

The Sociology of Medical Evaluation: Case Studies

Sociología de la evaluación médica: estudio de casos

Juan Javier Sánchez Carrión

Key words

Adoption of Innovations • Clinical Trials
• Models of Evaluation
• Sociology of Science

Palabras clave

Adopción de innovaciones • Ensayos clínicos • Modelos de evaluación • Sociología de la ciencia

Abstract

In a previous paper we explained the socio-economic context in which clinical trials are implemented and evaluated, and in which their results are published, whilst showing some of their methodological limitations. In this study, after showing two different models of evaluation (methodological and cognitive), we analyse the controversial evaluation of three drugs: two of them having been evaluated by clinical trial and the third one not, in spite of the willingness of the drug manufacturer to undertake this type of evaluation. As a result of this research, further findings were made with regard to the considerable influence that the socio-economic component of clinical trial evaluation has, as opposed to that of the technical, on deciding whether a new drug should or should not pass the evaluation, even though it is the technical/scientific component that is supposed to prevail. From a methodological perspective, this conclusion leads to question the methodological model of evaluation, and to think, however tentatively, of an alternative, namely, the cognitive model of evaluation.

Resumen

En un artículo anterior mostrábamos el contexto socio-económico en el que se realizan, evalúan y publican los ensayos clínicos, al tiempo que exponíamos algunas de sus limitaciones metodológicas. En este, después de mostrar dos modelos posibles de evaluación (metodológico y cognitivo), analizamos la conflictiva evaluación de tres medicamentos: dos que fueron sometidos a la prueba de un ensayo clínico y otro que no, a pesar del deseo del laboratorio de que así fuera. Como resultado de nuestra investigación comprobamos que en la decisión de aprobar o rechazar los medicamentos estudiados tuvo una gran influencia lo que suele llamarse el componente socio-económico de la evaluación, frente al tecnológico, que es el que se supone que ha de primar a la hora de tomar una decisión. Este resultado nos lleva a cuestionar el modelo metodológico de evaluación y a pensar tentativamente en otro alternativo: el modelo cognitivo de evaluación.

INTRODUCTION

In a previous paper (Sánchez Carrión, 2012a), the socio-economic context in which clinical trials are conducted was explained. This covered details of the applicable legislation; the nature of medical research (including the ac-

tion of both the pharmaceutical industry and academic researchers); the characteristics of the monitors (whether they are evaluation agencies or experts); the publication of the results of the trials; the role of patients; and the methodological problems raised by the application of this statistical tool to drug eva-

Juan Javier Sánchez Carrión: Universitat Complutense de Madrid | jjsc@cps.ucm.es

luation. The analysis of all of these elements in the referred paper resulted in a relevant conclusion, namely, that the pharmaceutical industry exerts an enormous influence over everything to do with clinical trials, to the extent of even imposing stringent conditions, due to the asymmetric relationship between the industry and the other actors involved in the evaluation of medicines. Another conclusion reached was that clinical trials are subject to multiple methodological problems that are difficult, if not impossible, to resolve. In short, the paper was intended to help understand this methodology in all its meta-methodological complexity.

The starting point for the investigation, which resulted in the paper referred to above and in this work, was the finding of the pivotal role that clinical trials have played in the evaluation of medicines. This has been true ever since certain problems were encountered with drugs —the most relevant case being that of Thalidomide. Consequently, their role has become consolidated not only as a method for evaluating drugs, but also as a reference point to legitimise medical knowledge as a whole. In parallel with their use as a method of evaluation, clinical trials have been criticised by various authors, both as a result of the methodological problems that arise in their implementation, and also, shall we say, of their misuse. Sociologists such as Abraham and his collaborators have generated an extensive bibliography concerning clinical trials, questioning the benefits attributed to them based on the problems emerging from their implementation, largely due to the unequal weight of the pharmaceutical industry in all phases of the process (Abraham, 1993, 1995, 2002, 2008, 2009; Abraham and Davis, 2009; Abraham and Lewis, 1998, 1999; Davis and Abraham, 2009, 2010). Other authors have contributed research into methodological problems (measurement, sampling, data analysis...) of clinical trials (BioSocieties, 2007; British Medical Journal, 1994; Cameron, 2006; Carroll et al., 1999; Gotay, 2006;

Holmberg et al., 1999; Jadad, 1998; Jüni et al., 2001; Surman et al., 2010; Westen, 2005; Wright et al., 2006; Zimmerman et al., 2002). The literature also contains numerous cases of medicines which, once approved after passing a clinical trial and subsequently being introduced into the market for a period of time, were finally withdrawn due to their adverse effects. Around 20% have been either withdrawn or bear a black box warning in the last 25 years following their approval (Barbehenn et al., 2000b; Hama, 2003; Horton, 2001; Lasser et al., 2002; Public Citizen 2000a, 2000b, 2000c; Willman, 2000a, 2000b, 2000c, 2000d).

The examples from the literature cited above show the different nature of the problems which the validity of the results obtained in clinical trials are conditional upon, to a greater or lesser extent depending on the case in point. This literature, combined with the authors' methodological training and understanding of the therapies and drugs rejected for failing to obtain successful results in a clinical trial, or even as a result of the Administration having denied the request by the sponsors of the product to be subjected to this type of evaluation, led us to the belief that it would be interesting to conduct our own study to contribute to the debate:

- a) by initially carrying a study of the socio-economic context in which clinical trials are conducted and the potential methodological problems that affect them (Sánchez Carrión, 2012a); and
- b) by contrasting the results obtained in the first phase with the study of three specific cases of drug evaluation: two drugs which were approved after having passed a clinical trial, and one that failed to do so.

It is precisely the second part of the research outlined above that is the focus of this paper. First, two possible models of evaluation (methodological and cognitive) are

shown, followed by a description of the results and conclusions.

EVALUATION MODELS

Two major interpretive models are used with respect to drug evaluation; the first has been labelled the *methodological model* and the second, the *cognitive model*.

Methodological Evaluation model

Within the first model to be considered, the evaluation process is perceived as being exclusively a methodological (technical) problem, which technical experts solve by conducting a clinical trial (the ideal technique). This involves the application to the health field of the idea that the scientific method singles out this kind of (scientific) knowledge from other types of (non-scientific) knowledge. Under this method, only the knowledge that derives from the application of the scientific method deserves to be qualified as scientific. With this approach, the only limitation to the evaluation conducted by this means is i) the potentially (bad) intervention of the monitors, who may impose their own criteria (misuse) in line with their own interests (from this point of view, it then becomes a *deontological* problem), and/or ii) the defective implementation of their own method of evaluation, due to unintentional technical errors committed during the carrying out of the clinical study (a *technical* problem).

Abundant literature (including our first paper) shows that, when conducting clinical trials, technical problems arise (including, but not restricted to, design, sample, implementation, analysis of the data, dissemination) which may lead to erroneous conclusions about the beneficial effects of an innovation (see Altman, 2002; British Medical Journal, 1994; Clarke, 2003; Foss, 1999; Mills, 1993). There are also numerous references in the literature to interference in clinical trials thanks to pressure from the large pharma-

ceutical laboratories, which affects those participating in the clinical trials (experts and evaluation agencies) as well as other participants, such as those involved in the dissemination of the results (Abraham, 1995, 2002, 2009; Abraham and Lewis, 1998, 1999; Angell, 2000; Bodenheimer, 2000; Cauchon, 2000; Djulbegovic et al, 2000; Garattini and Bertele, 2001; Montaner, 2001; Ramsay, 2001; The Lancet, 2001; Warde, 2001; Wilms-hurt, 2000).

However, at least theoretically, provided that none of the negative effects identified (deontological and technological) occur, it can be assumed that the method (the *methodological evaluation model*) is in itself capable of discerning between that which is good, and that which is bad—in other words, it is capable of discovering the Truth, without considering the nature of the object (knowledge) studied, nor the pertinence of the assumptions on which the method is based¹. Logically it is accepted that deviations of a technological and deontological natures may take place, and for this reason the necessary monitoring measures are put in place to ensure that these deviations are nothing more than the exceptions that prove the good rule. This, therefore, is the model used in the evaluation of drugs; a model that uses the clinical trial as the most suitable evaluation method.

¹ We would say that medical research comes from the more orthodox assumptions of logical positivism, as formulated at the beginning of the last century by the Vienna Circle. For the purposes of the argument maintained in this paper, it could be said that this approach considers the existence of a real object in the case of medicine (we talk of the *reality of an object* called illness) and of a neutral method (the *neutrality of the method* of the clinical trial), which by its very nature, is capable of knowing it without altering it by the very act of investigating it. To supplement both cases, the true reproduction of the object being investigated is assumed to ensure the validity of the knowledge obtained (for an overview of the different concepts on science, see Iranzo and White, 1999).

Cognitive Evaluation Model

The second major interpretive model for the evaluation of innovation considers the complex nature of the methodology of evaluation, given that no model of evaluation exists that is independent from a particular concept of what is evaluated (in this case, illness is perceived as a problem), and what are understood to be its solutions. Put into more technical language, according to this model, the definition of the research object is linked to the method being used to study it.

As well as being related to the research object's definition, in the *cognitive evaluation model* it is assumed that the method—now known as a cognitive tool—certainly has a methodological dimension (the sum of the technical plus the deontological components), but it is not just this. Similarly to icebergs, all cognitive tools are made up of two constituent parts: one visible component, which is traditionally identified with the method itself in its entirety (made up of the samples, statistical and measurement procedures...); and the other one, a hidden component, which includes all the heuristic and social and political assumptions on which the technical—visible—part is based, and which, if not met, would render it inapplicable. We believe that it is questionable to claim to use the method as an evaluation standard without reflecting on the assumptions on which it is based, their relevance, and the nature of that which is being evaluated, as is intended by the *methodological evaluation model*².

The *methodological model* is the one used to justify the relevance of medical evaluations. As it is supposedly devoid of evaluative connotations—the evaluation is technical (aseptic) and so are the technical

experts who use it—the results are accepted as being definitive (true). As stated when discussing the *methodological model*, this involves applying the assumptions of a positivist concept of science, in its most radical version, to the evaluation of medical innovation. The *cognitive model* is what could be introduced as an alternative, after showing the problems that arise when trying to apply the first method to the evaluation of new drugs and the difficulties to overcome such problems³.

OBJECTIVE AND THE RESEARCH METHODOLOGY

Objective

It is assumed that the study of specific drug evaluations by official evaluation agencies (in particular the FDA, which offers the broadest information about its work) and the analyses of the scientific literature concerning evaluations, as well as the study of the socio-economic context in which they occur, would permit a better understanding of the use of clinical trials in drug investigation in particular, and medical investigation, in general. It would also shed light on how the results, as is conventionally assumed, can sufficiently justify the validity of medical innovations. This is due to the deontological problems (derived from the importance of the

² In Sánchez Carrión, 2012b, a detailed explanation of the cognitive model and the consequences arising from their application to surveys can be found.

³ In the cognitive model, a cognitive constructivist view of knowledge is assumed, whereby, unlike positivist assumptions, neither the object of knowledge is real nor is the method used neutral. Hence the validation of knowledge can hardly arise from its ability to reproduce something that did not exist before (independent from the fact) being investigated, but such validation depends on the pragmatic value of the knowledge being developed: ultimately, because there is a consensus in the scientific community about the fact that a particular piece of knowledge “works” (see a summary of the different post-positivist concepts of science, in which the social is included as a constituent part of the production of scientific knowledge, in Iranzo et al, 1995; Iranzo and Blanco, 1999; and concerning the constructivist perspective applied to medicine in Conrad and Barker, 2010).

socio-economic evaluation of drugs) and to the technical problems, arising from the conduct of clinical trials. The cases analysed in this investigation would be a good example of the above. It could be the case that the ability that the *methodological* model of drug evaluation is assumed to have (theoretically)—that which is behind the carrying out of clinical trials—in order to control the problems that appear in research in fact has in it an important component of wishful thinking which, in practice, is rather difficult to justify.

In summary, we can set the above objective by saying that this research was intended to see if the appeal to the use of a clinical trial, as is done in practice when attempting to justify the positive evaluation of a drug from the perspective of the *methodological model*, is sufficient to justify the acceptance or rejection of new medical innovations, given the important (inevitable?) presence in the evaluations of deontological problems (derived from the socio-economic context in which the clinical trials operate) and technical problems (inherent in the clinical trial methodology, regardless of the context in which they are carried out). Our starting point or hypothesis is that it is not sufficient.

Research Methodology

In order to carry out this investigation a comparative methodology was used, by studying various cases concerning new medical innovations (drugs) which had different outcomes in their attempts to be positively evaluated. Specifically three cases were analysed. Two of them, Lotronex and Iressa, were evaluated successfully, despite attracting a lot of criticism due to the way in which the evaluation was being conducted. Another drug, Bio-Bac, whose attempt at being evaluated by the laboratory that produced it proved no less controversial than in the previous cases, was finally rejected by the Administration. The above examples will serve to illustrate the different problems arising during the evaluation

process and, as a result, to explore the relevance of the *methodological model* (the sum of technology plus deontology) that is being studied in this paper.

