modelo de financiación de las sociedades científicas y se desligue la formación médica de los intereses de las compañías farmacéuticas.

La evaluación de los datos científicos como elemento de decisión en la selección de medicamentos

Comentario 8.

En nuestro medio, asistimos, por desgracia con demasiada frecuencia, a un proceso inverso. En lugar de evaluar el medicamento por su valor añadido, se decide a priori cuál es el techo presupuestario disponible y, en función de eso, se intenta ajustar la población diana a los condicionantes económicos.

Con este comentario los autores de la carta muestran su desconocimiento absoluto sobre el tema. Cuando el CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) de la EMA da una opinión positiva a un nuevo medicamento, antes de que la EMA lo apruebe oficialmente, el grupo Coordinador de Posicionamiento Terapéutico o GCPT (formado por representantes de la AEMPS y Comunidades Autónomas) inicia la elaboración del correspondiente Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT). Cuando este informe está completado y se define el valor añadido del medicamento, se pasa a la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos, para iniciar la negociación de precio con la compañía farmacéutica correspondiente. Es decir, el proceso real es justamente el contrario a lo que dicen los autores de la carta.

Comentario 9.

En relación con la búsqueda bibliográfica realizada en el artículo del Bit Navarra, los autores de la carta dicen que “A tenor del contenido del artículo parece legítimo

preguntarse si el método se limitó a la búsqueda o, como parece, incluyó una selección cuidadosa de aquellas referencias que apoyaban su punto de vista, ya fijado a priori”.

En el apartado de “métodos” del artículo del Bit Navarra se deja claro que el objetivo era recoger **toda** la información nueva que se había publicado sobre los ensayos pivotaes de los ACODs en fibrilación auricular. Precisamente debido a la falta de transparencia todavía existente por parte de las compañías farmacéuticas y agencias reguladoras, se han ido publicando informaciones muy relevantes anteriormente ocultas. En ocasiones estos datos han surgido tras procesos de litigación judicial. Por tanto, no es cierto que haya habido una “selección cuidadosa” de las referencias, sino que se ha considerado el universo de la información nueva publicada en relación a los ensayos pivotaes de los ACODs. Si fuera cierto que la selección de las referencias estaba sesgada, entendemos que las Sociedades Científicas habrían aportado las referencias “faltantes”, cosa que no han hecho.

El papel de los médicos en la selección de medicamentos y en la toma de decisiones

Comentario 10.

Los médicos reclamamos el papel que nunca debimos perder en el establecimiento de las políticas de precio, reembolso y selección de medicamentos.

Las políticas de precio y reembolso son competencia básica del Estado y se deciden en los Órganos correspondientes, donde participan distintos profesionales incluidos médicos. En cuanto a la selección de medicamentos, cada vez es un tema más complejo y que requiere una formación específica. Lo ideal es que participen expertos de distintas áreas del conocimiento (clínicos, metodólogos, bioestadísticos, etc.), todos ellos sin conflicto de interés alguno con las compañías que comercializan los medicamentos.

Comentario 11.

Aspiramos a que las decisiones terapéuticas estén basadas en datos científicos, en las necesidades de cada paciente individual y en la toma de conciencia de que los recursos disponibles son finitos y, en la actualidad, escasos. Sólo por esta vía podremos recuperar una política que vuelva a tener una credibilidad que en buena medida ha perdido.

A este respecto tenemos que recordar a los autores de la carta que, afortunadamente, todas sus “aspiraciones” ya se cumplen en la actualidad. El GCPT que elabora los IPTs toma sus decisiones basadas en datos científicos. Sus informes son enviados en fase de borrador a todos los agentes implicados (sociedades científicas, asociaciones de pacientes, compañías farmacéuticas, clínicos expertos, etc.) para recoger sus

sugerencias. Se trata de un procedimiento altamente participativo, transparente y eficaz.

