



ETICA DE LA PRESCRIPCION

Carlos Ramos Ortiz



CONFLICTO DE INTERES

ACTUALMENTE:

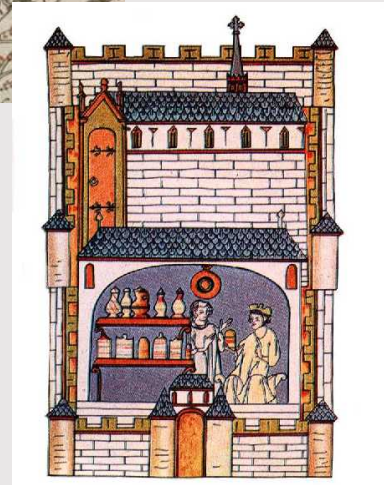
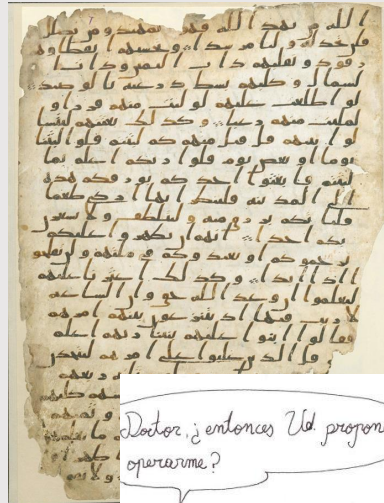
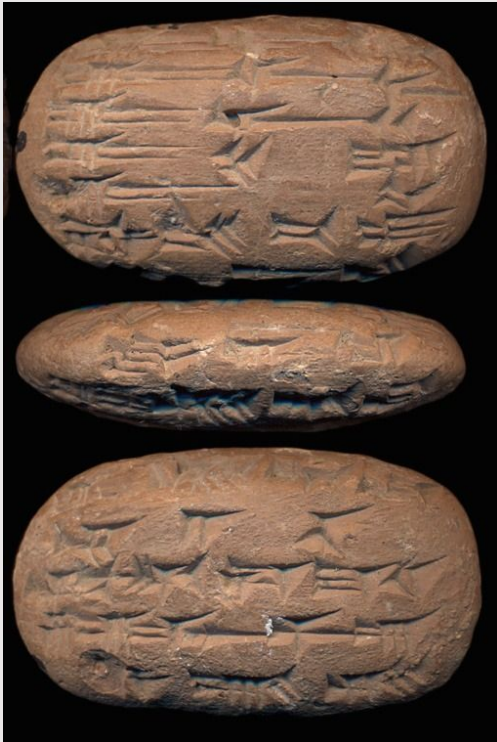
**MEDICAL SCIENTIFIC LIASION DE
DAIICHI-SANKYO**



¿QUÉ ES LA PRESCRIPCIÓN?

La prescripción es un proceso lógico deductivo, basado en una información global y objetiva acerca del problema de salud que presenta un paciente. En este proceso, a partir del conocimiento adquirido, el prescriptor escucha el relato de síntomas del paciente, efectúa un examen físico en busca de signos, realiza exámenes clínicos, si corresponden, y concluye en una orientación diagnóstica y toma una decisión terapéutica.

La prescripción debe ser considerada como un acto formal, entre el diagnóstico y la ejecución del tratamiento y no como un acto reflejo, una receta de cocina o una respuesta a las presiones comerciales o del paciente.



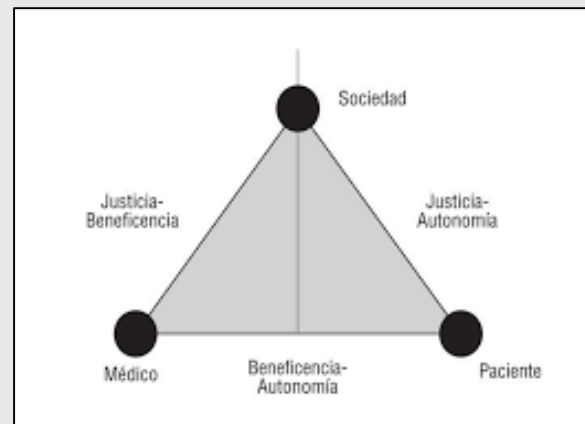
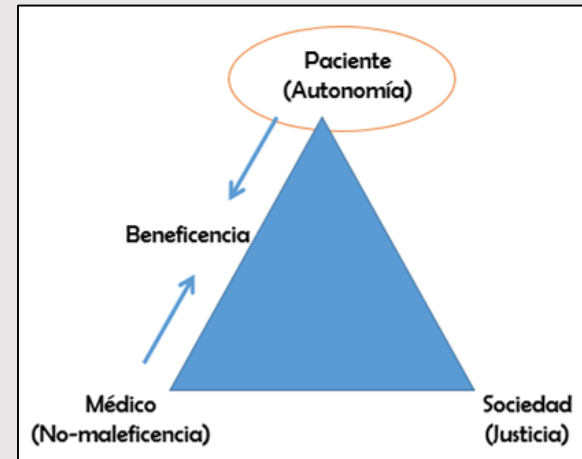
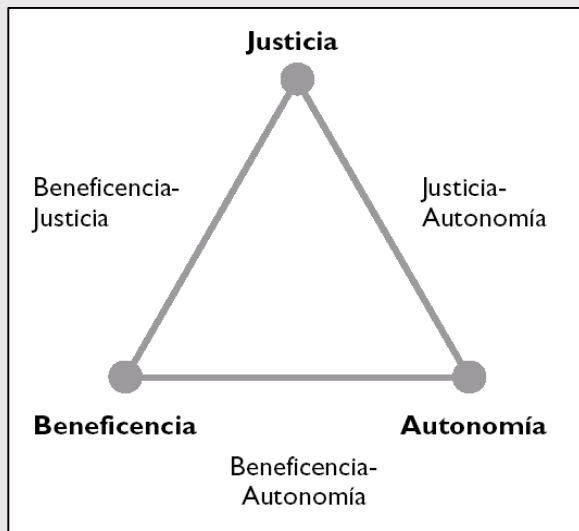


- **Beneficencia:** La obligación del médico de tener la suficiente formación para saber el tratamiento más eficaz.
- **Maleficencia:** Buscar siempre el Beneficio Clínico Neto, entendido como el equilibrio entre la eficacia y la seguridad.
- **Autonomía:** Ofrecer al paciente las alternativas más idóneas para su patología y respetar su elección.
- **Justicia:** Buscar la eficiencia (Relación coste-eficacia) sin menoscabar el interés del paciente.





¿Hay un principio que sea más importante que los demás?





INFLUENCIA EN EL PROCESO DE DECISIÓN

CONOCIMIENTO PREVIO

INDUSTRIA FARMACÉUTICA

EXPERIENCIA

ADMINISTRACIÓN

GUIAS DE PRESCRIPCIÓN

FORMACIÓN

MEDICO

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

PACIENTES

OTROS MÉDICOS





Competencia profesional

¿Me preocupo en formarme? ¿Qué fuentes utilizo?

- Reuniones científicas
- Congresos
- Sesiones Industria farmacéutica
- Guías médicas
- Sociedades científicas
- Protocolos
- Otros médicos
- Artículos científicos
- Visita médica.
- Ensayos post-comercialización
- Vida real
- Agencias evaluadoras

I JORNADA DE BIOÉTICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MÉDICOS GENERALES Y DE FAMILIA



Madrid
22 Junio 2019



EL PAÍS SOCIEDAD

EDUCACIÓN MEDIO AMBIENTE IGUALDAD SANIDAD CONSUMO ASUNTOS SOCIALES LAICISMO COMUNICACIÓN

FARMACÉUTICAS

El oncólogo español Baselga omitió el cobro de millones de dólares de farmacéuticas

El director médico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York publicó artículos científicos favorables a empresas sin informar que recibía dinero de esas firmas

Facebook Twitter LinkedIn Email

- Reuniones científicas
- Congresos
- Sesiones Industria farmacéutica
- Sociedades científicas
- Guías médicas
- Protocolos
- Otros médicos
- Artículos científicos
- Visita médica.
- Ensayos post-comercialización
- Vida real
- Agencias evaluadoras

PubMed NCBI Resources

Search: atrial fibrillation

Format: Summary - Sort by Most Recent - Per page: 20

Search results: 1 to 20 of 62932

1. Relation of Prolonged P-Wave Duration to Risk of Sudden Cardiac Death in the General Population (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study).
Maheshwari A, Nofry FL, Soliman EZ, Alraies MC, Adabag S, O'Neal WT, Alonso A, Chen LY. Am J Cardiol. 2017 Feb 9; pii: S0002-8149(17)30111-X. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.012. [Epub ahead of print] PMID: 28287962 Similar articles
2. Treatment of supraventricular tachycardia in a horse.
Whitwell OD, Tenmet-Grown BS, Coleman AE, Rapoport GS, Blas-Machado U, Maisenbacher HW. Creditae BC. Equine S. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2017 Mar 7. doi: 10.1111/vec.12591. [Epub ahead of print] PMID: 28287898 Similar articles
3. Portal vein thrombosis occurrence in a cirrhotic patient during treatment with rivaroxaban.
Ponciani FR, De Candia E, De Cristoforo R, Pongelli M. Liver Int. 2017 Mar 7. doi: 10.1111/liv.13406. [Epub ahead of print] PMID: 28287880 Similar articles
4. Serum glycosylated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation. A systematic review with meta-analysis and meta-regression.
Qi W, Zhang N, Konstantopoulos P, Letasas KP, Cheng M, Di F, Tse G, Liu T, Li G. PLoS One. 2017 Mar 7; 12(3):e0170955. doi: 10.1371/journal.pone.0170955. PMID: 28287792 Similar articles

Articles

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Enrica Ahlqvist, Petter Storm, Anwarul Karim Siddiqui, Anders Almqvist, Madsen Dethlefsen, Anette Carlsson, Petter Vikman, Rachele B. Piro, Shih-Ann Chen, Peter Almgren, Thomas Hansen, Michael P. Stern, Søren Dahlmann-Brauer, Jens Lindgjaard, Ole Melgaard, Ole Steensgaard, Ole Lademann, Kjetil Sakse, Søren Hauberg, Finn Ronnevig, Søren D. Knudsen, Andrew H. Borch-Johnsen, Ole G. Lund

Summary
Background Diabetes is presently classified into two main forms, type 1 and type 2 diabetes, but type 2 diabetes in particular is highly heterogeneous. A refined classification could provide a powerful tool to individualise treatment regimens and identify individuals with increased risk of complications at diagnosis.

Methods
We did data-driven cluster analysis (k-means and hierarchical clustering) in patients with newly diagnosed diabetes (n=8780) from the Swedish AB New Diabetes in Scania cohort. Clusters were based on six variables (glycated haemoglobin, age at diagnosis, BMI, HbA_{1c}, and homeostatic model assessment 2 estimate of β -cell function and insulin resistance), and were related to prospective data from patient records on development of complications and prescription of medication. Replication was done in three independent cohorts: the Scanian Diabetes Registry (n=1464), All New Diabetes in Uppsala (n=641), and Diabetes Registry Västra (n=1483). Cox regression and logistic regression were used to compare time to medication, time to reaching the treatment goal, and risk of diabetic complications and genetic associations.

Findings
We identified six clusters with significantly higher or lower risk of complications, genetic associations, and medication use.

Interpretation
We identified six clusters with significantly higher or lower risk of complications, genetic associations, and medication use.

Funding
Swedish Foundation, Scania Underwriting, Vasa Foundation, and SA.

Introduction
Diabetes is the fast growing threat to human health. Existing treatment strategies have been unable to stop the progressive course of the disease and prevent development of chronic diabetic complications. One explanation for these shortcomings is that diagnosis of diabetes is based on measurement of only one or two variables, such as fasting glucose or HbA_{1c}. Existing treatment guidelines are limited by the fact they respond to poor metabolic control when it has developed, but do not have means to predict which forms of diabetes were described, including nutcracker diabetes of the young and monogenic diabetes.



EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES LLEVO 26 SEMINARIOS, 10 SIMPOSIOS, 15 CONGRESOS Y 23 ARTÍCULOS PUBLICADOS

MEDICINA NUCLEAR

BAR DE EMERGENCIAS

NO SE DE DÓNDE SACAS TIEMPO PARA EL GOLF

¡DENUEVO, FURI, DENUEVO!

SCIENCE

Are Your Medications Safe?

The FDA buries evidence of fraud in medical trials. My students and I dug it up.

By CHARLES SEIFE FEB 09, 2015 • 11:16 AM



Presión de la Administración

- Optimización de recursos.
- Implantación de sistemas de vigilancia.
- Incentivación económica por ahorro de gasto en farmacia.
- Establecimiento de indicadores de gestión. Porcentaje de otros fármacos con respecto al recomendado por la administración (Criterios de eficiencia, relación coste-eficacia).
- Concepto de equivalencia terapéutica: Cambiar el medicamento prescrito por otro del mismo o distinto grupo terapéutico con un precio mas barato.

Ley de Garantías y uso Racional del Medicamento:

- Buena práctica en la prescripción de medicamentos. Debe incluir la elección del mejor tratamiento (efectividad y seguridad) al mejor coste dentro de un proceso de información y consentimiento.
- Esta buena práctica dentro de un sistema público de salud debe incorporar, además, criterios de coste/beneficio y coste de oportunidad.
- La mayor parte de las prescripciones se hacen a nivel de primaria, por lo que ponen en el punto de mira de los gestores a los médicos de familia y buscan continuamente su implicación en el control sanitario.



Principales indicadores 'cualitativos' de la prescripción

- Valor intrínseco (E, R, D/N, I) - VIE (A)/VINE (B); UTB/UTA
- Uso relativo: DHD fármaco/DHD fármaco relacionado
- **Grado de innovación terapéutica (GIT)**
- Adherencia a Guía Terapéutica APS

ATÉS de primera elección incluidas en la Guía de referencia de fármacos con receta de Andalucía

Indicador	Grupo Terapéutico	Referencia de elección
Tratamiento y prevención de el asma	AB01 - Agonista Beta2/Inhibidor de la Liberación de Histamina	Formoterol
Tratamiento de la hipertensión arterial	AD01 - Inhibidores de la ACE	Lisináplulo
Tratamiento de la diabetes tipo 2	AD02 - Inhibidores de la DPP-4	Glimepirid
Tratamiento de la hiperlipidemia	AD03 - Estatinas	Atorvastatina
Tratamiento de la osteoporosis	AD04 - Inhibidores de la RANKL	Denosumab
Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	AD05 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Parkinson	AD06 - Levodopa	Levodopa
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD07 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Corea de Huntington	AD08 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD09 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD10 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD11 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD12 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD13 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD14 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD15 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD16 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD17 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD18 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD19 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo
Tratamiento de la enfermedad de Huntington	AD20 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo

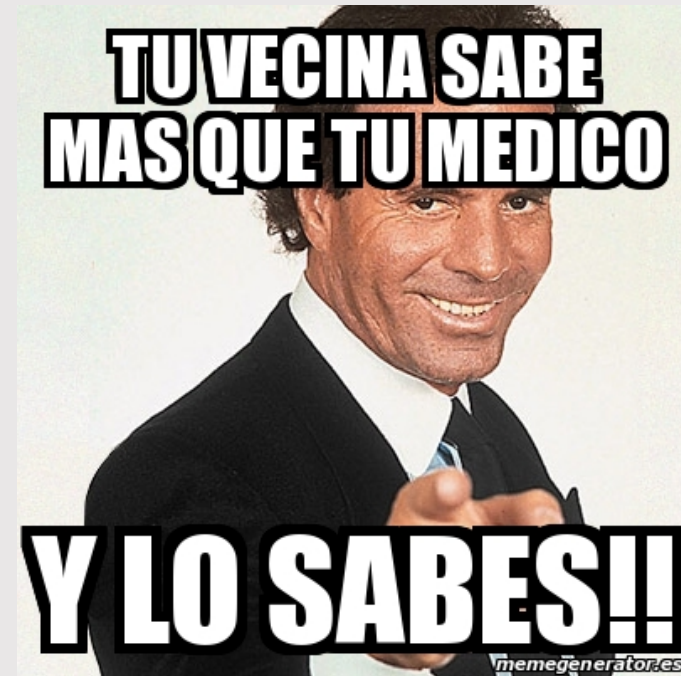
Alternativa Terapéutica Equivalente en AP.
El SAS nos quita la ansiedad

- Receta con el nombre oficial (DCI), dosis, forma farmacéutica y numero de unidades (Principio activo).
- Concepto de individualización del tratamiento farmacológico: El objetivo es conseguir los mejores resultados posibles en la respuesta terapéutica para cada paciente.



¿El paciente induce a la prescripción?

- “El médico no debe abandonar al paciente en la toma de decisiones. Ha de realizarse en el contexto de una relación clínica compartida” (Dr. Bátiz).
- Peligro de la sobreinformación del paciente (Dr. Google) que le lleva a una sobreestimación de sus conocimientos y a una presión inadecuada al médico para que le prescriba lo que el ha visto en Internet.
- Medicina del deseo: Medicina estética, deportiva no encaminada a sanar o paliar, sino a adquirir una determinada capacidad o modificación del aspecto.
- Falta de aceptación por parte de los pacientes de los cursos normales de la enfermedad.
- Petición de receta por marcas comerciales:
 - Percepción de falta de eficacia del genérico.
 - Efectos secundarios distintos por la diferencia de excipientes.
 - Cambio del formato de la presentación (la pastilla verde y pequeña, que ahora es blanca).
- La presión asistencial excesiva impide la información exhaustiva de las alternativas de tratamiento.
- Medicina defensiva.



I JORNADA DE BIOÉTICA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE MÉDICOS GENERALES Y DE
FAMILIA



Madrid
22 Junio 2019



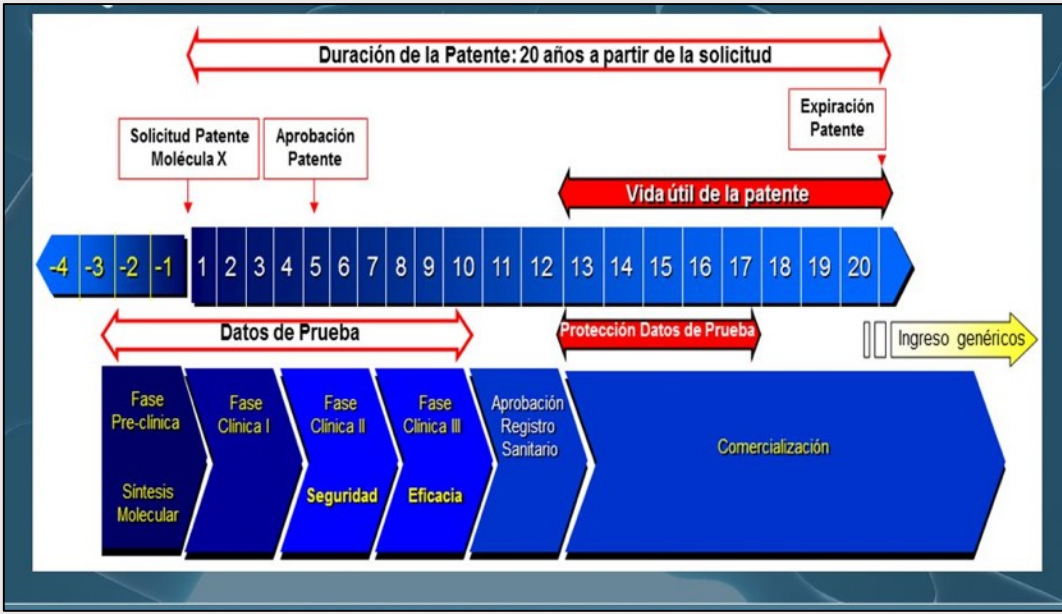
¿Qué
hacemos?



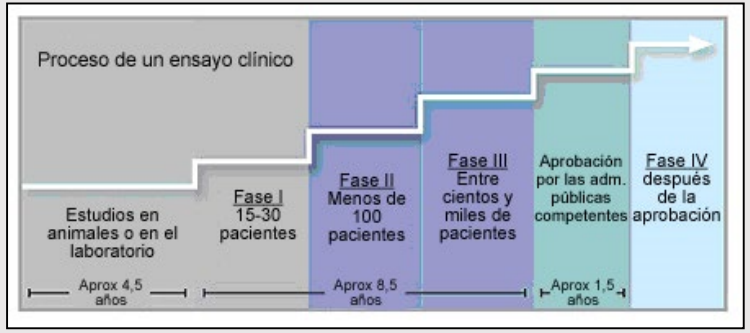
LECTURA CRITICA DE ARTICULOS



¿Cuál es el proceso de aprobación de un fármaco?



Coste medio desarrollo fármaco: 2.500 millones dólares



¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico es una evaluación separada de un medicamento en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia. Cuando se compara un medicamento experimental con un medicamento ya aprobado y utilizado en la práctica habitual permite conocer al fármaco bajo investigación cómo más beneficioso respecto al resultado en el paciente.

- Diseño del estudio**: mediante la elaboración de un protocolo, en el que se describe todo el proceso que se va a seguir.
- Aprobación del ensayo**: Autorizado por organismos oficiales, autoridades sanitarias y comités éticos, siendo analizado por un comité de investigadores, todos al ser confirmación que cumple la normativa y que es seguro y ético para el paciente.
- Reclutamiento de pacientes**: por parte del médico. Dada selección los pacientes que cumplen los criterios establecidos en el ensayo.
- Realización del estudio**: Mientras dura el estudio, los pacientes pueden en algunas ocasiones tener que acudir con mayor frecuencia a las visitas de control, o acudir para la realización de análisis y pruebas de imágenes.
- Análisis de resultados**: Una vez finalizado el estudio, los datos se analizan para su posterior comunicación a la comunidad científica.

Gracias a la realización de ensayos clínicos, actualmente se dispone de más fármacos eficaces contra el Cáncer de Mama Avanzado.

La participación en un ensayo clínico es totalmente voluntaria y eres libre de dejarlo en cualquier momento, por la razón que desees y sin dar explicaciones.

Tipos de ensayos clínicos

- Fase I**: Evalúa la seguridad y efectividad de un fármaco en humanos, así como la vía de administración y la dosis más adecuada. Se realiza en pequeños grupos de pacientes y distintos tipos de tumores.
- Fase II**: Evalúa la eficacia y seguridad del medicamento con más pacientes que en el ensayo de fase I pero con el mismo tipo de tumores.
- Fase III**: Confirma los beneficios terapéuticos y la seguridad del nuevo fármaco o combinación de fármacos en un grupo de pacientes definido y más amplio.
- Fase IV**: Se realiza una vez el fármaco está comercializado. Se busca más información sobre el fármaco en un población mucho más amplia.

En un ensayo clínico no siempre se comparan con el medicamento ya aprobado. En algunos casos se comparan con un placebo (una sustancia que no tiene efecto) o con otro medicamento. En algunos casos se comparan con un medicamento que ya está en el mercado.

Se trata de una oportunidad en la que puedes participar con un medicamento nuevo o aún no aprobado que se cree que te puede beneficiar por encima de la terapia actual.

Es una oportunidad en la que puedes participar con un medicamento nuevo o aún no aprobado que se cree que te puede beneficiar por encima de la terapia actual.

Es una oportunidad en la que puedes participar con un medicamento nuevo o aún no aprobado que se cree que te puede beneficiar por encima de la terapia actual.

Cada fase genera ensayos clínicos con objetivos diferentes y diseños adaptados para la obtención de datos.



¿Quién pone los límites?