The cases under study are not meant to be a statistical sample of the population of new drugs - something hardly relevant given the complex nature of the kind of intensive analysis undertaken here. Nor are they intended to enable relevant socio-economic and statistically significant conclusions to be drawn. Rather, they have been selected for their relevance at the time when they occurred, and for the availability of information in connection with those cases. However, given the intrinsic nature of the problems resulting from the evaluation of drugs by way of clinical trials, which were discussed in our previous work (Sánchez Carrión, 2012a), it is our understanding that, if different cases had been analysed, they would not have brought about different conclusions from those obtained in the cases studied here - least of all contradictory ones. The differences would be rather in terms of degree, and would not really affect the essence of the results that were obtained by the analysis of the three drugs in our study.

The information concerning the cases evaluated by the FDA (Lotronex and Iressa) was obtained from the FDA via their webpage and from documents published by that institution and by different authors who studied the cases. In the case not assessed by clinical trial (Bio-Bac), besides using bibliographic sources, a content analysis was conducted of all the news reports that appeared in *ABC*, *El País*, *El Mundo* and *La Vanguardia* from October 2002 until October 2004, together with appearances on radio and TV programmes by various parties (patients, doctors, Administration, lawyer in charge of the manufacturer's defence...). These included an interview with the then Health and Consumer Affairs Minister, Ana Pastor, as well as with the then director of the Spanish Drug Agency, Fernando García Alonso. In addition,

interviews were held with the manufacturer, consumers and prescribing doctors. The only source still to be used is a consumer survey, as the database of customer addresses is in the hands of the courts, and was seized in the police and judicial proceedings from October 2002⁴.

In none of the three cases studied during this investigation have we expressed our views on the beneficial/harmful effects of the drugs evaluated (the internal dimension of the objects being studied), as they are outside the scope of our knowledge.

RESULTS

Case 1: Lotronex and Iressa

The results of the clinical trials of both drugs are offered, together with the criticisms they received. In the end it will be possible to see that an almost definitive argument for their approval came from patients' influence, something supposedly alien to the scientific method.

Lotronex

Lotronex is a drug designed to treat irritable bowel syndrome (hereafter IBS), which presents as abdominal pain, constipation and diarrhoea and compels sufferers to frequent visits to the bathroom. The syndrome does not have fatal consequences, nor does it involve going into hospital or having surgery (FDA, 2002a).

The use of this drug is reserved for women, who constitute the majority of cases with a ratio of three to one with men. Similarly to the rest of the medicines that exist to treat IBS, Lotronex acts on the symptoms associated with the syndrome. Although its way of

working is not "completely known", Lotronex slows down bowel movements and "can" provide relief, as it addresses the underlying neurological activity associated with the disease (FDA, 2000a)⁵. Medication is indicated when the symptom presented is diarrhoea, but not in those cases where the presented symptom is constipation.

At the time of approval there were 5 medicines designed to counter the effects of IBS, 3 of which had been available for a long time: Loperamide (approved in 1976), Amitriptyline (approved in 1961) and Dicyclomine (approved in 1950). Of all the medicines used against IBS, only Lotronex was associated with known cases of ischaemic colitis (inflammation of the colon due to lack of blood flow), which is one of the serious illnesses that can occur due to its use (FDA, 2000b)⁶. According to doctors, none of the medicines used in the treatment of IBS is effective for all of the symptoms (abdominal pain, diarrhoea, and constipation), but only Lotronex has data associated with problems of ischaemic colitis (see below) (FDA, 2000b).

For the evaluation, two phase III clinical trials were conducted: studies 3001 and 3002⁷. In both cases they were randomised,

⁵ The alternatives to treatment with Lotronex, a drug included in the group known as 5-HT₃ antagonists, are diet, and antispasmodics and antidiarrhoeals.

⁶ Ischaemic colitis is an inflammation of the colon produced by lack of blood flow. This illness may require intestinal surgery, including a colectomy, and may even result in death.

⁷ Clinical Trials may have four Phases. Phase I clinical trials are carried out on a group of healthy volunteers, the purpose being to see if the substance of the trial has any toxic effects. Phase II trials are aimed at finding out if the product is effective against the pathology it is designed to treat. In both types of studies the number of people involved in treatment is small. In Phase III the effect observed in Phase II is tested to see if it can be generalised to the patient population who will be prescribed the drug; in order to do this, a large number of patients is necessary, ideally a representative sample with a reduced variable error, so that statistically significant generalisations can be obtained. When the medication passes this phase it may be sold. There is

⁴ Since until recently the product was sold by mail order, the manufacturer has (had) the addresses of all consumers, which was intended to be the population to be studied.

double-blind and included a control group. The only criticism of note that was seen referred to the manner in which the patients were selected. According to the official FDA doctor who participated in the evaluation of Lotronex: "IBS patients enrolled in this study [3001] did not meet the definition of diarrhea, either by applying the stool consistency scores developed by the sponsor, or by applying the diagnostic Rome Criteria for IBS diarrhea." (Public Citizen, 2000a)⁸. The trials lasted 3 months. The measurement taken in order to verify the efficiency of the medication was the "adequate alleviation of the pain/discomfort caused by IBS". In order to do this, the patients reported daily by way of a touch-tone telephone system to indicate if they considered the alleviation of the symptom "adequate" or not, and if they had other symptoms. The statistical analysis of the data took into account if the patients indicated that they had experienced adequate relief for at least 2 of the 4 preceding weeks. Both studies excluded patients who had constipation as a main IBS symptom.

The drug was presented for evaluation in July 1999 in an expedited medical review, given that the illness it was intended to be used for was labelled as "serious". In February 2000, 7 months after being presented, with the average time normally being a year, the drug was approved. The reason for the rapid approval was that between 10% and 20% of patients presented with better symptoms after taking the medication. In a scale from 0 to 4, women taking Lotronex improved their level of relief between 0.12 and 0.14 points above the women from the control group. Therefore, according to calculations by Public Citizen,

between 73% and 80% improvement was attributed to the placebo effect. In counter to the positive aspects of the medication there were problems raised concerning the problems associated with the taking of the medication. The studies reported that 27% of women taking the drug suffered from constipation as a consequence of taking the drug—as opposed to 5% of the placebo group—, and that 10% had to withdraw from the trial because of this. 4 cases of ischemic colitis were reported, as opposed to zero in the control group. Apparently it is very rare for this problem to arise in IBS. Due to these problems, Glaxo agreed to put a label on the packaging saying that constipation was an *infrequent* side effect of the medication; something that the official doctor who was in charge of the study (John Senior) was not in agreement with: "This is inappropriate. Constipation was not infrequent, but occurred in more than a quarter of the patients; it was common, and almost to be expected." (Public Citizen, 2001a). In spite of this criticism, with the vote of an advisor paid for by Glaxo (he had a grant from Glaxo and had participated in another study concerning Lotronex for Glaxo, was giving training to Glaxo sales personnel on the date of the Committee meeting and later, after approving the medication, gave presentations to doctors), approval was recommended.

The drug was approved and was in chemists' shops in March; a month later reports started to arrive of patients with problems attributed to its use. In fact in June the FDA raised the issue of a re-evaluation of the product in light of the problems that were being reported. Glaxo opposed the FDA's proposal to add a black-box warning to the label indicating the dangers of the product, and finally agreed to produce a leaflet (medication guide) that advised patients of the risks of taking the medication, whilst the laboratory agreed to undertake a study on the problem of ischemic colitis. It took three months for the medi-

also a Phase IV, which is designed to study the workings of the medication once it is in the market, but it is very rarely carried out.

⁸ This critical remark is important because the main use of Lotronex is the treatment of diarrhoea as an IBS symptom.

cation guide to start to be disseminated and the study was never carried out.

At the beginning of November 2000, the Division of Drug Risk Evaluation II (DDRE2) of the FDA published a report to the FDA management alerting them to problems with Lotronex. Glaxo responded to the report denying the accusations, which would give rise to a new memorandum of the DDRE2 (16th November) reaffirming their arguments (FDA, 2000b). According to the FDA reports, 49 cases of ischemic colitis and 21 of severe constipation had been reported. Of these 70 cases, 34 resulted in hospitalisation without surgery and 10 with surgery —other sources spoke of 93 hospitalisations by 30th October. There were also 5 deaths as a result of taking the medication, which were partially denied by the company, claiming that they had investigated 3 cases and they believed that the deaths were not caused by Lotronex. By 31st December, the number of dead had increased to 13 (7 strongly associated with Lotronex) and there had been 85 cases of ischemic colitis and 352 hospitalisations (the majority due to gastro-intestinal problems), somewhat paradoxical given that, in the words of Dr. John Senior, the medical officer of the FDA who evaluated the drug, IBS is not associated with neither deaths nor ischemic colitis.

In addition to the above-referred information criticising the FDA, organisations such as Public Citizen (2000a, 2000b, 2000c) also provided similar data, and David William won the Pulitzer Prize in 2001 for his newspaper reports appeared in *Los Angeles Times* (2000a, 2000b, 2000c, 2000d). All of them were critical of the Lotronex case, as much for the negative health effects of the medication (the benefits did not outweigh the risks of taking it), as for the evaluation carried out by the FDA, which, in their view, had been reliant on the manufacturing laboratory of Lotronex, Glaxo Wellcome.

Before the product was withdrawn from the market, Glaxo still proposed to the FDA

that they be allowed to keep on selling the product, but restricted to women under 65, arguing that the ischemic colitis problem was more common in women over this age⁹. Finally, after a meeting with the FDA on 28th November, 2000, the agency reported that Glaxo had decided to voluntarily withdraw the medication, one of the options offered by the FDA¹⁰, at a time when sales had fallen by 4.4% (Willman, 2000b)¹¹. After the drug was removed from the market, there was pressure from the patients, which was echoed by Janet Woodcock, director of the *Centre for Drug Evaluation and Research* (CDER), an FDA dependent, in an interview given to *Los Angeles Times*: “People who suffer from serious, life-limiting, or life-threatening illnesses have repeatedly and forcefully told the FDA that they are willing to take greater risks because of the nature of their illnesses” (Willman 2000d)¹² McCarthy, in *The Lancet*, also told of the many letters sent to the FDA by patients and their doctors asking for access to the medicine; of particular note were 3 pa-

⁹ The argument does not seem justified since, as was seen from the reports submitted to the FDA until then, more than 70% of the people with ischemic colitis and more than 57% of those that suffered from constipation after taking Lotronex were younger than 65 (Public Citizen, 2002a).

¹⁰ According to Horton, the FDA also proposed to Glaxo, in what he thought was an act of submission, two apparently less radical options: temporarily suspending the marketing of the medication whilst discussions continued, or limiting the marketing activities to specialists (Horton, 2001).

¹¹ Until September 2000, two months before it was withdrawn, the medication had had sales worth 50.4 million dollars; and up to 17th November 474,115 prescriptions had been written (Willman, 2000b). Sales predictions for the USA, the only country where it was allowed to be sold, for the 5 years after it went on sale, were \$2 billion.

¹² In Davis and Abraham (2010) one can see a detailed study of the influence that patients had —and their “anecdotal experience”, as it was called by the authors, that came before the so-called technical-scientific experience of the experts, in the approval of Lotronex. Their conclusion is “Truly, the anecdotal experience of patients is integrated into regulatory science and the taking of decisions up to the point that, in the last instance, it is given priority over technical-scientific evidence” (p. 19)

tients who participated in the public hearing part of the meetings held in April 2002 by the advisory committee that recommended approval of Lotronex, which told of the marvels of the drug and influenced the experts (McCarthy, 2002). For his part, Horton (2001), in an editorial in the medical journal *The Lancet* entitled “Lotronex and the FDA: a fatal erosion of integrity”, reported that Glaxo gave money to maintain groups of patients suffering from IBS. According to Ramona DuBose, spokesperson for the company, the money was justified, as these groups would be participating in the research and in their educational programs.

In the context of the pressure described above, on 23rd April, 2002, an FDA advisory committee recommended that Glaxo commercialise Lotronex again, subject to establishing limits for its use: it should be determined exactly who could prescribe it (the proposal was to establish a register of doctors who were allowed to prescribe the medication, who were required to be experts in IBS) and a follow-up should be provided for patients (McCarthy, 2002). It was also proposed that the dose was reduced to 1 mg a day in the first month, with a view of seeing if later they could increase the dose to 1 mg twice a day. This measure was contested by Sydney Wolf, of Public Citizen, as being illegal and ineffective. Illegal, because this dosage had never before been evaluated—the dosage used in the studies was 2 mg/day. Ineffective, because a meta-analysis of 27 randomised cases with a control group being given a placebo had been carried out by Public Citizen with the aim to study the effects of different treatments for IBS, and it had demonstrated the existence of a large placebo effect, the median placebo response rate being 47% (measured as % improved). In fact, according to the FDA’s official doctor’s report who evaluated this low dosage, “there is no adequate evidence from placebo-controlled trials that the 1mg per day dose is significantly better than a placebo. However, there was evidence

from those trials of an increased risk at the 1 mg dose—a 4-fold increase in constipation severe enough to cause the patients to withdraw from the study—compared with placebo” (Wolfe, 2002).