Respecto al comentario de que es necesario “la toma de conciencia de que los recursos disponibles son finitos y, en la actualidad, escasos” estoy totalmente de acuerdo y este aspecto se aborda en la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos.

Una última reflexión

Comentario 12.

[El autor ignora que los ACODs puedan ofrecer ventaja alguna a los pacientes con FA y cuestiona incluso su aprobación por parte de las autoridades reguladoras](#)

En el artículo del Bit Navarra no se abordan las posibles ventajas o desventajas de los ACODs, simplemente porque es imposible hacerlo. Lo que se pretende es poner de manifiesto las limitaciones metodológicas y éticas que nos hacen concluir que no tenemos evidencia suficiente y de calidad mínimamente aceptable para establecer conclusiones fiables.

El hecho de que la aprobación de estos medicamentos sea cuestionable no es una conclusión mía sino que es la posición de los técnicos expertos de las agencias reguladoras que yo también suscribo.

Comentario 13.

[\(...\) Esta actitud debe calificarse sencillamente como inaceptable viniendo de un profesional que pertenece al SNS y que forma parte del Grupo de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS. Debemos recordar que este grupo ha suscrito los “Criterios y recomendaciones para el uso de los nuevos anticoagulantes orales” aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS \(...\)](#)

El documento “Criterios y recomendaciones para el uso de los nuevos anticoagulantes orales” se publicó en diciembre de 2013 y se realizó de forma previa a mi incorporación al GCPT. Quien participó activamente por parte de Navarra en la elaboración del IPT fue Antonio López Andrés, quien hoy preside el Comité Editorial del Bit Navarra. Sin embargo, tengo que decir que las conclusiones del informe son adecuadas ya que se propone el uso de los ACODs en los pacientes en los que no se consiguen niveles adecuados de anticoagulación con warfarina o acenocumarol, o en aquellos en los que estos fármacos estén contraindicados. Este posicionamiento es el más adecuado y que más beneficia a los pacientes.

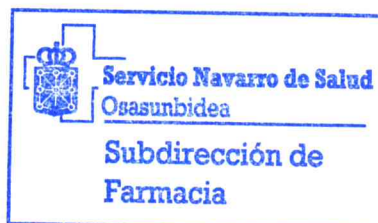
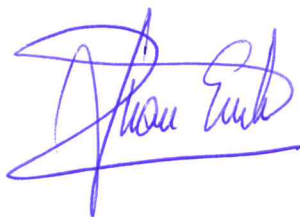
Comentario 14.

Creemos necesario informarle que las Sociedades Científicas que suscriben este documento tienen la intención de hacerlo público en los próximos días, iniciando un proceso que recabe el apoyo de otras Sociedades e instancias de la administración para que se produzcan finalmente los cambios que estimamos necesarios para que se dote a la política de financiación de medicamentos en el SNS de la transparencia que la sociedad de hoy requiere.

Agradezco sinceramente que las Sociedades Científicas que suscriben el documento tengan la intención de hacerlo público. En el Bit Navarra siempre hemos defendido la transparencia, la ausencia de conflictos de interés y el debate científico. Creo que es justo pedirles que publiquen en los mismos medios mi respuesta a su documento, en aras a la transparencia que Uds demandan. Por nuestra parte, su carta y mi réplica serán publicadas en el Bit Navarra y se les dará la máxima difusión posible.

También quisiera invitar a las Sociedades Científicas que suscriben la carta a que tomen conciencia de los graves conflictos de interés que tienen dada su connivencia y dependencia económica de la industria farmacéutica. Los evaluadores de medicamentos deben ser necesariamente independientes intelectual y financieramente de la industria farmacéutica. En este sentido, ya hay alguna Sociedad Científica como las Sociedades Vasca, Murciana y Valenciana de Medicina de Familiar y Comunitaria, que han renunciado a financiar sus congresos con dinero de la industria farmacéutica. Sin duda, nuestros pacientes y la sociedad en general necesitan un cambio radical en el modelo de financiación de las sociedades científicas, de modo que tengan realmente libertad para favorecer los intereses de los pacientes, ciudadanos y sistemas sanitarios públicos.