U.S. Department of Health and Human Services
FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home > Drugs > Guidance, Compliance & Regulatory Information > Guidances (Drugs)

Newly Added Guidance Documents

Below is a sortable list of the most recently added Guidance Documents.

You can sort alphabetically by: Category/Subject Area; Guidance Title; Guidance Type (Draft or Final) and also sort by the Date the Guidance was issued.

Newly Added Guidance Documents

Guidance Documents will be retained in this section of the page for a period of three months. The most recently added appears first and they are in the order of the date they were issued.

Category	Title	Type	Date
Clinical / Antimicrobial; Animal Rule	Antirrhax: Developing Drugs for Prophylaxis of Inhalational Anthrax Guidance for Industry (PDF - 116KB)	Final Guidance	05/23/18
Clinical Pharmacology / Over-the-Counter	Maximal Usage Trials for Topical Active Ingredients Being Considered for Inclusion in an Over-The-Counter Monograph: Study Elements and Considerations (PDF - 139KB)	Draft Guidance	05/22/18
Compliance	Enforcement Policy – OTC Sunscreen Drug Products Marketed Without an Approved Application (PDF - 163KB)	Final Guidance	05/22/18
Biopharmaceutics	Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry (PDF - 361KB)	Final Guidance	05/21/18
Clinical / Medical	Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment (PDF - 89KB)	Final Guidance	05/21/18
Clinical / Medical	Establishing Effectiveness for Drugs Intended to Treat Male Hypogonadotropic Hypogonadism Attributed to Nonstructural Disorders Guidance for Industry (PDF - 66KB)	Final Guidance	05/18/18
Clinical / Antimicrobial	Cytomegalovirus in Transplantation: Developing Drugs to Treat or Prevent Disease (PDF - 457KB)	Draft Guidance	05/18/18
Clinical / Medical	Pediatric HIV Infection: Drug Development for Treatment (PDF - 64KB)	Draft Guidance	05/11/18
Compounding	Facility Definition Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (PDF - 87KB)	Final Guidance	05/10/18
Clinical Antimicrobial	Uncomplicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (PDF - 124KB)	Draft Guidance	05/09/18
International Council for Harmonisation - Safety	S3A Guidance: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies: Focus on Microsampling (PDF - 149KB)	Final Guidance	05/09/18
Procedural	Waivers, Exceptions, and Exemptions from the Requirements of Section 582 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry (PDF - 117KB)	Draft Guidance	05/08/18

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Home > Find medicine > **Human regulatory** > Research and development > Clinical trials

Clinical trials in human medicines

The **European Medicines Agency** relies on the results of **clinical trials** carried out by pharmaceutical companies to reach its opinions on the **authorisation of medicines**. Although the **authorisation of clinical trials** occurs at **Member State level**, the Agency plays a **key role in ensuring that the standards of good clinical practice (GCP) are applied across the European Economic Area (EEA) in cooperation with the Member States**. It also manages a **database of clinical trials** carried out in the **European Union**.

Clinical trials are studies that are intended to discover or verify the effects of one or more investigational medicines. The regulation of clinical trials aims to ensure that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected and the results of clinical trials are credible.

Regardless of where they are conducted, all clinical trials included in applications for marketing authorisation for human medicines in the European Economic Area must have been carried out in accordance with the requirements set out in Annex 1 of Directive 2001/83/EC⁽¹⁾. This means that:

- clinical trials conducted in the EEA have to comply with European Union (EU) clinical-trial legislation (Directive 2001/20/EC⁽²⁾);
- clinical trials conducted outside the EEA have to comply with ethical principles equivalent to those set out in the EEA, including adhering to international good clinical practice⁽³⁾ and the Declaration of Helsinki⁽⁴⁾.

In the EEA, approximately 4,000 clinical trials are authorised each year. This equals approximately 8,000 clinical-trial applications, with each trial involving two Member States on average. Approximately 61% of clinical trials are sponsored by the pharmaceutical industry and 39% by non-commercial sponsors, mainly academia.

Role of the Agency

Clinical-trial data is included in **clinical-study reports** that form a large part of the application dossiers submitted by pharmaceutical companies applying for a marketing authorisation via the Agency.

The Agency's **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)** is responsible for conducting the assessment of a human medicine for which an EU-wide marketing authorisation is sought. As part of its scientific evaluation work, the CHMP reviews the clinical-trial data included in the application.

Assessments are based on purely scientific criteria and determine whether or not the medicines concerned meet the necessary quality, safety and efficacy requirements in accordance with EU legislation, particularly Directive 2001/83/EC⁽¹⁾.

Good clinical practice

The Agency plays a central role in ensuring application of **good clinical practice (GCP)**. GCP is the international ethical and scientific quality standard for designing, recording and reporting clinical trials that involve the participation of human subjects.

The Agency works in cooperation with GCP inspectors from medicines regulatory authorities ("national competent authorities") in EEA Member States on the harmonisation and coordination of GCP-related activity at an EEA level.

The Agency does not have a role in the approval of clinical-trial applications in the EEA. The approval of clinical-trial applications is the responsibility of the national competent authorities.

EudraCT database and the EU Clinical Trials Register

The Agency is responsible for the development, maintenance and coordination of the EudraCT database. This is a database used by national competent authorities to enter clinical trial data from clinical trials sponsored by pharmaceutical companies (PMs).

Las autoridades sanitarias hacen unas guías de actuación con los márgenes y límites de los fármacos y las patologías..



¿



?

¿Cuál es el objetivo primario del ensayo clínico?

1. Comprobar la farmacodinámica y farmacocinética del fármaco.
2. Comprobar la seguridad.
3. Comprobar la eficacia.
4. Lograr la aprobación por las autoridades.
5. Conseguir el mejor precio (Negociación con las autoridades).



Adaptar los diseños para conseguir los mejores resultados posibles...

No estamos hablando de...



Sanidad retira 29 medicamentos genéricos por manipulación en sus ensayos clínicos

EUROPA PRESS 27/01/2015 - 16:52 Actualizado: 17:32 - 27/01/15 21 Comentarios

Más noticias sobre: MINISTERIO DE SANIDAD

El Ministerio de Sanidad, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha suspendido la comercialización de 29 medicamentos genéricos tras comprobarse que la empresa encargada de realizar los ensayos clínicos previos a su autorización manipuló algunas pruebas.

Entre estos fármacos hay diferentes presentaciones de **antihistamínicos** como la 'Ebastina' de Brown o la 'Desloratadina' de Combib, Teva y Pharmagenus; los **antihipertensivos** 'Valsartán/hidroclorotiazida' de Codramol o 'Irbesartán/hidroclorotiazida' de Welding; el **antidepresivo** 'Escitalopram' de Combib; o el **antidiabético** 'Repaglinida' y el 'Donezepilo' para los síntomas del Alzheimer, ambos comercializados por Mylan.

La decisión se produce a instancias de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, en sus siglas en inglés), después de que en una inspección en la empresa GVK Biosciences en Hyderabad, de la India, se encontraran pruebas del incumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas en los estudios de bioequivalencia realizados en esta compañía.

En concreto, se descubrió la manipulación de electrocardiogramas durante algunos ensayos de bioequivalencia de cientos de medicamentos genéricos que, al parecer, tuvo lugar durante un periodo de tiempo prolongado, lo que según las autoridades "leva a dudar sobre la integridad de los ensayos realizados en este centro".

Como consecuencia de ello se inició un procedimiento de arbitraje y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha revisado todos los medicamentos autorizados en los que la solicitud se basó en datos de estudios realizados por GVK Biosciences.

¿Habrà una crisis financiera en 2018?
Si tiene una cartera de valores igual o superior a 350.000 €, y quiere saber más sobre la dirección del mercado de valores, la nuestra guía "Perspectivas de los mercados".
¡Descubra más aquí!

ENLACES RELACIONADOS
Sanidad revisará el copago

EN PROFUNDIDAD
ANGEL LUIS RODRÍGUEZ
Director general de AESEG
Más noticias >

Publicidad

Inicio » Bufete Almodóvar & Jara » Industria farmacéutica » Medicina » La OMS clama contra el fraude científico que supone ocultar datos de los ensayos clínicos

La OMS clama contra el fraude científico que supone ocultar datos de los ensayos clínicos

Por Miguel Jara 29 de abril de 2015
Bufete Almodóvar & Jara Industria farmacéutica Medicina 4 Comentarios

COMUNICACIÓN Y DERECHOS EN SALUD

Es un sólo gobierno:
- Comunicación
- Empresas
- Asociaciones
- Litigios

Pide cita en el teléfono:
650 029 959
www.almodovarjara.com

Cuando tratamos sobre **ensayos clínicos** lo hacemos sobre dos aspectos de los mismos: sobre la piedra angular sobre la que gira la **ciencia** en cuanto a medicamentos y también son básicos para el **marketing de las farmacéuticas**. En las pruebas clínicas se conoce la **eficacia y seguridad** de los fármacos. Es la industria la que hace la absoluta mayoría de ensayos. Quien diseña y controla todos los parámetros de cada prueba tiene el **poder sobre los resultados**.

Hay ensayos **bien hechos** y otros cuyos resultados negativos, ya sean referidos a la eficacia del medicamento en experimentación y como a sus posibles daños a las personas, se **ocultan** deliberadamente. Pero claro, para comprobar un tratamiento hacen falta personas que "presten su cuerpo a la ciencia". Eso desde el punto de vista de muchos profesionales del ámbito experimental obliga moralmente a que los resultados, todos, se hagan públicos porque de alguna manera **son del público**. Y tiene toda la lógica.

Si se hace ciencia, se hace para **beneficiar a la humanidad**, no para cobrar los resultados de la misma bajo el barniz legal de la **confidencialidad**, como hoy ocurre. Con la excusa de que publicando todos los resultados de sus análisis se fomenta que otros laboratorios copien sus fórmulas, los laboratorios que hacen ensayos clínicos **se niegan a compartir ese conocimiento** con el resto de la comunidad científica.

El escándalo del **fraude científico que supone ocultar datos de los ensayos** y publicar sólo los que conviene para la promoción de los fármacos, esos los buenos, ha llegado a la **Organización Mundial de la Salud (OMS)**.

Ésta ha publicado una **declaración en la que pide que se divulguen los resultados de los ensayos clínicos de productos médicos**, cualquiera que sea su resultado, a fin de que las decisiones relacionadas con la seguridad y la eficacia de las **vacunas, los fármacos y los dispositivos médicos** para uso de la población estén respaldados por los mejores datos disponibles.

Nuestra intención es fomentar el intercambio de conocimientos científicos para potenciar la salud pública; avanzando así el principal objetivo de la **Investigación médica**.

Política de cookies del Blog de Miguel Jara

En cumplimiento del Real Decreto-ley 13/2012 se informa a los usuarios que este blog utiliza cookies. Por favor visite nuestra Política de privacidad para más información sobre las cookies y cómo se utilizan en este sitio.

Que nos ayude

+ en mis redes sociales

Posts Recientes

Comer fuera de casa es una fuente de exposición a plagas invisibles con los alimentos.

La "revolución vegana": Vegetarianos, veganos y flexitarianos por la reducción del consumo de carne.

Tazas como fraude lo que es el modo de un investigador a ser calificado de "antiscience".

La Justicia concede Incapacidad Absoluta a un trabajador con sensibilidad electrográfica (EFC) y fibronálgica.

Reducir a la mitad la ingesta de carne para que nuestra dieta sea saludable y sostenible.

Sígueme en Facebook

Miguel Jara 14 507 Me gusta

Me gusta esta página

Se el primero de sus amigos en indicar que le gusta.