On 7th June, 2002 the FDA announced the approval of Lotronex with its prescription being limited to women with strong diarrhoea as a symptom of IBS (the information can be seen on the FDA’s webpage: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110450.htm>). The approval included a risk management programme to ensure that patients and doctors were fully informed of the risks and benefits of the drug.

Iressa

This drug, intended as a third-line therapy against non-small cell lung cancer, was approved in Japan in July 2002 after, according to Hama, only being inspected for 5 months and despite the fact that two clinical trials (INTACT 1 and 2) had failed to show that Iressa had a favourable effect as a first-line agent in combination with other cytotoxics (Hama, 2003). Immediately after being marketed, health problems started to be reported amongst consumers, including 183 deaths directly caused by this product (as of 31st January, 2003), out of a total of 23,500 patients treated with the drug. In addition to the dead patients, there were another 644 cases with substantial side effects, 473 of whom (2% of the total treated) had acute lung problems or interstitial pneumonia, figures that were above the adverse effects figures of other anti-cancer agents already in the market (Docetaxel, 0.1%; Gemcitabine, 1.5%; Irinotecanhydrochloride, 0.9%)¹³.

For its approval by the FDA, AstraZeneca, the British laboratory responsible for the

¹³ It may be assumed that the actual figures are higher than those discussed above, as not all cases are correctly diagnosed and, what is more important, reported.

medication, presented results from two Phase II clinical trials, one pivotal, the other supportive, namely studies 0039 (216 patients) and 0016 (209 patients) respectively. In both studies the benefits of IRESSA as a third-line therapy were evaluated—the patients had already been unsuccessfully treated with at least two other drugs, in this case a platinum-based one and a Docetaxel-based one. In the studies two different dosages of Iressa were compared, 250 mg/day and 500 mg/day. For this, patients were randomly assigned to groups with each of these dosages. The efficiency of the treatment was measured using two indicators: the objective response of the tumour (by way of measurement and by way of a scan), and the improvement of the symptoms (measured by way of an ad hoc scale). As an average, given that two different dosages were used, a reduction in the size of the tumour was seen in 10% of the patients. Improved symptoms for at least one month was seen in 40% of the patients in study 0039. 25% of the patients in study 0039 had adverse pulmonary reactions, two of them resulting in death, whereas 36% of the patients in study 0016 suffered adverse reactions.

From a methodological point of view, both studies posed numerous problems that reduced the validity of the results. The first and foremost was that in neither study was there a control group with which to evaluate the possible placebo effect produced by the treatment, both in the response of the tumour, and, probably more importantly, in the improvement of the patients' symptoms. Additionally, patients were informed of the results in the measurement of the tumour, which was correlated with their responses to the scale measuring the symptoms—if the tumour responded positively, one felt better. Together with the treatment, patients were supplied other medicines to treat respiratory problems; these drugs may have had an important effect (complementary to the treatment?) in the improvement of symp-

toms. And finally, a factor to be kept in mind is that the participants' sample was not representative of the target group the medication was aimed at treating and for whom approval was being sought. According to the team leader in charge of the evaluation for the FDA "the enrolled study population [...] is not typical of metastatic non-small cell lung cancer patients" (FDA, 2002b)¹⁴

Together with these two clinical trials, the laboratory carried out two other (phase III) trials to evaluate the drug as first-line therapy—with patients who had not been exposed to previous therapy—and unlike those just discussed, they received the approval of the scientific community, including the FDA. These were randomised, double-blinded studies that included a control group and more than 2000 patients in total: INTACT 1 (1093 patients) and INTACT 2 (1037 patients). INTACT 1 compared three possibilities: Gemcitabine together with Cisplatin (both anti-carcinogens already approved and on the market) plus 250 mg of Iressa; Gemcitabine plus Cisplatin plus 500 mg of Iressa; and Gemcitabine plus Cisplatin plus a placebo. INTACT 2 changed Gemcitabine and Cisplatin for Taxol and Carboplatin, with the three groups maintaining the different doses of Iressa as before (250 mg and 500 mg) and with the placebo. In both trials the survival rates of patients were studied. According to the FDA's statistical evaluator, "there was no statistically significant difference between ZD1839 [Iressa] treated arms and placebo treated arm with respect to overall survival"; there was also no difference "with respect to secondary endpoints including response rate [tumour size] and time to progression" (Barbehenn et al., 2003a).

¹⁴ Whilst the average survival rate of patients with this illness was between 6 and 9 months, the time interval between the diagnosis and the start of the clinical trial was 20 months. This would lead to the assumption that the trial population was loaded with patients with slow-growing, less aggressive tumours.

Together with the methodological problems mentioned above, in clinical terms it seems as if there were issues arising with Iressa that are worthy of consideration, and for some reason were not taken into account in the evaluation, since the company did not present them: namely, that the pre-clinical data carried out on rats and dogs showed the drug to be (lung) toxic (Hama, 2003; Suzuki, 2003). In addition, the product, contrarily to its supposed main scientific benefit, does not selectively attack tumour cells, but rather it inhibits the relocation of all types of cells, in particular those that are damaged, by blocking the epidermal growth factor receptor (EGFR). In as much as Iressa is aimed at patients that have previously received other types of chemotherapy treatment that could have possibly damaged their tissue, the drug impedes their repair and may lead to pneumonia, which is precisely the main after effect found (Barbehenn et al., 2003a).

Despite the rather unfavourable antecedents related above, which are as much ones of substance as they are methodological, in September 2002¹⁵ the FDA's Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) recommended that it be given accelerated approval¹⁶. This unexpected result was welcomed with joy by the manufacturer and the financial markets, since it reflected a "gentler" attitude

to the process of approving new medicines¹⁷. "After Iressa, investors embrace a gentler FDA", proclaimed the headline of an article written for *The Street.Com* by Adam Feuerstein after learning of the FDA's recommendation to approve the drug, echoing the sentiments of the markets, which reacted upwards once the news was known¹⁸. But what were the motives behind the approval of a product that had such unfavourable antecedents? Perancho and De la Serna explained it the following way: "With the scientific evidence in their hands, the advisors of the FDA were not prepared to give a free pass to Iressa until more positive results were obtained. This was how things stood on Tuesday, 25th September. But only 24 hours later the drug received approval by a majority of advisors of the US agency. What had happened to change the votes? All those who attended the public meeting in which the immediate future of Iressa was being discussed—including Spanish oncologist Josep Baselga—agreed that their hearts sank after listening for an hour to the testimonies of 15 patients, many accom-

¹⁵ At that time the number of deaths in Japan caused by the drug was still unknown.

¹⁶ This is a procedure that accelerates the approval process of medicines aimed at patients with serious or life-threatening illnesses for whom no other treatment exists. Once approved, the drug is required to undergo a randomised, post-marketing clinical trial (Phase IV) that shows that it is really associated to clinical benefits. In this case, two studies had already been carried out (INTACT 1 and INTACT 2), before the medication was presented for approval, and they had negative results. According to the person in charge of the evaluation for the FDA: "The FDA has never received a cancer drug application for accelerated approval when definitive data in another related setting show[ed] a lack of efficacy." (FDA, 2002b)

¹⁷ The FDA, as the rest of the drug evaluation agencies, is engaged in a balancing act between criticism from the pharmaceutical laboratories, which accuse it of rigidity, and part of the scientific community which, precisely because of pressure from the pharmaceutical industry, is becoming aware of how the control mechanisms have been relaxed when approving drugs in order to reduce approval times. With respect to this problem, an article from *Los Angeles Times* is enlightening, the title and subtitle of which were: "How a new policy led to seven deadly drugs. Once a wary watchdog, the Food and Drug Administration set out to become a 'partner' of the pharmaceutical industry. Today, the public has more remedies, but some are proving lethal" (Willman, 2000). Analysing the case of Lotronex, Davis and Abraham (2010) also dealt with the tendency to underestimate the health risk involved in the accelerated approval of drugs due to the pressure from the laboratories and patients' associations, which sometimes work together for this end.

¹⁸ Not only did AstraZeneca's shares rise (they were 4% higher at the end of that day), but also the shares of all the laboratories that develop anti-cancer drugs of a similar type as Iressa (OSI Pharmaceuticals, ImClone Systems, Genentech and Abgenix), thus breaking the strong selling pressure that they were experiencing due to the negative developments regarding Iressa.

panied by their close family. It was these emotional declarations which, against all odds, changed the vote” (*Diario El Mundo*, Health Supplement, 5th October, 2002)¹⁹

And who were these patients who spoke before the FDA’s Oncologic Drugs Advisory Committee, and had such a great impact on the organisation’s decision? Apart from private individuals and associations related to cancer and other illnesses, largely funded by pharmaceutical laboratories, in this case one organisation in particular played an important role, i.e., the *National Organization for Rare Disorders* (NORD), by giving evidence before the Committee and taking various individual patients along who also participated in the session. This association, as well as being active in the field of rare diseases—lung cancer is not one of them—is involved in assistance and mediation programmes for patients who do not have health insurance, and who would be helpless without their support. Regarding Iressa, at the request of Iressa’s supplier, AstraZeneca, the association provided the drug as part of an ‘early use’ programme to more than 12,000 patients—more than 18,000, according to other sources (Feuerstein, 2002b)—who had been rejected from participating in the clinical trials. The association did not submit any data concerning the characteristics of the patients, the treatment followed, or the results obtained with the drug, which would seem to have been logical, given the large number of participants. But they did give favourable testimonies about the product—“to people who were on their death bed and are now alive, a lot of them with no tumor at all, it has been an extraordinary experience for us as well as for them”—and a veiled (implicit) threat by asking what would happen if the medication was not approved, and the people in their

programme were left without treatment, thus creating, in the words of Feuerstein, a “very vocal and persuasive lobbying voice in the drug’s favor” (Feuerstein, 2002a).

Other Cases

Lotronex is not the only case of a drug which passed the methodological (scientific) test of the clinical trial and was subsequently removed from the market due to the health damages caused. Having said that, it was something of an exceptional case in the sense that, even though it had been withdrawn, it was later re-approved. According to a study undertaken jointly by researchers from the Harvard Medical School and Public Citizen during the period from 1975-2000, which appeared in the *Journal of the American Medical Association* (JAMA), the probability of a new medication being withdrawn from the market or receiving a black-box warning label in the 25 years following its approval is 20% (Lasser et al., 2002). Commenting on the above article, Sydney Wolf spoke of the Deadly Class of 1997, which referred to those drugs approved in that year and later withdrawn. According to Wolf, in 1997 the FDA approved 39 new drugs. In 2002, four years later, 5 of these had already been withdrawn from the market (Rezulin, Posicor, Duract, Raxar and Baycol) and two others had received a black-box warning. In other words, in only 4 of the 25 years studied by Lasser and his colleagues, 18% of all the drugs approved had either been withdrawn or received a warning notice.

Willman, in the above-mentioned study referred to Lotronex and Iressa, which won him the 2001 Pulitzer Prize for Investigative Journalism, talked of 10 drugs that were withdrawn during the 1997-2000 period: Lotronex, Rezulin, Redux and Pondimin (weight-loss tablets), Duract (analgesic), Seldane and Hismanal (medicines to counter allergies), Posicor (to treat blood pressure), Raxar (antibiotic) and Propulsid (heartburn medicine) (Willman, 2000c). While they were on the

¹⁹ The transcription of the patients’ intervention in the aforementioned committee meeting can be seen in FDA, 2002b.

market, the drugs were taken by more than 22 million Americans (10% of the adult population).

If we take another reference period, that of 1993 to 2000, Willman recounted the withdrawal of 7 medicines (from amongst the 10 cited above) which, according to FDA reports, were responsible for a total of 1,002 deaths (Willman, 2001d)²⁰. Since this total count is calculated on the basis of voluntary reports sent to the FDA by doctors, patients and pharmaceutical laboratories following the MEDWATCH programme, it can be presumed that these figures greatly underestimate the number of attributable deaths. For example, epidemiologists such as Strom, from the University of Pennsylvania (cited by Willman, 2000d), mentioned that the number of known cases with adverse reactions to medicines taken from FDA reports is only between 1% and 10% of actual cases, as there are no incentives for doctors to report the cases that they are aware of. The problem is that, contrary to the non-compulsory recommendations of the medicine agencies, laboratories do not carry out Phase IV studies (studies conducted once the medication is in the market), and therefore it is impossible to know if they produce adverse reactions in patients.