En Pamplona a 3 de noviembre de 2016



Dr. Juan Erviti López

Doctor en Farmacia, especialista en Farmacia Hospitalaria
Jefe de la Sección de Información, Asesoría del Medicamento e Investigación. SNS-O
Editor del Boletín de Información Terapéutica de Navarra
Ex-secretario General de la *International Society of Drug Bulletins*
Investigador de la Universidad Pública de Navarra
Miembro del *Hypertension Cochrane Group. Cochrane Collaboration*

Declaración de intereses: Juan Erviti es funcionario del Gobierno de Navarra y no recibe financiación alguna de la Industria Farmacéutica.

Bibliografía

¹ FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). The ROCKET AF Trial. September 8th, 2011 (Accedido 3 Noviembre 2016)

² Lawrence J, and Hung J. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Edoxaban NDA 206316. Statistical Considerations, ENGAGE AF Trial, available at, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM421612.pdf>

³ Seife Ch. Research Misconduct Identified by the US Food and Drug Administration. Out of Sight, Out of Mind, Out of the Peer-Reviewed Literature. JAMA Intern Med. 2015;175(4):567-577

⁴ European Commission. DG Health and Food Safety. Public Health. Medicinal Products for Human Use. Clinical trials - Regulation EU No 536/2014. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation/index_en.htm#ct4 (Accedido 3 Noviembre 2016).

⁵ Cohen D. Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. BMJ 2016;354:i5131

⁶ Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955 - 962

NOTA DEL COMITÉ EDITORIAL DEL BIT

Hemos leído con interés la carta que los presidentes de varias Sociedades Científicas han remitido a nuestro Consejero de Salud. A este respecto queremos transmitir a nuestros compañeros de las citadas Sociedades Científicas que:

Todos los artículos publicados en el Bit cuentan con la aprobación y revisión de todos sus miembros, entre los que se encuentran profesionales médicos y farmacéuticos.

En este caso, todas y cada una de las aseveraciones realizadas por el Dr. Erviti están referenciadas y el fondo de la cuestión reside en si esas referencias cuentan la verdad o no. Nosotros creemos que sí. Si estas Sociedades Científicas opinan lo contrario, deberían dirigirse a las fuentes originales y cuestionarlas si lo creen oportuno.

El Bit es uno de los Boletines pertenecientes a la ISDB (*International Society of Drug Bulletins*) que más prestigio atesora y en concreto, respecto a este número de los ACODs, ha recibido numerosas felicitaciones de profesionales de la salud de todo el mundo. Entre ellas, nos gustaría destacar las recibidas desde el *Institute for Safe Medication Practices* de Philadelphia, EEUU o del Director del *London & South East Regional Medicines Information Service* del NHS británico.

Por otro lado, desde el Bit Navarra se comunicó a los máximos responsables de la AEMPS la intención de publicar un boletín sobre este tema y se les remitió el ejemplar una vez publicado. Nos parece destacable que ninguna de las agencias reguladoras que han aprobado estos medicamentos (FDA, EMA y AEMPS) ha remitido hasta el momento crítica alguna a este artículo.

Finalmente, nos duele comprobar que algunas Sociedades Científicas, integradas por profesionales del SNS en gran medida, presentan bajos estándares de transparencia y claros conflictos de interés que pueden condicionar su juicio sobre los medicamentos. También lamentamos su actitud de desprestigiar a profesionales altamente cualificados y con una larga trayectoria en la información independiente sobre medicamentos, renunciando a fundamentar razonadamente sus planteamientos. Animamos a los responsables de estas Sociedades Científicas a reconsiderar dichas actitudes, contribuyendo a un sano debate científico que sea valioso para los pacientes y la sociedad en general.