En twitter

Tweets por @MiguelJaraBlog 0

Miguel Jara @MiguelJaraBlog

En respuesta a @EmanuelBJaraGrove

Me has enterado mal porque estoy diciendo lo mismo que tú, que Juan denuncia marketing del modo del que ha puesto la foto

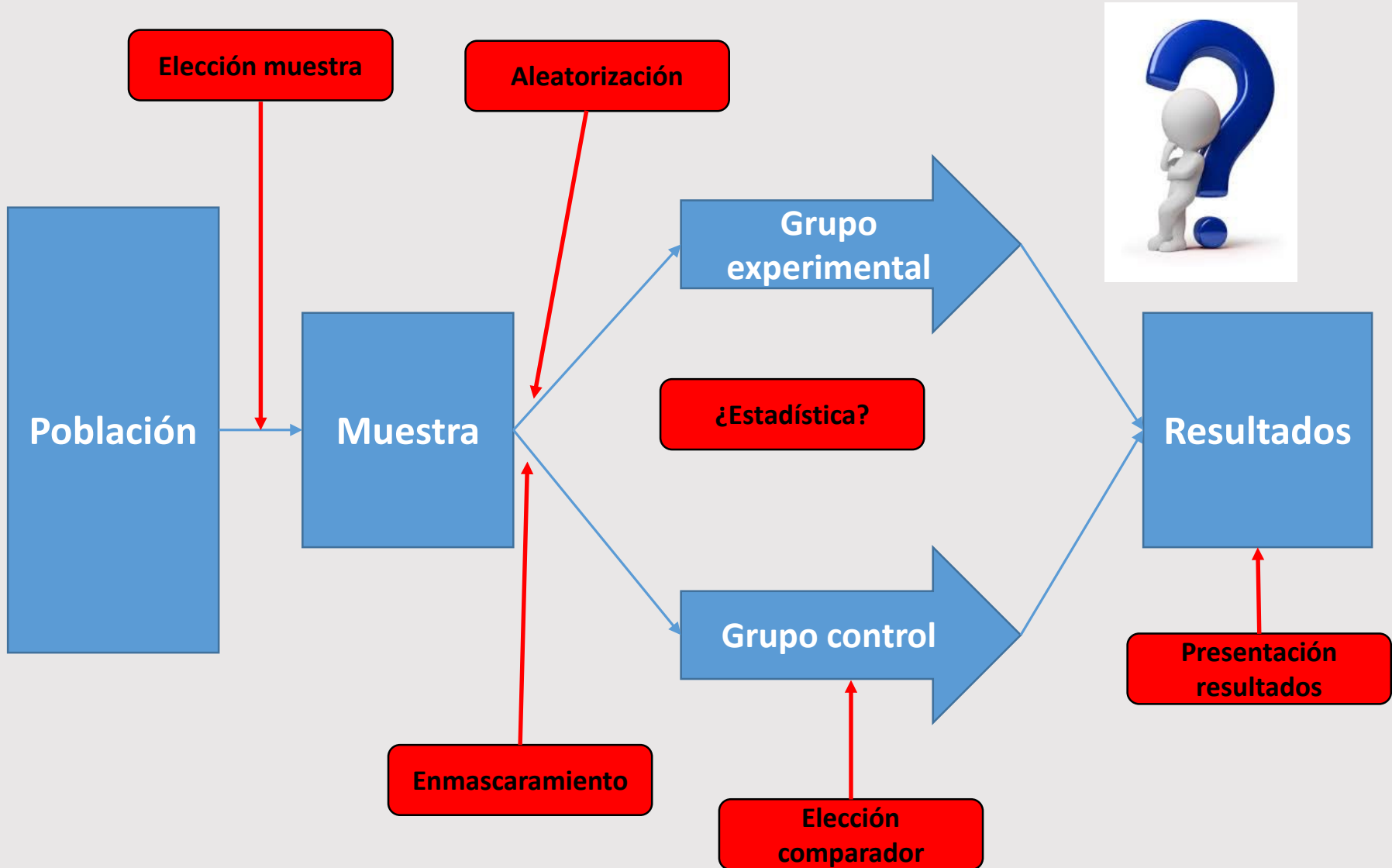
Miguel Jara @MiguelJaraBlog

es que la que @JaraGrove basa su argumento

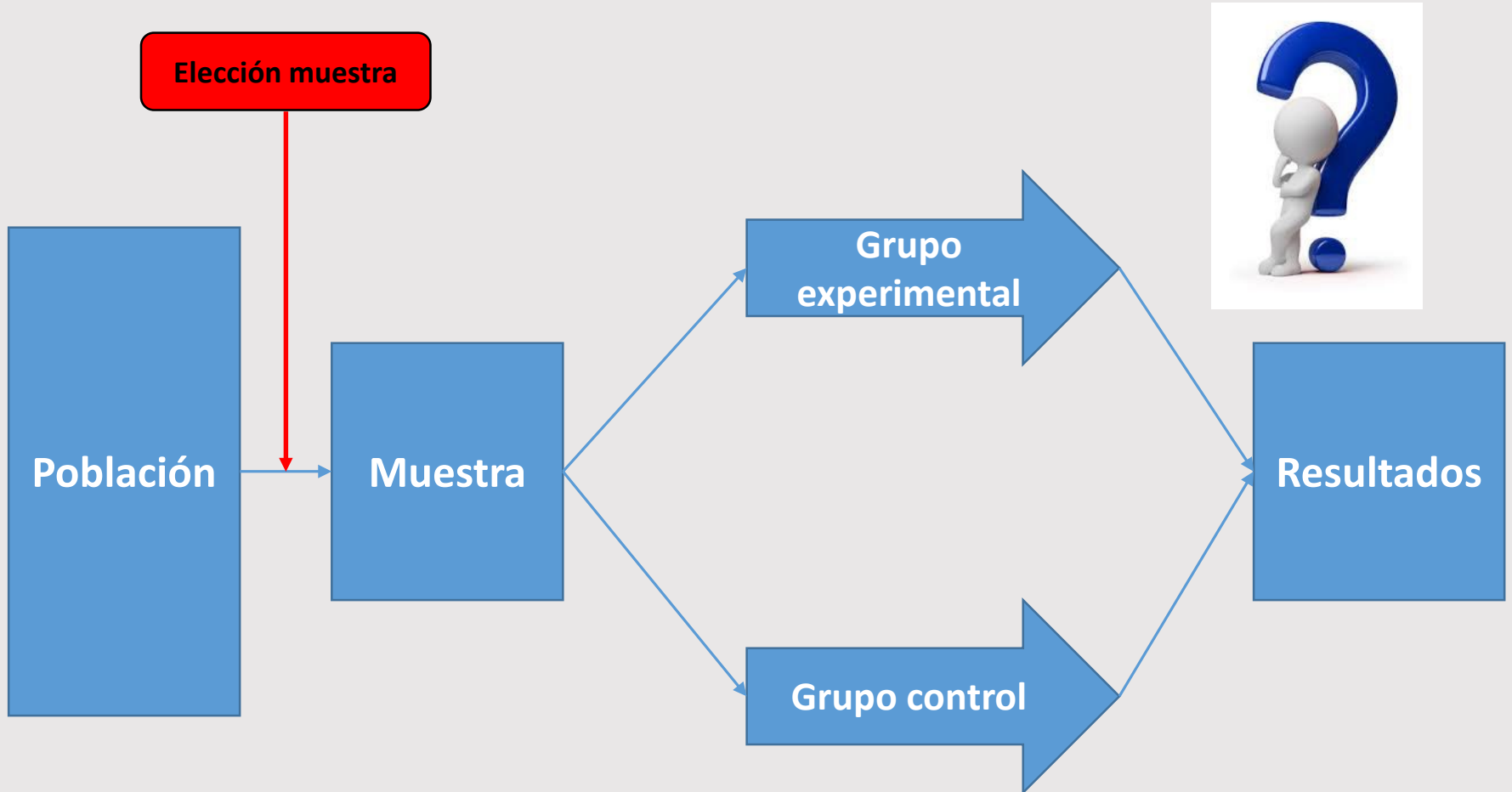
Estamos hablando de...



¿Cuál es la estructura básica de un ensayo?



¿Cuál es la estructura básica de un ensayo?



Elección de la muestra



Tabla 1	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Profármaco	Si	No	No	No
Mecanismo de acción	Inhibidor directo de la trombina.	Inhibidor reversible del Factor X en ambas vías de la coagulación (extrínseca e intrínseca).		
Volumen de Distribución (L)	50-70	50	21	107
Metabolismo	Hepático. Dabigatran etexilato (profármaco) se hidroliza a dabigatran (compuesto activo)	Hepática vía CYP3A4-dependiente y vías independientes (incluidas CYP2J2)	principalmente hepático vía CYP3A4/5 y parcialmente vía CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2 a metabolitos inactivos	Metabolismo mínimo vía CYP3A4 (< 4%)
Metabolismo Citocromo P450 (%)	Ninguno	66	15	<4
Tiempo hasta la Cmax (h)	1-2 horas (Retrasado por la comida)	2-4	1-3	1-2
Biodisponibilidad (%)	6-7	80	66	62
Transportadores	P-gp	P-gp/BCRp	P-gp	P-gp
Unión a proteínas (%)	35	>90	87	55
Vida Media	12-14 prolongado en mayores y pacientes con insuficiencia renal (>24h)	5-13	8-15	10-14
Eliminación Renal	80	66 ^a	25	50
FarmNOACinámica Lineal	Si	Hasta 15 mg día	Si	Si
Dosis	110 mg/12 horas 150 mg /12 horas	20 mg/24 horas	5 mg/12 horas	60 mg/24 horas
Ajuste de dosis		15mg/24 horas: IR moderada y grave (ACr 49-15 mL/min)	2,5 mg/12h (Al menos dos criterios): Edad ≥ 80 años Peso corporal ≤ 60 kg Creatinina ≥ 1,5 mg/dl	30mg/24horas IR moderada o grave (ACr 15-50 mL/min) Peso corporal ≤ 60 kg Uso concomitante inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol

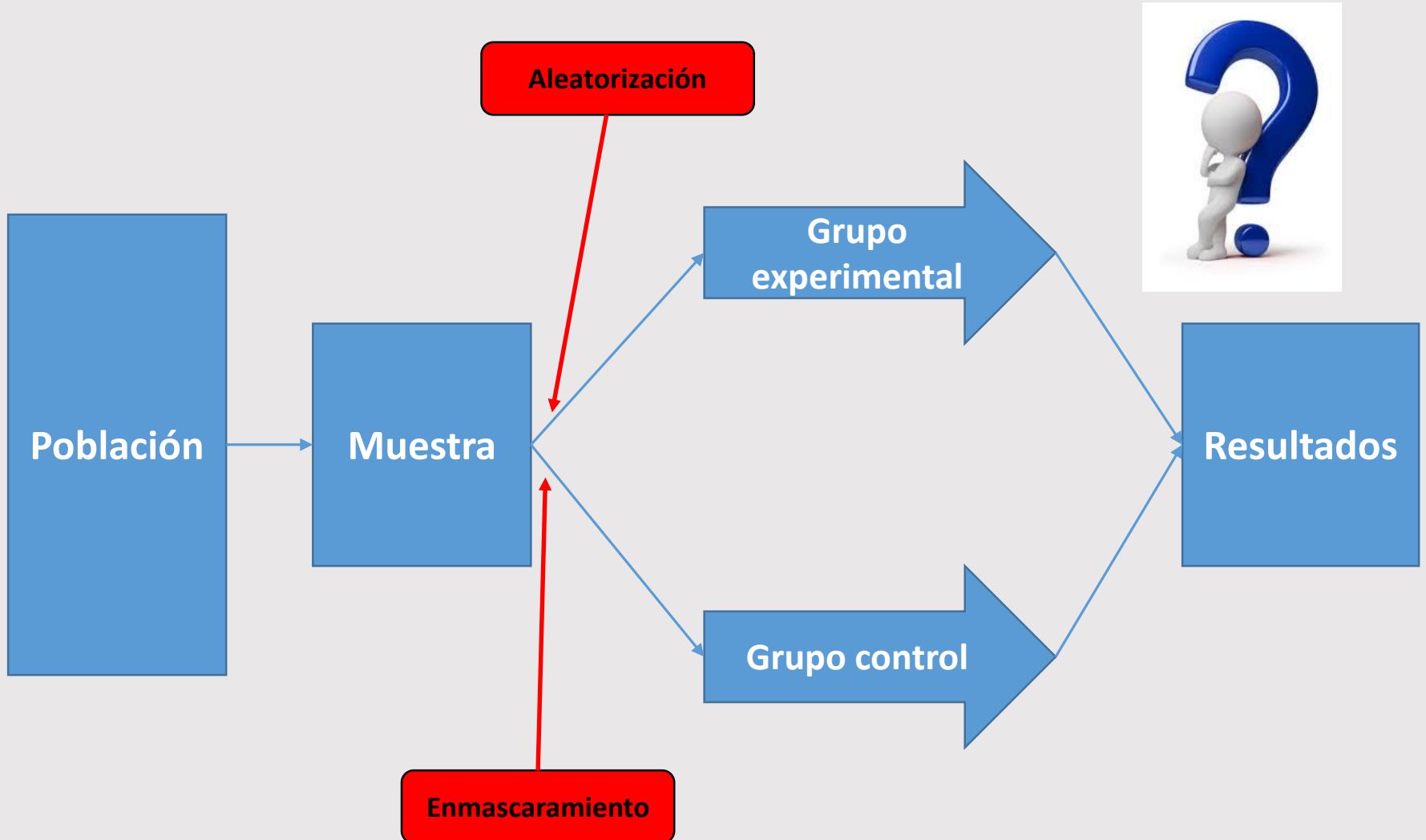
Elección de la muestra

Comparativa de los estudios pivotaes de los NOACS

Tabla 3	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48				
	Dabigatran 150 mg (n=6.076)	Dabigatran 110 mg (n=6.015)	Warfarina (n=6.022)	Rivaroxaban (n=7.131)	Warfarina (n=7.133)	Apixaban (n=9.120)	Warfarina (n=9.081)	Edoxaban 60 mg (n=7.035)				
Edad	71,5	71,4	71,6	73	73	70	70	72	72	72	12 puntos	
Edad > 75 años	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%	41%			18 puntos	
Mujer	37%	36%	37%	40%	40%	36%	35%	39%			CHADs 1,4	
Tipo de fibrilación auricular												
Persistente o Permanente	67%	68%	66%	81%	81%	85%	84%	75%			26%	25%
Paroxística												
CHADS2												
0-1												
2												
3-6	33%	33%	33%	87%	87%	30%	30%	54%			47%	47%
Ictus previo o AIT	20%	20%	20%	55%	55%	19%	18%	28%			15 puntos	
Hipertensión	79%	79%	79%	90%	91%	87%	88%	94%	94%	94%		
Infarto de miocardio previo	17%	17%	16%	17%	18%	15%	14%	11%			1 año	
Aclaramiento de creatinina												
<50 mL/min	19%	19%	19%	21%	21%	17%	17%	20%	19%	19%		
Uso previo de VKA	50%	50%	49%	62%	63%	57%	57%	59%	59%	59%		
Media de seguimiento (años)	2,0	2,0	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	2,8			TTR < 10	
Mediana TTR	NA	NA	67	NA	58	NA	66	NA				

Diferencias sustanciales en la población estudiada

¿Cuál es la estructura básica de un ensayo?



Aleatorización y enmascaramiento

Desarrollo del ensayo clínico (Clinical trial development)					
ASPECTO DEL ENSAYO (Trial issue)	RECLUTAMIENTO (Recruitment)	ASIGNACIÓN (Allocation)	EJECUCIÓN (Execution)		ANÁLISIS DE DATOS (Data Analysis)
			PACIENTE (Patient)	INVESTIGADOR (Researcher)	
TIPO DE SESGO (Type of bias)	Reclutamiento (Recruitment)	Asignación (Allocation)	Información (Information)	Medición y detección (Measure and detection)	
OCULTAMIENTO DE LA INFORMACIÓN (Unaware of information)	SELECCIÓN (Selection)		REALIZACIÓN (Performance)		
			Simple ciego (Simple blind)	Simple ciego (Simple blind)	Simple o analista ciego (Simple blind)
			Doble ciego (Double blind)		
			Triple ciego (Triple blind)		

La aleatorización y enmascaramiento previenen los sesgos

Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain

Richard L. Rauck
Wake Forest University Health Sciences, Carolina
Pain Institute Center for Clinical Research, Winston
Salem, NC, USA

Marvin Turk
Medical Director, Drug States America, Marietta,
GA, USA

Eva Reyes
Compassionate Cancer Care, Geneva, CA, USA

Teresa G. Hayes
Michael E. DeBakey VA Medical Center, Baylor
College of Medicine, Houston, TX, USA

Anthony J. Bartkowiak
Director of Clinical Research, Bear Medical
Associates, Abilene, TX, US

David Hassman
Compassionate Clinical Research, Berlin, NJ, USA

Srinivas Nalamachu
International Cancer Relief, Institute Biotech,
Park, KS, USA

Rob Derrick
Clinical Development, Protonix Inc, Bridgewater,
NJ, USA

Julian Howell
Clinical Development, Protonix Inc, Bridgewater,
NJ, USA

Address for correspondence:
Rob Derrick and Julian Howell, Protonix Group plc,
Gatwick Business Park, Gatwick, TN11 12N, UK.
Fax: +44 (0) 1888 664000;
Fax: +44 (0) 1888 664001;
rob.derrick@protonix.com;
julian.howell@protonix.com

Key words:
Breakthrough pain – cancer – fentanyl – opioids –
sublingual administration – transdermal

Abstract
Background and objectives: Breakthrough cancer pain (BTcP) represents an important clinical challenge in the care of patients with cancer. This trial evaluated the efficacy and tolerability of a sublingual formulation of the fast-onset opioid analgesic, orally disintegrating fentanyl (ODT), in the treatment of BTcP.

Methods:
This was a randomized, placebo-controlled, open-label, phase III trial, conducted in 36 centers across the USA. The study comprised a 2-week open-label titration phase, followed by a double-blind efficacy phase, during which patients received sublingual fentanyl ODT or placebo, in a double-blind manner. The primary efficacy endpoint was the sum of pain intensity difference (SPID) over 20 min with sublingual administration. Secondary efficacy endpoints included pain intensity difference (PID) and pain relief (PR) throughout the 60-min post-dose assessment period. Following efficacy evaluation, patients entered a long-term safety phase of up to 12 months. Adverse events were recorded throughout the study. Clinical trial registration: NCT00280076

Results:
A total of 537 patients entered the titration phase of whom 267 entered the primary efficacy (interim) sublingual fentanyl ODT provided significant improvements in SPID relative to placebo at 20 min (95% CI: 36.6, p = 0.0004) and 60 min post-administration (143.0 vs. 104.5, p = 0.0002). Furthermore, sublingual fentanyl ODT provided significant improvements in PID and PR compared to placebo, from 10 min post-dose (p < 0.0005 and p < 0.0001 for PID and PR, respectively). Patient acceptance was supported by a post-hoc interim analysis results significant at prespecified levels, p < 0.0414. Overall, sublingual fentanyl ODT was well-tolerated both systemically and sublingually, with 41 patients experiencing ≥ 1 study drug-related adverse event (AE). The most common AE-related events (≥ 2%), vomiting (5.2%) and somnolence (4.6%). One serious AE (fatal) was recorded during the study, which was considered possibly related to study medication. The observed pattern of AEs was consistent with that previously observed with fentanyl.

Conclusions:
Sublingual fentanyl ODT was efficacious and well-tolerated for the treatment of BTcP in opioid-tolerant patients with cancer. Sublingual fentanyl ODT provided significant improvements in pain intensity compared to placebo, from 10 min post-administration and throughout the 60-min post-dose assessment period. Sublingual fentanyl ODT was well-tolerated over 12 months of treatment.

Introduction
Breakthrough cancer pain (BTcP) is defined as a transient exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise stable persistent pain¹. BTcP affects

Study design

This study was a randomized, placebo-controlled, multi-center, multiple-dose, phase III trial, conducted at 36 centers across the USA. The study comprised an open-label titration phase; a 2-week double-blind efficacy phase; and an open-label, long-term safety phase, of up to 12 months' duration. The primary objective was to assess and compare the efficacy of sublingual fentanyl ODT with that of placebo in treating BTcP in opioid-tolerant patients with cancer. The study was approved by the institutional review board at each participating center, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Written informed consent was obtained at the first study visit (the screening visit), and patients were assessed for eligibility. Patients were instructed to administer sublingual fentanyl ODT by placing the tablet under the tongue in the deepest part of the oral cavity and allow it to dissolve, without chewing, sucking or swallowing the medication. Eligible patients then entered the 2-week, open-label titration phase, in which they received 100 µg sublingual fentanyl ODT as the initial dosage. If pain relief was insufficient 30 min after sublingual fentanyl ODT administration, rescue medication could be administered, and the sublingual fentanyl ODT dose was increased at the next BTcP episode. If a patient experienced intolerable adverse events (AEs) after the 100 µg dose, the patient was discontinued from the study. If intolerable AEs occurred after any dose >100 µg, the dose of sublingual fentanyl ODT was reduced at the next BTcP episode. In this way, the sublingual fentanyl ODT dose was titrated (up to a maximum dose of 800 µg) until patients identified a single effective and tolerable dose, defined as a single dose of sublingual fentanyl ODT that gave rise to effective pain relief for all BTcP episodes over 2 consecutive days (with a minimum of one BTcP episode on each of the 2 days). The study medication was examined at doses of 100, 200, 300, 400, 600 and 800 µg during this study.

Following successful dose titration, eligible patients entered the double-blind efficacy phase. Patients received ten doses of study medication, comprising seven doses of sublingual fentanyl ODT at the identified effective dosing strength and three doses of matching placebo. For each of ten consecutive BTcP episodes during this phase (provided episodes were separated by at least 2 h), patients received one dose of study medication, in a random order, with placebo doses being separated by at least one active treatment dose. If an episode of BTcP arose within 2 h of the previous treated episode, rescue medication was permitted as required. The randomized sequence of treatments was prepared by the sponsor for each patient; it was prespecified that treatment assignment was to be revealed only in emergencies. In order to maintain blinding, placebo tablets and their packaging were identical in appearance to the matching active treatment.

Throughout the titration and efficacy phases, consecutive doses of sublingual fentanyl ODT were separated by at least 2 h. Patients were followed up by telephone on a daily basis to monitor the use of sublingual fentanyl ODT and rescue medication, and the incidence of AEs. Patients who completed the efficacy phase were eligible for entry into the open-label long-term safety phase. During this phase, sublingual fentanyl ODT was administered as required to treat episodes of BTcP, over a period of up to 12 months. Patients were followed up in person on a monthly basis and by telephone 2 weeks after each monthly site visit.

CMRO Current Medical Research & Opinion Volume 25, Number 12 December 2009

Antes del doble ciego se han censurado al 51,5 % de los pacientes

Figure 1. Flow of participants through the study. †Patients who completed the titration phase after the interim analysis entered directly into the long-term safety phase. ITT = intend-to-treat.