Case 2: Bio-Bac

News report dated 29th October, 2002:

“23 people were arrested, including 13 doctors and a pharmacist, for the sale of 2 illegal medicines. The ‘brains’ of the network is in prison ... All were arrested as the presumed perpetrators of crimes against public health, professional misrepresentation and fraud, risk and unlawful possession of firearms ... Rafael Chacón, the “brains” behind the operation according to the Civil Guard, has been incarcerated by order of the Judge of First-

Instance Criminal Court Number 2 of El Escorial [Madrid province, Spain]. ... In the operation code-named ‘Brujo’ 5 firearms were seized ... The network aimed to open up international markets and sell their products by Internet or telephone to countries such as Saudi Arabia and Georgia, and to the areas of Central and South America. ... Doctors found to be accessories to fraud. The initial investigation, carried out by the Spanish Drug Agency and other health authorities, detected that the manufacturer of the drug was relying on the help of some doctors and pharmacists to market the products. These doctors would advise patients with serious illnesses to contact the manufacturer directly in order to obtain the product, or through intermediaries now detained, or by using a web page. The product would then be sent to patients by courier and so would avoid possible health controls” (Diario El Mundo).

News report dated 2nd September, 2003:

“The Court of Madrid saw no crime in the ‘Bio-Bac case’. It assured that there had been no evidence of health risks, or an organised gang behind it. There was no indication of crime, health risks, or any consumers affected... After diving into the 2,400 pages of the Bio-Bac case, the Madrid Provincial Court has not found a single piece of evidence to show the existence of an organised gang, the remains of a poisoned patient, or signs of hazardous substances in the small glass jars seized by the Ministry of Health after the raid by the Civil Guard one night in October 2002. A ruling from Section 17 of the Provincial Court dated July 28, 2012 rejected the judge’s relinquishment of jurisdiction, and ordered that she should continue with the investigation, that is to say, that she should either start a hearing or permanently close the case” (Diario El Mundo).

The first of the news reports appeared in all the national newspapers in terms similar to those taken above from *El Mundo*. In some cases this was accompanied by photographs of the Civil Guard showing weapons, a refrigerator with a jar containing the seized product, as well as others that implied that it was the stash of a gang of crimi-

²⁰ Only counting those deaths in which the medication in question was listed as the first ‘suspect’.

nals. The second report was only published in *El Mundo* on 2nd September, nearly a year later, and gave notice that a resolution of the Madrid Provincial Court, dated 28th July, rejected the connection established by the Health Administration between Bio-Bac and the commission of a criminal offence. Between both press reports there had been nearly a year of disputes among patients, doctors, and the manufacturer, which called for access to Bio-Bac to be allowed, while the Administration refused to provide it, resorting to scientific arguments mixed with an appeal to the stigmatisation (criminalisation) of the product and those who manufactured and/or prescribed it.

Bio-Bac illustrates the problem of innovations not accepted by officialdom because they have not passed a clinical trial, while the carrying out of such trial was opposed by those very same official authorities (Moss, 1980; Richards, 1988, 1991). This is a product (in fact it is not currently considered to be a medicine but is marketed as a food supplement under the name *Renoven*) used to counter different kinds of illnesses, such as rheumatoid arthritis, cancer, AIDS, and hepatitis. This product had been financed by the Department of Social Security for 10 years, but when the health legislation changed in 1990, the Administration took away its medicinal status because it had not passed a clinical trial (Campoy, 2003; Chacón Mejías, 1987; Moriano, 2003a, 2003b, 2003c).

This case is interesting because the very same Administration that rejected it on the grounds that it had not passed a clinical trial, firstly, denied the validity of the clinical trials that the laboratory claims to have undertaken outside Spain —on some occasions denied their very existence— and secondly, prevented any trials from being conducted under its own auspices. It was alleged that the product did not meet the minimum preclinical requirements necessary for it to undertake a methodological evaluation, even though it had been funded

by the Department of Social Security and had been on the market for more than 30 years without producing any kind of (known/denounced) damage to health²¹. After becoming prohibited, consumers, instead of denouncing the manufacturer, as had happened in other cases (e.g. the case of *Lipobay*), formed an association (*Consumers of Bio-Bac*) that called for its return to the market (either as a medicine or as a food supplement) and denounced the Ministry of Health before the Courts of Justice.

In parallel to this, politicians from the PSOE (the political party then in opposition), IU, BNG, and the Green Party and the candidate for the Presidency of the Madrid Region in the 2003 elections, Esperanza Aguirre, also became involved in the matter, claiming in separate forums (parliament, media...) that a solution must be found that would allow consumers to continue to have access to the product, as they requested²². Additionally, together with relevant consumers (e.g. a head of service of a large hospital in Madrid, former Secretary of State for Health), the former Minister of Health, Enrique Sánchez de León, acted as defence lawyer for the manufacturer. This seems to be particularly relevant to assess the importance of

²¹ In 1975, Bio-Bac was authorised to be dispensed under the auspices of Department of Social Security by a resolution passed by INSALUD (Spanish National Health Authority). This resolution was later ratified in 1979 by the Secretary of State of the Ministry of Health (Chacón Mejías, 1987, p.5)

²² On 29th April, 2003 and on 5th and 6th May, 2003, a number of political parties (IU, BNG and PSOE, in that order), submitted to the Parliament two proposals (*Proposiciones no de Ley*, equivalent to Green Papers) in favour of Bio-Bac and proposed that it be consumed under the "compassionate use" label (IU), to ensure that consumers' situation would be taken into account (BNG), and advocated that it should be distributed as a dietary supplement (PSOE) (*Discovery Salud*, no. 51, June, 2003). On 24th September, the Health Commission had a meeting in the Spanish Parliament and issued a Resolution that rejected the three proposals (Green Papers) mentioned above (*Boletín Oficial de las Cortes*—Official Spanish Parliament business papers and records— dated 6th October, 2003)

the case. In addition to the above information on Bio-Bac, the manufacturer offered to whomsoever cared to ask for it all the preclinical testing documentation and the clinical trials carried out of its own accord inside and outside Spain. This was a total of 11 preclinical studies, and 9 toxicity studies²³. Together with these pre-clinical tests, according to the manufacturer, Bio-Bac had passed 1 Phase I clinical trial, 3 Phase II clinical trials and 2 Phase III clinical trials²⁴. According to the information provided by the manufacturer, the majority of these trials took place outside Spain, given the refusal of the General Directorate of Pharmaceuticals and Medical Devices of the Ministry of Health to perform them in Spain, despite having obtained the approval of the Ethics Committees of the Ramon and Cajal Hospital and the Severo Ochoa Hospital. In particular, the preclinical and clinical trials had taken place in Germany, Belgium, France, South Korea, Saudi Arabia, Denmark and Georgia, all, according to the manufacturer, with satisfactory results.

An example of the pre-clinical tests carried out on Bio-Bac was the study of acute toxicity in rats delivered intravenously (safety test). The study lasted 14 days and was carried out by CIDA Laboratory. The result was that the substance had an LD50 above 5,000 mg/kg, and animals showed no abnormalities and had normal development. There was no toxicity. The report was carried out on 8th August, 1989 and signed by the following specialists: F. Palou (Director of the Study), J. Zapatero (Head of Toxicology) and M. Lázaro (Quality Control Unit).

²³ Pre-clinical studies are all those tests carried out in the laboratory and those experiments conducted on animals in order to verify the characteristics of the substance being tested, its possible toxicity, and the therapeutic effect that it has on animals. The aim of these studies is to see if the substance may be ready for testing on humans by way of a clinical trial.

²⁴ For an explanation of these terms, see footnote 12.

An example of a Phase III clinical trial may also be provided, namely, extension of Phase II in HIV positive patients, carried out by the Kiss Curatorium Hospital in Munich and Berlin (Germany). The company responsible for the study was MEDDOC ApS., under the supervision of Dr. Schiotz and Dr. Rittig (Denmark). The clinical study was undertaken by Doctors Jägel, Guedes, Jäger and Gorriahn (Germany). Approval was given by the Medical Ethics Committee. The objective was to expand on the results of the Phase II study and to obtain statistically relevant results. The outcome was that the Phase II results were confirmed. The product significantly raised the CD4 and CD8 cell-count without producing secondary effects. Tolerance was good to excellent. The results were statistically relevant and signed by Doctors Schiotz, Eva Wolf, Jägel-Guedes and Gorriahn, in December 1998.

After analysing the documentation supplied by the manufacturer —partly discussed above— Isabel Perancho and Alejandra Rodríguez, journalists with the Health Supplement (*Suplemento de Salud*) for the Spanish newspaper *El Mundo*, established: “the only thing that can be concluded concerning Bio-Bac is that, in fact, it does not appear to have any toxic effects; that some of its components may stimulate the immune system, as has been seen in studies on animals and in cell cultures; and is seen in only three early stage papers in humans, and little else. The “large volume” of human studies referred to by the defenders of the product in the last weeks could be reduced, in practice, to one toxicity and tolerance study (phase I) in 12 healthy people, another three (phase II) with a total of 41 osteoarthritis patients and 65 AIDS patients and a single phase III study, with 300 osteoarthritis patients, whose results were contradictory to the one previously conducted on this pathology. The experts on AIDS, osteoarthritis, microbiology, and immunology that were consulted agreed that the protocols of the studies seem adequate,

but they highlighted the fact that results were clearly “insufficient” to evaluate the product’s effectiveness on any of the illnesses cited. The conclusion, in effect, was that if it works, it is still to be proved. Comparing this research with the usual work on other products that have come on the market, the number of studies on each pathology is small, as is the number of patients included in each study” (*Diario El Mundo*, Health Supplement, 7th December, 2002).

Given the criticism in the above article concerning the lack of documentation of the benefits proclaimed by the manufacturer of Bio-Bac, part of which was included in the previous quote, José Antonio Campoy, director of the magazine *Discovery Salud*, argued: “But what is most regrettable is that the article explains that the documentation in the authors’ possession—which I actually delivered to them—did not prove all that Mr Chacón claims to have. It is regrettable because I personally made it clear to the editor of the supplement that I would show the remaining documents in Rafael Chacón’s possession on Friday. However, I later found out that Mr. Chacón explained to the editor that it would not be possible to do so that soon, and if there was no objection, he could meet the editor on the following Monday. But they did not want to wait. The supplement comes out on Saturdays and they wanted everything to come out on the following day. I can understand that haste, but what is not acceptable is that, instead of explaining to the readers of *El Mundo* that Chacón had promised to deliver the remaining documents, they concealed that fact and left readers believing that there is no more documentation. Pathetic” (Campoy, 2003).

The experts consulted by the newspaper *El Mundo* concerning their opinion on Bio-Bac were generally critical of the fact that this product had not been heard of at any medical conferences; that nothing about it had been published in any scientific journals; and that

no studies had been carried out to test its benefits²⁵. One of the doctors interviewed said: “the studies carried out with AIDS patients had very few participants. Although important data are still missing, the results could serve as a base to start the evaluation of the product in subsequent research projects...” (Santiago Moreno, Chief of Infectious Diseases, Ramón and Cajal Hospital. *El Mundo*, 2002).

In statements made to the *Onda Cero* radio station, the Chairman of the Professional Association of Medical Practitioners of Madrid, Julia Fariña, stated that Bio-Bac “is not a swindle or a fraud; it is a product that had been marketed previously and the Health Department knows this... It had been subsidised by the Social Security for many years and never received any complaints. The Health Department knew of its existence, as it has been presented in many places. Another thing entirely is that it has not been registered... it is not a swindle because, in my view, the drug was being offered based on the results obtained” (*Onda Cero*, Wednesday, 30th October, 2002, cited by *Libertad Digital*, 1st November, 2002).

The above information reports on the (at worst) innocuous character of Bio-Bac, and on the fact that it meets certain minimum requirements which would seem to justify the need to check its validity by conducting a clinical trial. However, time passed and it was not possible to conduct any trials to have Bio-Bac recognised as a medical product. In 2007 the product was approved for use as a food supplement under the name of *Renoven*, which is how it is marketed to this day.

²⁵ Emilio Martínez Mola, Chief of the Rheumatology at La Paz hospital (Madrid) said: “if a study were conducted with an adequate protocol, any journal would publish it, even if it was only at national level. It does not make any sense.” The problem is that for the protocol to be accepted as “adequate” and for the trial to be approved, amongst other conditions, the sponsor needs to have publications—to be well-known. It seems that it is not as simple as it is portrayed to be.

If what happened with Bio-Bac is compared to what was discussed earlier concerning Lotronex and Iressa, the former appears to have been subjected to an unfair disadvantage. Everyone acknowledges that Bio-Bac is, at worst, innocuous, something that cannot be said of the other two products. It also has a history of more than 30 years, 10 of those subsidised by the Spanish Social Security Authorities. During that time it supposedly had beneficial effects, and no known health problems were identified —something that could not be said of the other two drugs. On the other hand, the manufacturer provided documentation to show that a number of pre-clinical and clinical trials had been carried out in which Bio-Bac had apparently had favourable results. As has been shown in this paper, the benefits of Lotronex and Iressa are highly questionable, as shown by the criticism that they received after the clinical trials were conducted. An additional relevant issue was also the opinion of consumers of Bio-Bac. Far from complaining against the manufacturer, in view of the critical views about this product expressed by many official agencies and by the media, consumers defended it and also made an official complaint about the Ministry of Health's position —the same pressure that patients of Lotronex exerted, only in that case much more successfully, as they had stronger support. And finally, there are experts, as well as all those doctors who prescribed the medication, and prescribed it at the time of its prohibition, who saw probable —in some cases— or definite —in others— health benefits of the product. It needs noting that in these pages only some of the favourable opinions have been shown.

In the circumstances described above, it would be understandable that the Administration had maintained the requirement that Bio-Bac passed a clinical trial, under its control, before the product could be recognised as a medical product. What is not so understandable is the Administration's refusal to carry out the required tests after they were

demanded by the manufacturer and patients, with the support of numerous experts. In fact, with all the information available, it is difficult to understand the situation that this product found itself in. A case could be made that what happened to Bio-Bac is proof of what has been the subject of this paper, namely, that the carrying-out of clinical trials for the evaluation of medicines has more to it than methodology, given the over-lapping of socio-economic conditions that determine not only if the trials may be conducted, but also their conclusions, as was shown in our previous paper²⁶.

CONCLUSIONS

The aim of this work is basically methodological: we want to know how the clinical trial model for the evaluation of medicines works. As has been explained, this model has two constituent components: the method (the clinical trial), and the socio-economic conditions that can influence its implementation. The focus of this paper is on the sum of these two elements (method plus conditions), on which our conclusions have been based. This does not rule out that the results shown may have multiple sociological interpretations, on issues such as what constitutes scientific knowledge or the sociology of health and illness, which other researchers could use in their work. In the first of these fields, our con-

²⁶ A good example of the difficulty faced in obtaining approval for a clinical trial is the case of Vitamin C, proposed as an anti-cancer therapy by the double Nobel Prize Winner, Linus Pauling. Evelleen Richards catalogued all the vicissitudes that the proposal suffered until it was accepted to be evaluated by a clinical trial, and the subsequent problems that Pauling faced in his disagreement with the way in which the trial was carried out (Richards, 1988 and 1991). Another more recent case is the work concerning cancer treatments carried out by the lecturer of the UCM, Antonio Brú (see his webpage or the Wikipedia entry under his name), who, despite the support given by his own institution, has failed to obtain approval to conduct a clinical trial to verify the possible benefits of his cancer research.

clusions could contribute to a better understanding of why, at any given time, when there are various competing forms of knowledge, some are accepted whilst others fall by the wayside (Collins and Pinch, 1996 and 2005; Fleck, 1986; Latour, 1988; Wallis, 1979). Within the field of the sociology of health and illness, our study provides information that could be used to reflect upon the relationship between medicine and power (Foucault, 1966; Conrad, 1992; Conrad and Schneider, 1980; Turner, 1995; Zola, 1972); or on the role of the medical profession in society (Freidson, 1970, would be required reading on this); on the process of the medicalisation of society based, partially, on the scientific (legitimate) status attributed to medical knowledge (British Medical Journal, 2002; Conrad, 2007; Illich, 1975; Márquez and Meneu, 2007), and the creation of illnesses (Cassels, 2007; Conrad, 2010; Gérvas and Pérez Fernández, 2006; Moynihan et al., 2002, 2003a, 2003b, 2006; Moynihan and Cassels, 2005; Moynihan et al., 2002; Payer, 1992; Petersen, 2008); and finally, without limitation, on the role of the pharmaceutical industry in the production of the official medical knowledge (Abraham, 1995, 2002, 2009). For the previously stated reasons, we will avoid these types of conclusions and concentrate on the stated aim of our study.

It is now time to draw some conclusions. The objective of this, and our previous study concerning clinical trials (Sánchez Carrión, 2012a) was to observe the workings of the *methodological model* for drug *evaluation* underlying the use of clinical tests. The working hypothesis was that deficiencies are found in the process. Our methodology training and the information that was available at the beginning of this work led us to think that, on the one hand, the *technological component* of the evaluation model poses methodological problems which are certainly difficult, if not impossible, to solve; and, on the other hand, that the *deontological component*, hand-in-hand with the above, should ensure

the control of possible voluntary deviations that may occur. In our view, the latter component is compromised in the carrying out of clinical trials.

As to the objective stated in the above paragraph, what results from our investigation? With respect to the *technical component* of clinical trials, two types of information/evidence have been presented to support the criticism of this method raised in this study. On the one hand, the study of the nature and the requirements of clinical trials, in particular, the necessity of having representative samples of patients in order to then generalise the results obtained in the study to a wider population of patients. This is, as has been shown, if not impossible to achieve, very difficult to resolve satisfactorily. If the patient samples are not representative, statistically speaking, as has been seen in the cases discussed, both the results and the statistical significance of the trials are flawed. And instead of talking about the statistical representativeness of the samples of patients involved in trials or the statistical significance of the conclusions drawn, it would be more appropriate to speak of representativeness and clinical significance (Jacobson et al., 1999; Kazdin, 1999; Tingey et al., 1996).

In our view, the problem of representativeness outlined above is key to questioning the conclusions obtained from the evaluation of medicines in purely statistical terms, and to show the need to base its relevance on different grounds (for example, on clinical grounds). It must also be added that a number of methodological problems are involved in trials, (including, but not limited to, design, implementation, analysis, and publication issues) which compromise both their external and their internal validity. These are inevitable problems, however, since the process involves transferring to human health a technique originally designed for experiments on plants. Our knowledge of these problems is informed, on the one hand, by the ample literature available that warns of the problems of

experimental design (which include clinical trials) (see the classic works by Campbell and Stanley, 1978 and Cook and Campbell, 1979); and on the other hand, by the results obtained from studying the approval of the two drugs shown in our research (Lotronex and Iressa).

It is our understanding that the criticism of clinical trials due to the *deontological* problems arising in the process of conducting them has been sufficiently evidenced in our study—at least partially, and with a view to preparing the ground for future research. This has been effected as much by way of our study of the socio-economic context within which the studies are carried out (in this regard, see the first part of this work in Sánchez Carrión, 2012a), as in the analysis of the three drugs specifically studied in this paper, the results of which have been reported here. Concerning the context of the trials, this study has highlighted the excessive influence of the pharmaceutical laboratories over the elements and actors engaged in the process of evaluation and how the results can often be biased as a consequence. This has also been shown to occur not only in the carrying-out phases of trials, but also in their evaluation and in the publication of their results. This last bias, which favours the publication of trials with positive results to the detriment of those with negative ones gives rise to what is called in the literature *publication bias*, and is especially relevant for a medical profession that is intended to be based on evidence. The act of publication is important, as it is the publication that provides evidence for the medical profession in order to choose from among the many therapeutic options to treat their patients. The literature review of how medicines are approved, plus the research that has been carried out in this paper of the three specific drugs show the different outcomes that may be obtained in the evaluation of medicines. These outcomes appear to be the more favourable, the stronger and the more powerful the laboratory sponsoring the

trials is, regardless of the methodological side of the evaluation²⁷

If our conclusions were correct, would the carrying-out of clinical trials to evaluate drugs become meaningless? What are the practical considerations in the light of these conclusions? The answer to the first question is obviously, no. What would be unjustified is to pretend that the evaluation is done according to strict statistical (scientific) criteria, as this justifies excluding all those health professionals who do not carry out clinical trials from the production of medical knowledge about illnesses. They may be unable to conduct trials (due to their inability to meet the costs and and/or to resolve the problems involved in carrying out their own studies), or they may be prevented from conducting trials. In either case, they are left outside the production of medical knowledge because they are unable to conform to supposedly scientific standards. This results in a vast majority of the medical profession becoming marginalised, as they are compelled to renounce their capacity to use their knowledge (arising from their training and their day-to-day practice). In consequence, they become restricted to applying the knowledge that an increasingly small number of experts and pharmaceutical laboratories say is medical evidence.

In a practical sense, if the supposedly scientific knowledge derived from clinical trials could be relativised, it would open the door to the contribution of new types of expertise regarding illness. This expertise, which may either share the same assumptions as official medicine or may be based on different assumptions (e.g. merging body and mind, and introducing the influence of social events when thinking about illness), is knocking on

²⁷ In the words of Abraham and Reed (2001: 125), qualified researchers in the evaluation of medicines. "... the technical science of the evaluation of the risks posed by drugs has become a means of disguising the promotion of commercial interests, rather than a tool at the service of public health".

society's door to make its contribution. This opening up is even more necessary given the limitations of official medicine, and also bearing in mind the growing number of people - all of them citizens - who approach other kinds of knowledge, different from those officially prescribed. They are claiming their right to be heard and to be cared for safely, as well as their right not to be treated as second-class citizens, as is currently the case²⁸.

REFERENCES

- Abraham, John (1993): «Scientific Standards and Institutional Interests: Carcinogenic Risk Assessment of Benoxaprofen in the UK and US», *Social Studies of Science*, 23: 387-444.
- (1995): *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry: Controversy and Bias in Drug Regulation*, London: UCL and St Martins Press.
- (2002): «The Pharmaceutical Industry as a Political Player», *The Lancet*, 360: 1498-1502.
- (2007): «Drug Trials and Evidence Bases in International Regulatory Context», *BioSocieties*, 2: 41-56.
- (2008): «Bias and Science in Knowledge Production: Implications for the Politics of Drug Regulation», in O. O'Donovan and K. Glavanis-Grantham (eds.), *Power, Politics and Pharmaceuticals*, Cork: Cork University Press.
- (2009): «The Sociological Concomitants of the Pharmaceutical Industry and Medications», in P. Conrad et al. (eds.), *American Sociological Association Handbook of Medical Sociology*, Vanderbilt: Vanderbilt University Press.
- and Courtney Davis (2009): «Drug Evaluation and the Permissive Principle: Continuities and Contradictions between Standards and Practices in Antidepressant Clinical Trial Regulation», *Social Studies of Science*, 39: 569-598.
- and Graham Lewis (1998): «Secrecy and Transparency of Medicines Licensing in the EU», *The Lancet*, 352: 480-482.
- and — (1999): «Harmonising and Competing for Medicines Regulation: How Healthy are the European Union's System of Drug Approval?», *Social Science and Medicine*, 48, 11: 1655-1667.
- and Tim Reed (2001): «Trading Risks for Markets: The International Harmonization of Pharmaceutical Regulation», *Health, Risk & Society*, 3 (1): 113-128.
- Als-Nielsen, Bodil, Wendong Chen, Christian Gluud and Lise L. Kjaergard (2003): «Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events?», *Journal of the American Medical Association*, 290 (7): 921-928.
- Altman, Douglas G. (2002): «Poor-quality Medical Research», *Journal of the American Medical Association*, 287: 2765-2767.
- Angell, Marcia (2000): «Is Academic Medicine for Sale?», *New England Journal of Medicine*, 342: 1516-1518.
- AstraZeneca (2002): «IRESSA (ZD1839, gefitinib): ODAC Briefing Document», AstraZeneca.
- Barbehenn, Elizabeth, Peter Lurie and Sidney M. Wolfe (2000a): «Alosetron for Irritable Bowel Syndrome», *The Lancet*, 356, 9246: 2009.
- (2000b): «Petition to the Food and Drug Administration to Remove Lotronex from the Market», *Public Citizen HRG Publication #1533*.
- (2001): «Letter to the FDA Concerning a Memo from their Office of Post-marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) that Confirms and Extends the Dangers of the Drug Lotronex for Irritable Bowel Syndrome», *Public Citizen HRG Publication #1566*.
- (2003a): «Letter to FDA Expressing Concerns about the Pending Approval of the Cancer Drug Gefitinib (IRESSA)», *Public Citizen HRG Publication #1665*.
- (2003b): «Petition to the FDA to Add a Black Box Warning to the Label of the Cancer Drug IRESSA», *Public Citizen HRG Publication #1667*.
- Barnes, Patricia M., Eve Powell-Griner, Kim McFann and Richard L. Nahin (2004): «Complementary

²⁸ Three good references to understand the importance of complementary and alternative medicine can be found in the works of Eisenberg et al. (1998) and Barnes et al. (2004 and 2008), which offer statistical evidence concerning the growth in the use of this kind of medicine in the USA. In Spain, regrettably, the Surveys of the Ministry of Health (*Encuestas de Salud del Ministerio de Sanidad*) barely include any questions on this subject, and therefore no data are available on this matter. On the reasons that lead to the use of alternative medicine, fundamentally post-modern reasons, see two articles by Siahpush (1998 and 2000).