Characteristic	All treated n = 131	Completed titration phase and entered double-blind efficacy phase n = 600	Withdrew during titration phase n = 47	Entered long-term safety phase n = 553
Male	100 (76.3%)	483 (80.3%)	36 (76.6%)	447 (80.8%)
Female	31 (23.7%)	117 (19.7%)	11 (23.4%)	106 (19.2%)
Mean age (SD)	62.1 (10.2)	62.1 (10.2)	62.1 (10.2)	62.1 (10.2)
Median duration of cancer (range)	12 (0-36)	12 (0-36)	12 (0-36)	12 (0-36)
Median duration of pain (range)	12 (0-36)	12 (0-36)	12 (0-36)	12 (0-36)

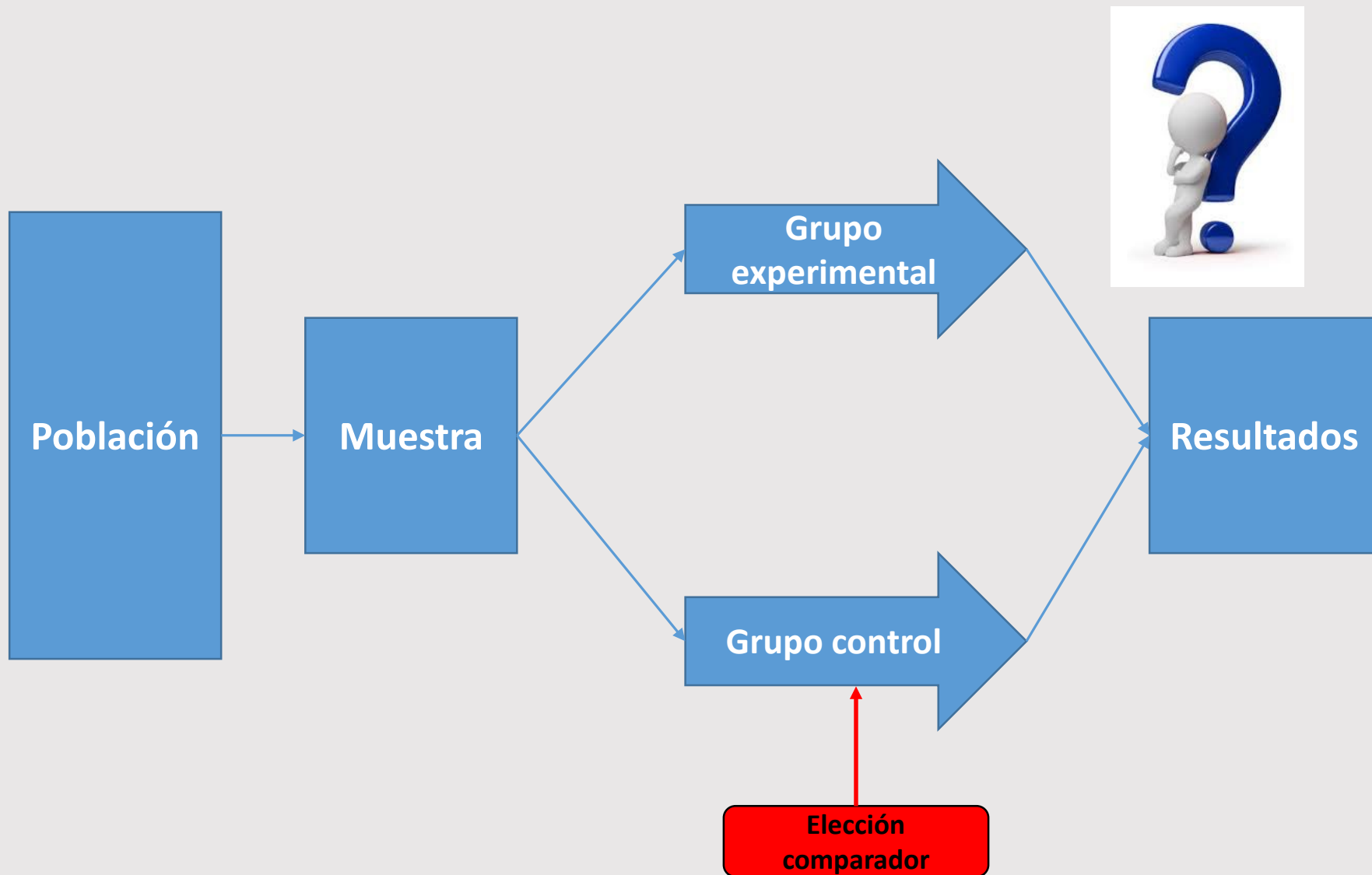
Se han retirado 20 pacientes (14,7 %) por decisión del sponsor

ODT than placebo at 10, 15, 30 and 60 min post-dose ($p \leq 0.0054$ and $p \leq 0.027$ for PID and pain relief, respectively; data not shown).

Safety and tolerability findings
Overall, patients received treatment with sublingual fentanyl ODT for a median of 51.0 days. During the titration, efficacy and long-term safety phases, the median treatment durations were 8.0 days, 6.0 days and 161.5 days, respectively. In all, 52 patients received at least 3 months of treatment, and a total of 38 015 episodes of BTcP were treated with sublingual fentanyl ODT during the long-term safety phase. The median dose used for treating episodes in this phase was 600 µg (range, 100–800 µg; mean, 550.8 µg) per episode. A median of three doses of

© 2009 Informa UK Ltd www.cromjournal.com Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl ODT

¿Cuál es la estructura básica de un ensayo?



Comparador (Fármaco control)

1. ¿El tratamiento control es realmente el Gold Standard?.
2. ¿Su dosis es la adecuada?
3. ¿Las condiciones de prescripción son las reales?
4. ¿Los parámetros de eficacia y seguridad del fármaco control del estudio son coherentes con la evidencia científica?

CMRO
0200-7995
doi:10.1155/2017/90003582018

Clinical Medical Research & Opinion, Vol. 25, No. 12, 2016, 2017-2018
Article ID 20172427000
All rights reserved. reproduction in whole or part not permitted

Original article

Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain

Richard L. Rauck
Wesley Forest University Health Sciences, Cleveland
Pain Institute Center for Clinical Research, Willoughby
Salem, OH, USA

Marvin Tark
Medical Director, Drug Studies America, Marietta,
GA, USA

Eva Reyes
Compassionate Cancer Care, Corona, CA, USA

Teresa G. Hayes
Michael E. DeBakey VA Medical Center and Baylor
College of Medicine, Houston, TX, USA

Anthony J. Barikowiak
Director of Clinical Research, Blue Medical
Associates, Atlanta, PA, US

David Hasman
Comprehensive Clinical Research, Beavert, NJ, USA

Srinivas Nalamachu
International Cancer Research Institute, Cleveland
Park, KS, USA

Rob Derrick
Julian Howell
Clinical Development, ProDerm, Inc, Bechtelsheim,
NJ, USA

Address for correspondence:
Rob Derrick and Julian Howell, ProDerm Group plc,
Gallopark Business Park, Gallopark, T21 12QA, UK.
Tel: +44 (0) 1896 664000;
Fax: +44 (0) 1896 664001;
rob.derrick@proderm.com;
julian.howell@proderm.com

Key words:
Breakthrough pain – cancer – fentanyl – opioids –
sublingual administration – transmucosal

Received 20 September 2016; accepted 9 October 2016
Online first published online 20 October 2016

© 2016 Intra UK Ltd. www.cmpgjournal.com

Background and objectives:
Breakthrough cancer pain (BTCP) represents an important clinical challenge in the care of patients with cancer. This trial evaluated the efficacy with long-term tolerability of a sublingual formulation of the fast-acting opioid fentanyl, for the treatment of BTCP in opioid-tolerant patients with cancer.

Research design and methods:
This was a comparative, placebo-controlled, multicenter, phase III trial, conducted in opioid-tolerant male and female patients (aged ≥17 years) with BTCP. The study was conducted at 36 centers across the USA. The study comprised a 42-week open-label titration phase, followed by a double-blind efficacy phase, during which patients received sublingual fentanyl orally disintegrating tablet (sublingual fentanyl ODT) or placebo, in a double-blind manner. The primary efficacy endpoint was the sum of pain intensity difference (SPID) over 30 min post-administration. Secondary efficacy endpoints included pain intensity difference (PID) and pain relief (PR) throughout the 60-min post-dose assessment period. Following efficacy evaluation, patients entered a long-term safety phase of up to 12 months. Adverse events were recorded throughout the study. (Clinical trial registration: NCT03026718)

Results:
A total of 137 patients entered the titration phase, of whom 61 were included in the primary efficacy analysis. Sublingual fentanyl ODT provided significant improvements in SPID relative to placebo at 30 min (10.0 vs. 3.6; $p=0.004$) and 60 min post-administration (14.0 vs. 11.6; $p=0.0002$). Furthermore, sublingual fentanyl ODT provided significant improvements in PID and PR compared to placebo, from 10 min post-dose ($p=0.0205$ and $p=0.049$ for PID and PR, respectively). Patient recruitment was stopped early, due to positive interim analysis results significant at prespecified level, $p<0.014$. Overall, sublingual fentanyl ODT was well-tolerated both systemically and sublingually, with 41 patients experiencing ≥1 study drug-related adverse event (AE). The most common AEs included nausea (12.2%), vomiting (5.3%) and somnolence (4.8%). One serious AE (mydriatic effect) was considered possibly related to study medication. The observed pattern of AEs was consistent with that previously observed with fentanyl.

Conclusions:
Sublingual fentanyl ODT was efficacious and well-tolerated for the treatment of BTCP in opioid-tolerant patients with cancer. Sublingual fentanyl ODT provided significant improvements in pain intensity compared to placebo, from 10-min post-administration and throughout the 60-min post-dose assessment period. Sublingual fentanyl ODT was well-tolerated over 12 months of treatment.

Introduction
Breakthrough cancer pain (BTCP) is defined as a transient exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise stable persistent pain¹. BTCP affects

Study design
This study was a randomized, placebo-controlled, multicenter, multiple-dose, phase III trial, conducted at 36 centers across the USA. The study comprised an open-label titration phase; a 2-week double-blind efficacy phase; and an open-label, long-term safety phase, of up to 12 months' duration. The primary objective was to assess and compare the efficacy of sublingual fentanyl ODT with that of placebo in treating BTCP in opioid-tolerant patients with cancer. The study was approved by the institutional review board at each participating center, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Written informed consent was obtained at the first study visit (the screening visit), and patients were assessed for eligibility. Patients were instructed to administer sublingual fentanyl ODT by placing the tablet under the tongue into the deepest part of the oral cavity and allowing it to dissolve, without chewing, sucking or swallowing the medication. Eligible patients then entered the 2-week, open-label titration phase, in which they received 100 µg sublingual fentanyl ODT as the initial dose. If pain relief was insufficient 30 min after sublingual fentanyl ODT

www.cmpgjournal.com

RIGHTS LINK

Clinical Therapeutics/Volume 36, Number 5, 2014

Letter to the Editor

To the Editor:
We have read with interest the study published by Novotna et al,¹ which was an intrapatient, randomized trial that compared a new sublingual fentanyl formulation to placebo in cancer-related breakthrough pain. Initially, there was an open-label titration phase to response, followed by a randomized phase in which patients (in a blinded manner) took either fentanyl (6 tablets) or placebo (3 tablets) for moderate to severe breakthrough pain. The investigators stated that the study was consistent with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The results demonstrated that fentanyl was better than placebo, and by response analysis, the number needed to treat ranged between 5 and 15, depending on the definition of response and on the timeframe.

We have several ethical difficulties with this trial design. In general, a comparator in a trial should be the standard of care. There are no guidelines that recommend placebo, and all guidelines recommend either immediate-release opioids or rapid-acting fentanyl. Published guidelines recommend immediate-release morphine, oxycodone, transmucosal fentanyl, or intranasal fentanyl.²⁻⁷ The open-label titration phase of the trial is an enrichment-enrollment design that highly biases the study toward response by eliminating from the study all patients who failed to respond to the open-label titration. This method violates the principle of intent-to-treat analysis. Comparison to placebo does not have clinical utility because placebo is not the standard of practice (it is below the standard of care) and largely biases the trial to be a positive drug trial. The proper comparator should involve the standard short-acting potent opioids and best practices per guidelines. It is difficult for us to understand why investigators would knowingly provide placebo and allow patients to experience pain, particularly with the large number of randomized fentanyl trials published have demonstrated benefit.⁸ This is analogous to treating Stage II breast cancer after local therapy, randomizing individuals to therapy or no therapy when present-day evidence has abundantly established therapeutic benefits for adjuvant breast cancer therapy (though placebo in breakthrough-pain trials does not have the same potential fatal outcome). It is time to change this approach to breakthrough-pain trials of analgesics. Trials of analgesics should at least be consistent with the standard of care and stay within the framework of best practices. These trials should also prospectively look at the cost efficiency and efficacy of fentanyl relative to those of immediate-release morphine and oxycodone, which have been for the most part ignored in trials of rapid-acting fentanyl.¹⁰ Studies of these agents should require measurements of adverse events potentially resulting from the rapid delivery of lipid-soluble opioid to the brain, which include addiction, falls or other accidents, and neurocognitive changes. These evaluations are essential before claims of safety can be made with regard to these agents.