- and Alternative Medicine Use Among Adults, United States, 2002», *Advance Data Report* #343.
- , Barbara, M. Barnes and Richard L. Nahin (2008): «Complementary and Alternative Medicine use among Adults and Children: United States», *10* (12): 1-23.
- Beck, Ulrich, Anthony Giddens and S. Lash (1997): *Modernización reflexiva*, Madrid: Alianza Editorial.
- BioSocieties (2007): Special Issue: The Construction and Governance of Randomised Controlled Trials, *BioSocieties*, 2 (1).
- Bodenheimer, Thomas (2000): «Uneasy Alliance - Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry», *New England Journal of Medicine*, 342, 20: 1539-1544.
- British Medical Journal (Editorial) (1994): «The Scandal of Poor Medical Research», *British Medical Journal*, 308: 283-284.
- British Medical Journal (2002): Special issue on medicalization, *British Medical Journal*, 324.
- Cameron, Daniel J. (2006): «Generalizability in two clinical trials of Lyme disease», *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 3: 12.
- Camilleri, M., A. Northcutt, S. Kong, G. Dukes, D. McSorley and A. Mangel (2000): «Efficacy and Safety of Alosetron in Women with Irritable Bowel Syndrome: A Randomised, Placebo-controlled Trial», *The Lancet*, 355, 9209: 1035-1040.
- Campbell, D. and J. Stanley (1978): *Diseños experimentales and cuasi experimentales en la investigación social*, Buenos Aires: Amorrortu.
- Campoy, José Antonio (2003): «La verdad sobre el Bio-Bac», *Discovery Salud*, 46.
- Carroll, Kathleen M., Charla Nich, A. Thomas McLellan, James R. McKay and Bruce J. Rounsaville (1999): «“Research” versus “real-world” patients: representativeness of participants in clinical trials of treatments for cocaine dependence», *Drug Alcohol Dependence*, 54 (2): 171-177.
- Cassels, Alan (2007): *The ABCs of Disease Mongering: An Epidemic in 26 Letters*, Victoria: EmDash Publishing.
- Cauchon, Denis (2000): «FDA Advisers Tied to Industry», *USA Today*, 25 de septiembre.
- Chacón Mejías, Fernando (1987): *Protobios o enzimas vivientes*, Córdoba: Chacón Cáncer.
- Clarke, Mike and Andrew Oxman (2003): *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.6*, Oxford: The Cochrane Library.
- Collins, Harry and Trevor Pinch (1996): *El golem. Lo que todos deberíamos saber acerca de la ciencia*, Barcelona: Grijalbo Mondadori.
- and — (2005): *Dr. Golem: How to Think about Medicine*, Chicago: University of Chicago Press.
- Conrad, Peter (1992): «Medicalization and Social Control», *Annual Review of Sociology*, 18: 209-232.
- (2007): *The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders*, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- (2010): «The Social Construction of Illness: Key Insights and Policy Implications», *Journal of Health and Social Behavior*, 51(S): 67-79.
- and Kristin K. Barker (2010): «The Social Construction of Illness: Key Insights and Policy Implications», *Journal of Health and Social Behavior*, 51 (S): S67-S78.
- and Joseph W. Schneider (1980): *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness*, St. Louis: Mosby.
- Cook, T. D. and D. T. Campbell (1979): *Quasi-experimentation: Design and Analysis for Field Settings*, Chicago: Rand McNally.
- Davis, Courtney and John Abraham (2009): «Deconstructing Pharmaceutical “Science”, “Innovation”, and “Therapeutic Breakthrough”: A case study in the ideologies and realities of drug regulation in the US and supranational EU», paper presented at the *Tracing Pharmaceuticals' Conference*, Universidad de Edimburgo, 17 to 20 June 2009.
- (2010): «Rethinking Innovation Accounting in Pharmaceutical Regulation: A case Study in the Deconstruction of Therapeutic Advance and Therapeutic Breakthrough», *Science Technology Human Values OnlineFirst*.
- De la Serna, José Luis (2003): «¿Cuál es la tasa de supervivencia con Iressa?», *El Mundo Salud*, 31 de julio.
- Djulbegovic, Benjamín et al. (2000): «The Uncertainty Principle and Industry-sponsored Research», *The Lancet*, 356, 9248, December 23.
- Dowie, Mark (2004): «Biotech Critics at Risk. Economics Calls the Shots in the Debate», *San Francisco Chronicle*, January 11.

- Eisenberg, David M., Roger B. Davis, Susan L. Ettner, Scott Appel, Sonja Wilkey, Maria Van Rompay and Ronald C. Kessler (1998): «Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997. Results of a Follow-up National Survey», *Journal of the American Medical Association*, 280, 18: 1569-1575.
- FDA (2000a): «FDA Approves Irritable Bowel Syndrome Treatment for Women», *FDA Talk Paper*, February 9.
- (2000b): *NDA 21-107: Memorandum: Lotronex (alosetron) Safety & Risk Management Summary*, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research.
- (2002a): «Drug Information: Patient-physician Agreement for Lotronex», *Center for Drug Evaluation and Research*, June 7.
- (2002b): FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document NDA 21-399 for the use of IRESSA for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received platinum-based chemotherapy, August 20, 2002 (on line). http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_01_AstraZeneca.pdf, accessed, October 1, 2011.
- (2002c): *Oncologic Drugs Advisory Committee, 72nd Meeting* (on line). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3894T.htm>, accessed, October 1, 2011.
- (2003a): «Questions and Answers on Iressa» (on line), www.dsa.gov/drug/infopage/iressa/iressaQ&A.htm, accessed, October 1, 2011
- (2003b): «FDA Approves New Type of Drug for Lung Cancer», *Press Release de la FDA*, May 5 (on line), www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00901.html, accessed, October 1, 2011.
- Feuerstein, Adam (2002a): «After Iressa, Investors Embrace Gentler FDA», *The Street.com* (on line). http://www.thestreet.com/_yahoo/tech/adamfeuerstein/10044154.html, accessed, October 1, 2011.
- (2002b): «AstraZeneca Scores Come back Victory on Iressa», *The Street.com* (on line). http://www.thestreet.com/_yahoo/tech/adamfeuerstein/10044113.html, accessed, October 1, 2011.
- Fleck, Ludwik (1986) [1935]: *La génesis y el desarrollo de un hecho científico*, Madrid: Alianza Editorial.
- Foss, Krista (1999): «Medical Studies: Trials and Errors», *Globe & Mail*, Nov. 23, Sect. R: R10.
- Foucault, Michel (1966): *El nacimiento de la clínica. Una arqueología de la mirada médica*. Madrid: Siglo XXI.
- Freak-Poli, Rosanne, Peng Bi and Janet E. Hiller (2007): «Trends in Cancer Mortality during the 20th Century in Australia», *Australian Health Review*, 31(4): 557-564.
- Garattini, Silvio and Vittorio Vértete (2001): «Adjusting Europe's Drug Regulation to Public Health Needs», *The Lancet*, 358: 64-67.
- Gérvás, Juan and Mercedes Pérez Fernández (2006): «Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria», *Gaceta Sanitaria*, 20 (Supplement 3): 66-71.
- Gotay, Carolyn C. (2006): «Increasing Trial Generalizability», *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6): 846-847.
- Hama, Rokuro (2003): «Iressa Should Have Never Been Approved», ISDB Newsletter, 17 (on line). <http://npojip.org/iressa/iressaalSDB-Feb-2.html>, accessed, October 1, 2011.
- Holmberg, Lars, Michael Baum and Hans-Olov Adami (1999): «On the Scientific Inference from Clinical Trials», *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 5 (2): 157-162.
- Horton, Richard (2001): «Lotronex and the FDA: A Fatal Erosion of Integrity», *The Lancet*, 357, 9268: 1544-1545.
- Illich, Ivan (1975): *Némesis médica: la expropiación de la salud*, Barcelona: Barral Editores.
- Inoue, Akira, Yasuo Saijo, Makoto Maemondo, Kazunori Gomi, Yutaka Tokue, Yuichiro Kimura, Masahito Ebina, Toshiaki Kikuchi, Takuya Moriya and Toshihiro Nukiwa (2003): «Severe Acute Interstitial Pneumonia and Gefitinib», *The Lancet*, 361, 9352: 137-139.
- Iranzo, J. Manuel, J. Rubén Blanco, Teresa González de la Fe, Cristóbal Torres and Alberto Cotillo (1995): *Sociología de la ciencia y la tecnología*, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- and J. Rubén Blanco (1999): *Sociología del conocimiento científico*, Madrid: CIS.
- Jacobson, Niel S., Lisa J. Roberts, Sara B. Berns, and Joseph B. McGlinchey (1999): «Methods for Defining and Determining the Clinical Significance of Treatment Effects: Description, Application, and Alternatives», *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67: 300-301.

- Jadad, Alejandro R. (1998): «The Randomized Controlled Trial Gets a Middle-aged Checkup», *Journal of the American Medical Association*, 279: 319-320.
- Jüni, Peter, Douglas G. Altman and Matthias Egger (2001): «Assessing the Quality of Controlled Clinical Trials», *British Medical Journal*, 323: 42-46.
- Kazdin, Alan E. (1999): «The Meanings and Measurement of Clinical Significance», *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67 (1): 332-339.
- Kolata, Gina (2009): «As Other Deaths Rates Fall, Cancer Scarcely Moves», *The New York Times*, April 24.
- Lasser, Karen E., Paul D. Allen, Steffie J. Woolhandler, David V. Himmelstein, Sidney M. Wolf and David H. Bor (2002): «Timing of New black-box Warning and Withdrawals from Prescription Medications», *Journal of the American Medical Association*, 287: 2215-2220.
- Latour, Bruno (1988): *The Pasteurization of France*, Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Márquez, Soledad and Ricard Meneu (2007): «La medicalización de la vida y sus protagonistas». *Eikasis, Revista de Filosofía*, II 8: 65-86.
- M. D. (2003): «Un fármaco contra el cáncer de pulmón, relacionado con 81 muertes en Japón», *ABC*, 6 de diciembre.
- McCarthy, Michael (2002): «FDA Recommends Bringing Controversial IBS Drug Back», *The Lancet*, 359, 9316: 1491-1492.
- Mills, James L. (1993): «Data Torturing», *New England Journal of Medicine*, 329: 1196-1199.
- Montaner, Julio S. G., Michael V. O'Saughnessy and Martin T. Schechter (2001): «Industry-sponsored Clinical Research: A Double-edged Sword», *The Lancet*, 358: 1893-1895.
- Moynihan, Ray (2003a): «Who Pays for the Pizza? Redefining the Relationship between Doctors and the Drug Industry. 1: Entanglement», *British Medical Journal*, 326: 1189-1192.
- (2003b): «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 2: Disentanglement», *British Medical Journal*, 326: 1193-1196.
- (2006): «Scientists Find New Disease: Motivational Deficiency Disorder», *British Medical Journal*, 332: 745.
- , Iona Heath, David Henry and Peter Gotzsche (2002): «Selling Sickness: the Pharmaceutical Industry and Disease Mongering Commentary: Medicalisation of Risk Factors», *British Medical Journal*, 324: 886-891.
- Moynihan, Ray and Alan Cassels (2005): *Selling Sickness: How the World's Biggest Pharmaceutical Companies are Turning us all into Patients*, New York: Nation Books.
- Moriano, Fermín (2003a): «Bio-Bac: historia de un descubrimiento», *Discovery Salud*, 46 (1): 26-32.
- (2003b): «Evidencias científicas de la eficacia de Bio-Bac», *Discovery Salud*, 47 (2): 34-42.
- (2003c): «Qué es y significa para el mundo Bio-Bac», *Discovery Salud*, 48 (3): 28-34.
- Moss, R. V. (1980): *The Cancer Syndrome*, New York: The Grove Press.
- Payer, Lynn (1992): *Disease-Mongers*, New York: John Wiley.
- Perancho, Isabel and Alejandra Rodríguez (2002a): «Bio-Bac, 'milagro' sin ciencia», *Health Supplement, Diario El Mundo*, 7th October.
- and José Luis de la Serna (2002b): «Los pacientes elevan su voz», *Diario El Mundo*, 5th October.
- Petersen, Melody (2008): *Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs*, Farrar: Straus & Giroux.
- Public Citizen (2000a): «Petition to the Food and Drug Administration to remove Lotronex from the market», *Public Citizen HRG Publication #1533*, August 31.
- (2000b): «Letter to the Food and Drug Administration updating the number of cases of ischemic colitis reported in our 8/31/00 petition», *Public Citizen HRG Publication #1544*, October 30.
- (2000c): «Letter to Lancet on Alosetron for irritation bowel syndrome showing data manipulation in a company-sponsored clinical trial», *Public Citizen HRG Publication #1551*, December 9.
- (2001a): «Letter to the FDA concerning a memo from their Office of Post-marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) that confirms and extends the dangers of the drug Lotronex for irritable bowel syndrome», *Public Citizen HRG Publication #1566*, April 18.

- (2001b): «Problems in the new drug approval process: a case study of Lotronex», *Public Citizen's Congress Watch*.
 - (2002a): «Problems in the new drug approval process: a case study of Lotronex», *Public Citizen*, April 23.
 - (2002b): «Allowing Lotronex back on the market will endanger patients», *Public Citizen's Congress Watch*, June 7.
 - (2003a): «Cancer drug Iressa should not be approved, Public Citizen tells FDA», *Public Citizen Press Release*.
 - (2003b): «*The other drug war 2003: drug companies deploy an army of 675 lobbyists to protect profits*», *Public Citizen's Congress Watch*.
 - (2003c): «Petition to the FDA to add a black box warning to the label of the cancer drug IRESSA», HRG Publication #1667.
- Ramsay, Sarah (2001): «Online Database Reveals Researchers' Industry Ties», *The Lancet*, 357, 9269: 1677.
- Richards, Evelleen (1988): «The Politics of Therapeutic Evaluation: The Vitamin C and Cancer Controversy», *Social Studies of Science*, 18: 653-701.
- (1991): *Vitamin C and Cancer: Medicine or Politics?*, London: Macmillan.
- Sánchez Carrión, Juan Javier (2012a): «Sociología de la evaluación médica: problemas metodológicos y contexto socio-económico de los ensayos clínicos» (under evaluation).
- and — (2012b): «La encuesta, herramienta cognitiva», *Papers*, 97 (1): 169-192.
- Serna, José Luis de la (2001): «400 nuevos fármacos contra el cáncer», *Diario El Mundo*, 3th November.
- Siahpush, Mohammad (1998): «Postmodern Values, Dissatisfaction with Conventional Medicine and Popularity of Alternative Therapies», *Journal of Sociology*, 34 (1): 58-70.
- (2000): «A Critical Review of the Sociology of Alternative Medicine: Research on Users, Practitioners and the Orthodoxy», *Health*, 4 (2): 159-178.
- Solís, Carlos (1994): *Razones e intereses. La historia de la ciencia después de Khun*, Barcelona: Paidós.
- Stolley, Paul D. (2002): «Statement», Testimony before FDA Gastrointestinal Drugs and Drug Safety Advisory Committee Hearing concerning Alosetron, April 23.
- Surman, Craig BruceHackett, Michael C. Monuteaux, Carter R. Petty, Stephen V. Faraone, Thomas J. Spencer, Nicole F. Chu and Joseph Biederman (2010): «Representativeness of Participants in a Clinical Trial for Attention-deficit/hyperactivity Disorder? Comparison with Adults from a Large Observational Study», *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12): 1612-1616.
- Suzuki, Toshihiro (2003): «Petition for immediate cessation of all sales of Iressa and subsequent revocation of Ministry of Health, Labor and Welfare approval for Iressa for treatment of lung cancer», ISDB Newsletter, 17 (on line). <http://www.yakugai.gr.jp/english/030401.html>, accessed, October 1, 2011.
- The Lancet (2001): «The Tightening Grip of Big Pharma», *The Lancet*, 357, 9263: 1141.
- (2002): «The FDA and The Lancet: an exchange», *The Lancet*, 358, 9279: 415-418.
- Tingey, Richard C., Michael J. Lambert, Gary M. Burlingame and Nathan B. Hansen (1996): «Assessing Clinical Significance: Proposed Extensions to Method», *Psychotherapy Research*, 6 (2): 109-123.
- Turner, Bryant S. (1995): *Medical power and social knowledge*, London: Sage Publications.
- Wallis, Roy (1979): *On the Margins of Science: The Social Construction of Rejected Knowledge*, Sociological Review Monographs, 27, Stafford: University of Keele.
- Warde, Ibrahim (2001): «Conflicts of Interest in the Campus. For Sale: US Academic Integrity», *Le Monde Diplomatique*, March 1.
- Wazana, A. (2000): «Physicians and the Pharmaceutical Industry: Is a Gift ever just a Gift?», *Journal of the American Medical Association*, 283: 373-380.
- Westen, Drew I. (2005): «Patients and Treatments in Clinical Trials are not Adequately Representative of Clinical Practice», en Norcross, John C. et al. (eds.), *Evidence-Based Practices in Mental Health*, Washington D.C.: American Psychological Association.
- Will, Catherine M. (2007): «The Alchemy of Clinical Trials», *BioSocieties*, 2 (1): 85-99.
- Willman, David (2000a): «The Rise and Fall of the Killer Drug Razulin», *Life Extension Magazine*, September.
- (2000b): «FDA Minimized Issue of Lotronex's Safety», *Los Angeles Times*, November 16.

- (2000c): «Drug Lotronex Pull over for Safety Fears», *Los Angeles Times*, November 29.
 - (2000d): «How a New Policy Led to Seven Deadly Drugs», *Los Angeles Times*, December 20.
 - (2000e): «Lotronex: Officer Foresaw Deadly Effects», *Los Angeles Times*, December 20.
- Wilmshurt, Peter (1997): «The Politics of Disclosure», *The Lancet*, 349 (9064): 1558.
- (2000): «Academia and industry», *The Lancet*, 356, 9226: 338-339.
- Wolfe, Sidney M., Elizabeth Barbehann and Larry Sasich (2002): «Benefits of Alosetron: serious problem with Irritable Bowel Syndrome studies because very high placebo response rate», Testimony before FDA Gastrointestinal Drugs and Drug Safety Advisory Committee Hearing concerning Alosetron, April 23.
- Wright, James R., Sarah Bouma, Ian Dayes, Jonathan Sussman, Marko R. Simunovic, Mark N. Levine and Tim J. Whelan (2006): «The Importance of Reporting Patient Recruitment Details in Phase III Trials», *Journal of Clinical Oncology*, 24: 843-845.
- Zimmerman, Mark, Jill I. Mattia and Michael A. Posternak (2002): «Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?» *American Journal of Psychiatry*, 159: 469-473.
- Zola, Irving Kenneth (1972): «Medicine as an Institution of Social Control», *The Sociological Review*, 20 (4): 487-509.

RECEPTION: September 13, 2011

ACCEPTANCE: August 20, 2012

Sociología de la evaluación médica: estudio de casos

The Sociology of Medical Evaluation: Case Studies

Juan Javier Sánchez Carrión

Palabras clave

Adopción de innovaciones • Ensayos clínicos • Modelos de evaluación • Sociología de la ciencia

Key words

Adoption of Innovations • Clinical Trials • Models of Evaluation • Sociology of Science

Resumen

En un artículo anterior mostrábamos el contexto socio-económico en el que se realizan, evalúan y publican los ensayos clínicos, al tiempo que exponíamos algunas de sus limitaciones metodológicas. En este, después de mostrar dos modelos posibles de evaluación (metodológico y cognitivo), analizamos la conflictiva evaluación de tres medicamentos: dos que fueron sometidos a la prueba de un ensayo clínico y otro que no, a pesar del deseo del laboratorio de que así fuera. Como resultado de nuestra investigación comprobamos que en la decisión de aprobar o rechazar los medicamentos estudiados tuvo una gran influencia lo que suele llamarse el componente socio-económico de la evaluación, frente al tecnológico, que es el que se supone que ha de primar a la hora de tomar una decisión. Este resultado nos lleva a cuestionar el modelo metodológico de evaluación y a pensar tentativamente en otro alternativo: el modelo cognitivo de evaluación.

Abstract

In a previous paper we explained the socio-economic context in which clinical trials are implemented and evaluated, and in which their results are published, whilst showing some of their methodological limitations. In this study, after showing two different models of evaluation (methodological and cognitive), we analyse the controversial evaluation of three drugs: two of them having been evaluated by clinical trial and the third one not, in spite of the willingness of the drug manufacturer to undertake this type of evaluation. As a result of this research, further findings were made with regard to the considerable influence that the socio-economic component of clinical trial evaluation has, as opposed to that of the technical, on deciding whether a new drug should or should not pass the evaluation, even though it is the technical/scientific component that is supposed to prevail. From a methodological perspective, this conclusion leads to question the methodological model of evaluation, and to think, however tentatively, of an alternative, namely, the cognitive model of evaluation.

INTRODUCCIÓN

En un artículo anterior (Sánchez Carrión, 2012a) explicábamos el contexto socio-económico en el que se desenvuelven los ensayos clínicos: la legislación que se les aplica; la naturaleza de la investigación médica, incluidas las actuaciones de la industria farma-

céutica y de los investigadores académicos; las características de los evaluadores, sean estas agencias de evaluación o expertos; la publicación de los resultados obtenidos en los ensayos; el papel de los pacientes; y los problemas metodológicos que se plantean en la aplicación de esta herramienta estadís-

Juan Javier Sánchez Carrión: Universidad Complutense de Madrid | jjsc@cps.ucm.es

tica en la evaluación de medicamentos. Como resultado del análisis de todos esos elementos una conclusión importante de dicho artículo era que la industria farmacéutica ejerce una gran influencia en todo lo relacionado con los ensayos clínicos, llegando a condicionarlos, debido a la relación asimétrica que establece con el resto de los actores que participan en la evaluación de medicamentos. Otra conclusión era que los ensayos clínicos están sometidos a múltiples problemas metodológicos de difícil, cuando no imposible, solución. En definitiva, el artículo pretendía ayudar a entender esta metodología en toda su complejidad meta-metodológica.

Al realizar la investigación, producto de la cual son tanto el artículo al que nos referimos en el párrafo anterior como en el presente, partíamos de la constatación del papel fundamental que han adquirido los ensayos clínicos desde que, a partir de que se produjeran ciertos problemas con medicamentos —el más relevante sería el caso de la Talidomida—, se consolidaran no solo como método con el que evaluar medicamentos sino como referente de legitimación de todo el saber médico. En paralelo a su utilización como método de evaluación los ensayos clínicos han recibido críticas por parte de diversos autores, tanto por los problemas metodológicos que surgen en su implementación como por el mal uso, digámoslo así, que se puede hacer de los mismos. Sociólogos como Abraham y colaboradores han generado una extensa bibliografía sobre los ensayos clínicos, cuestionando las bondades que se les atribuyen en base a los problemas que surgen en su implementación, en gran parte debido al peso desequilibrante de la industria farmacéutica en todas las fases del proceso (Abraham, 1993, 1995, 2002, 2008, 2009; Abraham y Davis, 2009; Abraham y Lewis, 1998, 1999; Davis y Abraham, 2009, 2010). Otros autores han contribuido investigando sobre los problemas de orden metodológico (de medición, muestreo, análisis de los da-

tos...) que aparecen en los ensayos clínicos (BioSocieties, 2007; *British Medical Journal*, 1994; Cameron, 2006; Carroll *et al.*, 1999; Gotay, 2006; Holmberg *et al.*, 1999; Jadad, 1998; Jüni *et al.*, 2001; Surman *et al.*, 2010; Westen, 2005; Wright *et al.*, 2006; Zimmerman *et al.*, 2002). La literatura también recoge numerosos casos de medicamentos que una vez aprobados tras superar un ensayo clínico, e introducidos en el mercado durante un cierto tiempo, finalmente tuvieron que ser retirados por sus efectos nocivos —en torno a un 20%, entre retirados y marcados con una etiqueta negra (*black box*), en los 25 años siguientes a su aprobación (Barbehenn *et al.*, 2000b; Hama, 2003; Horton, 2001; Lasser *et al.*, 2002; Public Citizen, 2000a, 2000b, 2000c; Willman, 2000a, 2000b, 2000c, 2000d).

Los ejemplos que se ven reflejados en la literatura que acabamos de citar en el párrafo anterior muestran la existencia de problemas de distinta naturaleza que condicionan —en mayor o menor medida, según los casos— la validez de los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos. Esta literatura, unida a nuestra formación metodológica y a nuestro conocimiento de terapias y medicamentos rechazados por no haber superado un ensayo clínico, sin que la Administración aceptara la solicitud de sus promotores para que fueran sometidos a este tipo de evaluación, nos hizo pensar en el interés que tendría contribuir al debate desarrollando nuestra propia investigación:

- a) estudiando en una primera fase el contexto socio-económico en el que se desarrollan los ensayos clínicos y los eventuales problemas metodológicos que les aquejan (Sánchez-Carrión, 2012a); y
- b) contrastando los resultados obtenidos en esa primera fase con el estudio de tres casos concretos de evaluación de medicamentos: dos aprobados tras superar la prueba del ensayo clínico y otro que no la superó.

Precisamente es esta segunda parte de la investigación de la que damos cuenta en este artículo. Primero mostramos dos posibles modelos de evaluación (metodológico y cognitivo), para dar cuenta después de los objetivos y metodología de esta investigación, junto a sus resultados y conclusiones.

MODELOS DE EVALUACIÓN

Al respecto de la evaluación caben dos grandes modelos interpretativos; al primero le denominaremos *modelo metodológico* y al segundo *modelo cognitivo*.