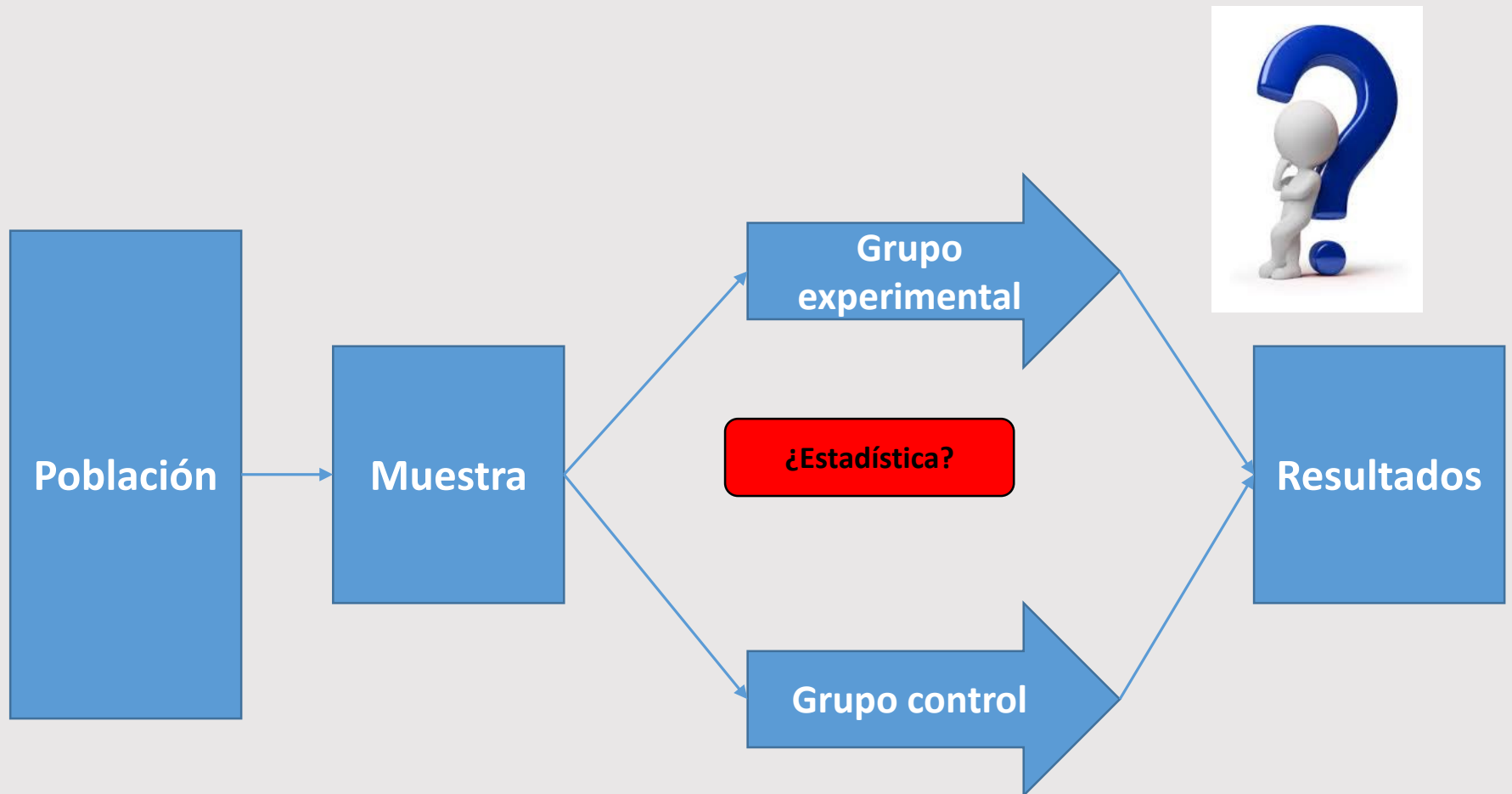
Mellar P. Davis, MD
Cleveland Clinic Lerner School of Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio; and
Palliative Medicine and Supportive Oncology Services
Division of Solid Tumor, Taussig Cancer Institute
The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Eduardo Bruera, MD
Department of Palliative Care & Rehabilitation Medicine
F.T. McGraw Chair in the Treatment of Cancer
1515 Holcombe Boulevard, Unit 1414, Houston, TX 77030

814

Volume 36 Number 5

¿Cuál es la estructura básica de un ensayo?



Estadística

¿Que significa que un estudio es estadísticamente significativo?

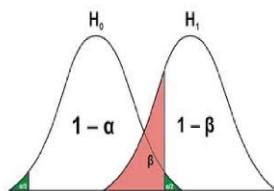
Un resultado es estadísticamente significativo cuando no es probable que haya sido debido al azar

Nivel de significación: Tomar la decisión de rechazar la hipótesis nula H_0 cuando esta es verdadera (Error α que define el valor de p y se prefija de antemano)

Valores mas usuales de α : 0,05, 0,01 y 0,001

Error α pequeño: Se corre mayor riesgo al aceptar una hipótesis nula falsa cuando es verdadera (Error β o Falso negativo)

p : Nos muestra la probabilidad de haber obtenido el



INTERVAL	PROBABILITY
101	98.5 %
201	99.5 %
301	99.9 %

Conceptos clave

Riesgo Absoluto: Se calcula como la diferencia de riesgo entre el grupo control y el riesgo del grupo del factor o tratamiento experimental. Es igual a la diferencia absoluta de riesgo cambiada de signo.

	Sin Factor	Factor
Casos	a_0	a_1
No casos	b_0	b_1
Total	n_0	n_1

$$\text{La RAR se calcula: } RAR = \frac{a_0}{n_0} - \frac{a_1}{n_1}$$

Características:

- No tiene dimensiones.
- Rango de -1 a 1
- RAR= 0 si no hay asociación.
- RAR < 0 si hay asociación positiva, la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento
- RAR > 0 si la asociación es negativa
- Si el RAR es, por ejemplo, 5%, significa que se han producido 5 eventos menos cada 100 pacientes respecto a los que se producirían si no se tratara.

¿Cómo se formulan las hipótesis?

Potencia: Probabilidad de observar en la muestra una diferencia cuando realmente existe

H_0 = Propuesta conservadora: Un tratamiento es igual al otro ($A=B$)

H_1 = Propuesta ambigua. Los dos tratamientos son diferentes pero sin especificar como ($A \neq B$)

H_0 es cierta

H_1 es cierta

Conceptos clave

Riesgo Relativo:

En *estadística y epidemiología*, el **riesgo relativo** es el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de exposición o factor de riesgo y el riesgo en el grupo de referencia (que no tiene el factor de exposición) como índice de asociación.

El mejor estudio para calcular el riesgo relativo son los estudios prospectivos como el estudio de cohortes y el ensayo clínico, donde de la población se extraen dos muestras sin enfermedad o en las que no haya sucedido el evento: una expuesta al factor de riesgo y otra sin tal exposición. De cada muestra se calcula incidencia acumulada de expuestos y se calcula su cociente.

RR= incidencia acumulada en expuestos/incidencia acumulada en no expuestos

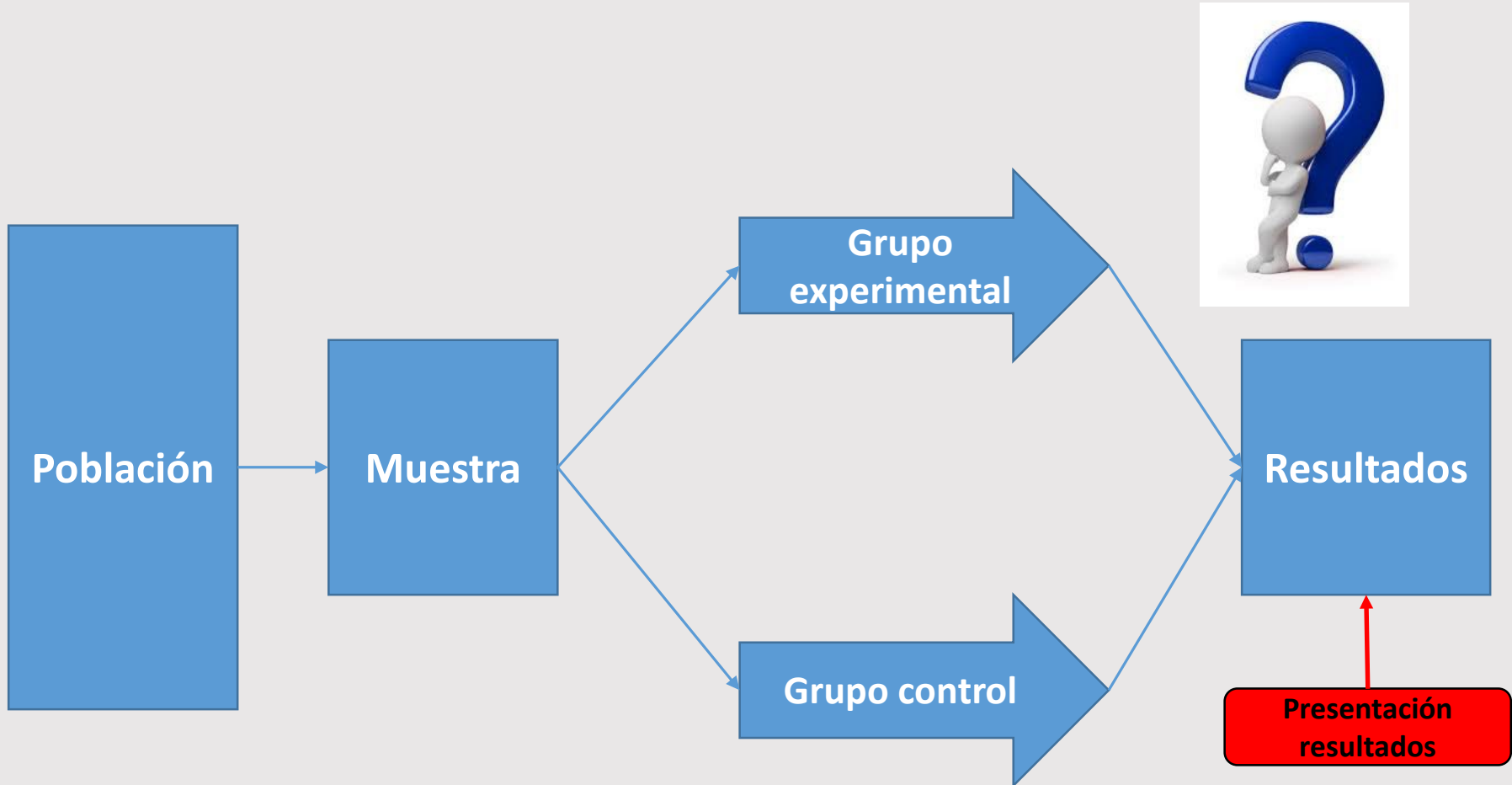
	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N

$$\text{El riesgo relativo sería } RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Características del riesgo relativo [editar]

- El riesgo relativo es una medida relativa del efecto porque indica cuánto más veces tiende a desarrollarse el evento en el grupo de sujetos expuestos al factor de exposición o factor de riesgo en relación con el grupo no expuesto.
- El riesgo relativo (RR) no tiene dimensiones. El riesgo relativo es una razón.
- El rango de su valor oscila entre 0 e infinito.
- Identifica la magnitud o fuerza de la asociación, lo que permite comparar la frecuencia con que ocurre el evento entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen.
- El RR=1 indica que no hay asociación entre la presencia del factor de riesgo y el evento.
- El RR>1 indica que existe asociación positiva, es decir, que la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor frecuencia de suceder el evento. Mientras mayor es el riesgo relativo más fuerte es la prueba de una relación causal. Sin embargo, la sola medida de un riesgo relativo alto no prueba causalidad. Para probar causalidad se requieren otros criterios como los de Bradford Hill, los Postulados de Koch, los criterios de Rothman o los de Evans, entre otros.
- El RR<1 indica que existe una asociación negativa, es decir, que no existe factor de riesgo, que lo que existe es un factor protector.
- El riesgo relativo no puede utilizarse en los estudios de casos y controles o retrospectivos ya que no es posible calcular las tasas de incidencia. En estos casos se utilizará el odds ratio.

¿Cuál es la estructura básica de un ensayo?



Presentación resultados

1. En el artículo del ensayo clínico hay obligación de presentar todos los resultados de las variables especificadas.
2. En ocasiones hay que ir al apéndice para ver el desglose completo de los resultados.
3. Los datos de la literatura presentada por los delegados son ciertos, pero no hay obligación de poner todos, por lo que la tendencia es expresar los más favorables.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunholtz, M.D., Sabine A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey J. Weitz, M.D., Jonathan Gagne, M.D., Wai-Kit Ho, M.D., Kiyohiko Hara, M.D., Yoshiko Komuro, M.D., Joshua Bhattar, Ph.D., Minggang Shi, Ph.D., Lutz T. Geng, A.B., Shih-P. Yang, B.S., Individualized Patient M.D., James J. Hankey, Ph.D., Michael Maron, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
Edoxaban is a direct oral factor Xa inhibitor with proven antithrombotic effects. The long-term efficacy and safety of edoxaban as compared with warfarin in patients with atrial fibrillation is not known.

DESIGN
We conducted a randomized, double-blind, double-dummy trial comparing two once-daily regimens of edoxaban with warfarin in 21,300 patients with moderate- to high-risk atrial fibrillation (stroke prevention), 2.8 years. The primary efficacy end point was stroke or systemic embolism. Each edoxaban regimen was tested for noninferiority to warfarin during the treatment period. The principal safety end point was major bleeding.

RESULTS
The annualized rate of the primary end point during treatment was 3.50% with warfarin (stroke prevention) in the therapeutic range, 46.4% as compared with 3.89% with high-dose edoxaban (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.63 to 0.90), 3.63% with low-dose edoxaban (hazard ratio, 1.07; 95% CI, 0.92 to 1.24), P<0.005 for noninferiority. In the intention-to-treat analysis, there was a trend favoring high-dose edoxaban versus warfarin (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.73 to 1.04, P=0.08) and an unfavorable trend with low-dose edoxaban versus warfarin (hazard ratio, 1.13; 95% CI, 0.96 to 1.34, P=0.20). The annualized rate of major bleeding was 3.43% with warfarin versus 2.79% with high-dose edoxaban (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.71 to 0.91, P=0.001) and 3.47% with low-dose edoxaban (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.65 to 1.05, P=0.001). The corresponding annualized rates of death from cardiovascular causes were 3.77% versus 2.54% (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.57 to 0.77, P<0.001), and 2.79% (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96, P=0.008), and the corresponding rates of the key secondary end point (composite of stroke, systemic embolism, or death from cardiovascular causes) were 4.47% versus 3.83% (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.78 to 0.93, P=0.001), and 4.23% (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.86 to 1.05, P=0.32).

CONCLUSIONS
Both once-daily regimens of edoxaban were noninferior to warfarin with respect to the prevention of stroke or systemic embolism and were associated with significantly lower rates of bleeding and death from cardiovascular causes. (Funded by Daiichi Sankyo Pharma Development; ENGAGE AF-TIMI 48 ClinicalTrials.gov number, NCT01329133.)

Table 2. Efficacy End Points.*

End Point	Warfarin (N=7026)	High-Dose Edoxaban (N=7025)	High-Dose Edoxaban vs Warfarin (95% CI)	P Value	Low-Dose Edoxaban (N=7244)	Low-Dose Edoxaban vs Warfarin (95% CI)	P Value			
Primary end point										
Modified intention-to-treat population (in the treatment period)	332	150	1.82	1.18	0.79 (0.63-0.99)	<0.001	253	1.61	1.07 (0.87-1.31)	0.005
Intention-to-treat population in the overall study period	337	180	296	1.57	0.87 (0.75-1.04)	0.08	383	2.04	1.13 (0.96-1.34)	0.01
Event During the 2.8-Year Treatment†										
Stroke	317	149	281	1.49	0.88 (0.75-1.03)	0.11	360	1.91	1.13 (0.97-1.31)	0.12
Hemorrhage	90	847	49	0.26	0.54 (0.38-0.77)	<0.001	30	0.16	0.31 (0.22-0.50)	<0.001
Ischemic	205	128	284	1.29	0.80 (0.65-1.00)	0.05	318	1.57	1.41 (1.24-1.61)	<0.001
Nonbleeding and nonfatal	190	103	134	0.81	0.80 (0.65-0.96)	0.04	214	1.11	1.12 (0.98-1.30)	0.26
Disabling or fatal	135	87	132	0.69	0.97 (0.76-1.23)	0.81	152	0.80	1.11 (0.89-1.40)	0.34
Fatal	88	65	80	0.42	0.92 (0.68-1.25)	0.61	79	0.48	0.84 (0.61-1.15)	0.37
Systemic embolic event	23	9	12	0.08	0.85 (0.34-1.34)	0.19	29	0.15	1.24 (0.72-2.13)	0.42
Key secondary end points										
Stroke, systemic embolic event, or death from cardiovascular causes	831	443	728	3.83	0.87 (0.78-0.96)	0.005	796	4.23	0.95 (0.88-1.03)	0.13
Major adverse cardiac event**	926	438	827	4.41	0.88 (0.81-0.97)	0.01	913	4.90	0.98 (0.90-1.08)	0.69
Stroke, systemic embolic event, or death	296	137	169	1.01	0.90 (0.82-0.98)	0.02	185	1.23	0.94 (0.86-1.02)	0.13

Supplementary Appendix 5: Figure S3

Hazard Ratio of the Primary Efficacy Outcome of Stroke or Systemic Embolism with Edoxaban versus Warfarin, in Pre-specified Subgroups, in the Intention-to-Treat Population During the Overall Study Period. The solid diamonds represent the hazard ratio and horizontal lines are the 95% confidence intervals. VKA-experienced denotes ≥60 days of treatment with a vitamin K antagonist at any time prior to enrollment. The CHADS₂ is a score predictive of stroke and is calculated by assigning one point each for a history of congestive heart failure, hypertension requiring treatment, age ≥75 years, or diabetes mellitus, and two points for prior stroke or systemic embolic event.⁷ The creatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault equation.

RESULTADOS DE EFICACIA

ICTUS HEMORRÁGICO MUERTE CARDIOVASCULAR

RRR de Lixiana® vs. warfarina

21%

p=0.03
IC 95% (0,28–0,94)

48%

p=0.03
HR: 0,79
IC 95% (0,64–0,97)

Régimen de dosis de Lixiana®: 60/30 mg

Gráfica elaborada a partir de Rost et al.¹

Trucos estadísticos:
Asimilar Hazard Ratio con Riesgo Relativo



¿Los datos de los ensayos clínicos son reales?

- Salvo fraude los datos de los ensayos clínicos son reales (no son inventados).
- Las condiciones tan específicas de estos ensayos hacen muy difícil la condición de “**reproducible**” de los mismos.
- Los ensayos clínicos patrocinados están limitados por las reglamentación de las Agencias (EMA y FDA).
- Dentro de esos límites los ensayos clínicos se “**adaptan**” para obtener el mejor resultados posible.
- El 90% de los ensayos patrocinados tienen resultados favorables.
- La literatura de presentación de resultados suele destacar siempre los más favorables.

Tenemos que conocer todos los datos de los ensayos clínicos y leerlos con espíritu crítico, (no solo los reflejados en la literatura de la industria) y ver si se adaptan a la población que tenemos en nuestra consulta.



Preguntas rápidas

1. ¿Hay una pregunta claramente definida que sustente el ensayo?.
2. ¿Se realizó la asignación de los pacientes de una forma aleatoria?.
3. ¿Se considero de forma adecuada a todos los pacientes hasta el final del estudio?.
4. ¿Se ha mantenido el diseño de doble ciego durante todo el estudio?.
5. ¿Los grupos son similares?.
6. ¿Se han tratado a los grupos de la misma forma durante todo el estudio?.
7. ¿Cómo es la magnitud del efecto?. ¿La estadística es la adecuada?.
8. ¿Son precisos los resultados? ¿Están los intervalos de confianza?.
9. ¿Se pueden aplicar los resultados en nuestro medio?.
10. ¿Se han considerado todos los resultados?.
11. ¿Están claros los conflictos de interés?





CONCLUSIONES





Información mínima necesaria antes de prescribir

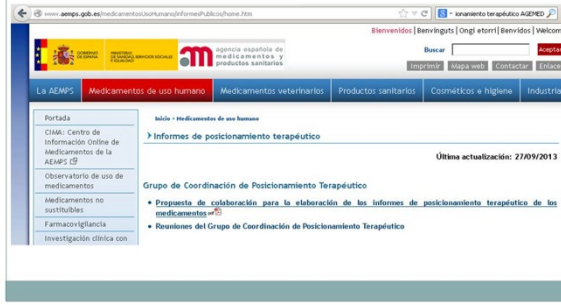
1

FICHA TECNICA:

- Indicaciones.
- Efectos Secundarios.
- Interacciones.
- Contraindicaciones.

2

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - IPT



La AEMPS | Medicamentos de uso humano | Medicamentos veterinarios | Productos sanitarios | Cosméticos e higiene | Industria

Inicio - Medicamentos de uso humano

Informes de posicionamiento terapéutico

Última actualización: 27/09/2013

Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico

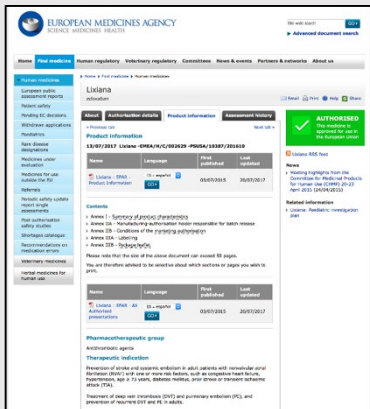
- Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos = 5
- Reuniones del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT/V4/23122013

Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

3

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Product information for Lixiana

13/09/2013 Lixiana (APRILIS) (EMA/PR/000001/2013/0001)

Authorisation status: AUTHORISED

Notes:

- Having originated from the Committee for Public Health Products (CHMP) on 13/09/2013.

Pharmaceutical group: Anticoagulant agent

Therapeutic indication: Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (VAF) who are on oral anticoagulant therapy.

4

- Reuniones científicas
- Congresos
- Sesiones Industria farmacéutica
- Guías médicas
- Sociedades científicas
- Protocolos
- Otros médicos
- Artículos científicos
- Visita médica.
- Ensayos post-comercialización
- Vida real
- Agencias evaluadoras



CONCLUSIONES

La prescripción de un medicamento es un acto de responsabilidad que compromete no solo al médico, sino a la Administración, la industria farmacéutica y a los propios pacientes.

Cuatro objetivos:

1. Máxima efectividad.
2. Mínimos riesgos.
3. Respeto a la elección del paciente.
4. Menor coste.

Realidad en la consulta:

1. Pacientes pluripatológicos.
2. Polimedicación y manejo de interacciones.
3. Presión asistencial.
4. Gestión de costes.

La Prescripción Ética consiste en un proceso de toma de decisión compartida entre el profesional y el paciente en el que se recomienda de forma individualizada el tratamiento idóneo para su patología en el espacio y en el tiempo, respetando su autonomía y buscando la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