Modelo metodológico de evaluación

El primero de los modelos que vamos a considerar ve la evaluación como un problema exclusivamente metodológico (técnico), que resuelven los técnicos mediante la realización de un ensayo clínico (la técnica ideal). Se trataría de una aplicación al campo de la salud de la idea de que es el método científico lo que singulariza a este tipo de conocimiento (la ciencia) frente a otro tipo de conocimientos (no científicos): solo aquel conocimiento que se derive de la aplicación del método científico merecerá este calificativo. Según este planteamiento la única limitación a la evaluación hecha por este procedimiento es: i) la posible (mala) intervención de los evaluadores, que lo pueden condicionar (mal utilizar) en función de sus propios intereses (desde esta perspectiva se habla de la presencia de un problema *deontológico*), o/y ii) la implementación defectuosa del propio método de evaluación, debido a que se cometen involuntariamente errores técnicos en la realización del ensayo clínico (problema *tecnológico*).

Hay numerosa literatura, a la que pretendemos haber contribuido con el primero de nuestros artículos, que muestra que a la hora de realizar los ensayos se producen problemas tecnológicos (de diseño, de muestreo, de implementación, de análisis de los datos,

de divulgación...) que inducen a que se pueda llegar a conclusiones erróneas sobre la bondad de una innovación (véanse Altman, 2002; *British Medical Journal*, 1994; Clarke, 2003; Foss, 1999; Mills, 1993). También hay numerosa literatura que da cuenta de las interferencias que se producen en las evaluaciones debido a la presión de los grandes laboratorios farmacéuticos, que condicionan la actuación de los agentes evaluadores (expertos y agencias de evaluación) y del resto de los actores que participan tanto en la evaluación como en la divulgación de los resultados obtenidos (Abraham, 1995, 2002, 2009; Abraham y Lewis, 1998, 1999; Angell, 2000; Bodenheimer, 2000; Cauchon, 2000; Djulbegovic *et al.*, 2000; Garattini y Bertele, 2001; Montaner, 2001; Ramsay, 2001; *The Lancet*, 2001; Warde, 2001; Wilmshurt, 2000).

Ahora bien, al menos teóricamente, a condición de que no se produzcan ninguno de los dos efectos perversos señalados (deontológico y tecnológico), se asume que el método (el *modelo metodológico de evaluación*) en sí mismo es capaz de discernir entre lo que es bueno y lo que es malo —es capaz de descubrir la Verdad—, sin consideración alguna a la naturaleza del objeto (saber) estudiado ni a la pertinencia de los supuestos sobre los que el propio método se sustenta¹. Lógicamente se acepta que se puedan producir desviaciones de naturalezas tecnológica y deontológica, pero para eso se

¹ Diríamos que la investigación médica parte de los supuestos más ortodoxos del positivismo lógico, tal como se formularon a comienzos del siglo pasado por el Círculo de Viena. A efectos de la argumentación que mantenemos en este artículo podríamos decir que este enfoque considera la existencia de un objeto real (en el caso de la medicina hablaríamos de *realismo del objeto* llamado enfermedad) y de un método neutro (*neutralismo del método* del ensayo clínico), que por esta misma condición es capaz de conocerlo sin alterarlo en el mismo acto de investigación. Y como complemento a ambos supuestos se asume la fiel reproducción del objeto investigado como criterio de validez del conocimiento que se ha elaborado (véase un repaso a las diferentes concepciones que existen sobre la ciencia en Iranzo y Blanco, 1999).

ponen los controles necesarios que han de permitir que dichas eventuales desviaciones no sean otra cosa que las malas excepciones que confirman la buena regla. Y este es el modelo que se asume en la evaluación de los medicamentos; modelo que utiliza el ensayo clínico como el método idóneo para llevar a cabo la evaluación.

Modelo cognitivo de evaluación

El segundo gran modelo interpretativo de la evaluación de las innovaciones parte de considerar la naturaleza compleja de la metodología de evaluación, entendiendo que no hay metodología de evaluación independiente de una concepción particular de aquello que se evalúa (en este caso la enfermedad como problema), y de lo que se entiende que son sus soluciones. Dicho en lenguaje más canónico, según este modelo la definición que se haga del objeto de investigación va unida al método que se utiliza para estudiarlo.

Además de estar relacionado con la definición que hagamos del objeto de investigación, tal como decimos en el párrafo anterior, en el *modelo cognitivo de evaluación* se asume que el método —ahora denominado herramienta cognitiva— tiene ciertamente una dimensión metodológica (suma de técnica más deontología), pero no solo. A semejanza de lo que pasa con el iceberg, toda herramienta cognitiva tiene dos partes constitutivas: una visible, que tradicionalmente se identifica con el propio método en su totalidad (está formada por las muestras, los procedimientos estadísticos y de medición...), y otra oculta, que incluye todos los supuestos tanto de tipo heurístico como sociopolítico sobre los que la técnica (la parte visible) se sustenta, y que de no cumplirse harían que careciera de aplicabilidad. Por esta razón entendemos que la pretensión de utilizar el método como criterio de evaluación sin reflexionar sobre los supuestos sobre los que se sustenta y su pertinencia, además de sobre la naturaleza de aquello que se evalúa, tal

como se pretende desde el *modelo metodológico de evaluación*, resulta cuestionable².

El primero de los modelos de evaluación (el *metodológico*) es el que se asume a la hora de justificar la pertinencia de las evaluaciones médicas, pues al estar supuestamente desprovisto de connotaciones valorativas —técnica (aséptica) es la evaluación y técnicos (asépticos) los que la utilizan— sus resultados se aceptan como definitivos (verdaderos). Como decíamos al hablar del modelo *metodológico*, se trata de la aplicación de los supuestos de una concepción positivista de la ciencia, en su versión más radical, a la evaluación de las innovaciones médicas. El segundo modelo (el *cognitivo*) es el que se podría introducir como alternativa, tras mostrar los problemas que surgen al tratar de aplicar el primero a la evaluación de innovaciones médicas (medicamentos) y la dificultad que existe para superarlos³.

OBJETIVO Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo

Partimos del supuesto de que el estudio de evaluaciones concretas de medicamentos

² En Sánchez Carrión (2012b) se puede ver una explicación detallada del modelo cognitivo y las consecuencias que se derivan de su aplicación a la encuesta.

³ En el modelo cognitivo se estaría asumiendo una visión constructivista del saber, según la cual, a diferencia de lo que se asumía en el positivismo, ni el objeto de conocimiento es real ni el método que se utiliza es neutro, por lo que la validación de un saber malamente puede venir de su capacidad para reproducir algo inexistente antes (independiente del hecho) de ser investigado, sino que tal validación depende del valor pragmático del conocimiento elaborado: en última instancia, porque hay un consenso en la comunidad científica acerca de que un determinado saber «funciona» (véase un repaso a las diferentes concepciones post-positivistas de la ciencia, en las que se incluye lo social como parte constitutiva de la producción de conocimiento científico, en Iranzo *et al.*, 1995; Iranzo y Blanco, 1999; y sobre la perspectiva constructivista aplicada a la medicina en Conrad y Barker, 2010).

hechas por las agencias evaluadoras oficiales (en particular la FDA, que es la que ofrece mayor información sobre su trabajo) y los análisis de la literatura científica sobre evaluaciones, además del estudio del contexto socio-económico en el que éstas se producen, permitirán entender mejor el uso que se hace de la metodología del ensayo clínico en la investigación de medicamentos —investigación médica, en general— y la eventual suficiencia de sus resultados para justificar la validación de las innovaciones, tal como se asume convencionalmente. Y ello debido a los problemas, tanto deontológicos (derivados de la importancia que tiene el contexto socio-económico en la evaluación de medicamentos) como tecnológicos, que surgen en la aplicación de los ensayos clínicos, de los que los casos analizados en nuestra investigación serían un buen ejemplo. De hecho, podría darse el caso de que la capacidad que se le asume (teóricamente) al modelo *metodológico* de evaluación de medicamentos —el que está detrás de la realización de los ensayos clínicos— para controlar los problemas que se presentan en la investigación tenga una parte muy importante de *wishful thinking* que, en la práctica, sea de difícil justificación.

De manera resumida podríamos formular el objetivo anterior diciendo que nuestra intención al realizar esta investigación era ver si la apelación a la utilización de un ensayo clínico, tal como se hace en la práctica cuando se quiere justificar desde el *modelo metodológico* la evaluación positiva de un medicamento, es suficiente —nuestro punto de partida o hipótesis es que no es suficiente— para justificar la aceptación o el rechazo de una innovación médica, dada la importante (¿inevitable?) presencia que tienen en las evaluaciones tanto los problemas llamados deontológicos (derivados del contexto socio-económico en el que se mueven los ensayos clínicos) como los tecnológicos (inherentes a la metodología del ensayo clínico, independientemente del contexto en el que se realicen).

Metodología de la investigación

Para llevar a cabo esta investigación vamos a recurrir a una metodología comparativa, estudiando varios casos de innovaciones médicas (medicamentos) que han corrido distinta suerte al intentar ser evaluados positivamente. En concreto se han analizado tres casos de innovaciones: dos de ellos, los medicamentos Lotronex e Iressa, fueron evaluados positivamente no sin que en el proceso de evaluación hubiera muchas voces críticas con el mismo por la forma en que se estaba llevando a cabo. Otro, Bio-Bac, cuyo intento de evaluación por parte del laboratorio que lo producía resultó no menos polémico que en los casos anteriores, y que finalmente fue rechazado por la Administración. Dichos ejemplos han de servir para ilustrar los diferentes problemas que se plantean a la hora de la evaluación y, como resultado de ello, para ver la pertinencia del modelo *metodológico* (suma de tecnología más deontología) que estamos considerando.

Los casos estudiados no pretenden ser una muestra estadística de la población de innovaciones en medicamentos —por lo demás algo poco procedente dada la naturaleza prolija del tipo de análisis, intensivo, que realizamos—, a partir de la cual se pudieran sacar conclusiones no solo sociológicamente relevantes sino también estadísticamente significativas, y han sido seleccionados por la relevancia que en su momento tuvieron y por la disponibilidad de información para su estudio. Sin embargo, dado el carácter intrínseco de los problemas que se plantean en la evaluación de medicamentos mediante los ensayos clínicos, de los que hemos dado cuenta en nuestro anterior trabajo (Sánchez-Carrión, 2012a), pensamos que de haber analizado otros casos las conclusiones no serían muy diferentes —mucho menos, contradictorias— a las que se obtienen con los casos aquí estudiados; las diferencias más bien serían de grado, sin que afectasen a la esencia de los resultados que se obtienen al analizar los tres medicamentos de nuestra investigación.

La información sobre los dos casos evaluados por la FDA (Lotronex e Iressa) se ha obtenido de esta misma agencia de evaluación, a través de su web, y de documentos publicados tanto por esta institución como por los diferentes autores que estudiaron los casos. En el caso no evaluado mediante ensayo clínico (Bio-Bac), además de las fuentes bibliográficas contamos con un análisis de contenido de la totalidad de las noticias aparecidas en *ABC*, *El País*, *El Mundo* y *La Vanguardia* desde octubre de 2002 hasta octubre de 2004, y con intervenciones en radio y televisión de distintos protagonistas (pacientes, médicos, Administración, abogado defensor del fabricante...). En estas noticias se incluyen entrevistas con la que en aquel momento era ministra de Sanidad y Consumo, Ana Pastor, y con el también entonces director de la Agencia Española del Medicamento, Fernando García Alonso. Además, disponemos de entrevistas con el fabricante, los consumidores y con médicos que lo prescribían. Quedó pendiente de realizar una encuesta a los consumidores, al estar en posesión de la justicia la base de datos con sus direcciones, incautada en las diligencias policiales y judiciales que tuvieron lugar en el mes de octubre de 2002⁴.

En ninguno de los tres casos estudiados nos pronunciamos sobre la bondad/maldad de los medicamentos evaluados (la dimensión interna del objeto investigado), por ser algo que escapa a nuestros conocimientos.

RESULTADOS

Caso 1: Lotronex e Iressa

Ofrecemos los resultados de los ensayos clínicos realizados con ambos medicamentos y

las críticas que han recibido. Al final veremos que un argumento casi definitivo para su aprobación fue la influencia de los pacientes, algo supuestamente ajeno a la metodología científica.

Lotronex

Lotronex es un medicamento pensado para tratar el síndrome del intestino irritable (en adelante IBS, siglas en inglés), que se manifiesta con dolor abdominal, estreñimiento y diarrea, lo que obliga a hacer frecuentes viajes al urinario; el síndrome no tiene consecuencias fatales, ni envía gente al hospital ni la lleva al quirófano (FDA, 2002a). La utilización del fármaco está reservada a mujeres, que son las que padecen en mayor medida esta enfermedad, en una relación de tres a uno con los hombres. A semejanza del resto de medicamentos existentes para tratar el IBS, Lotronex actúa a nivel de los síntomas asociados al síndrome. Aunque esta forma de actuar no es «completamente conocida», Lotronex ralentiza el movimiento intestinal y «puede» proporcionar alivio al dirigirse a la actividad neurológica subyacente asociada a la enfermedad (FDA, 2000a)⁵. El medicamento está indicado cuando el síntoma con el que se presenta el síndrome es diarrea, no en los casos en los que la sintomatología principal sea el estreñimiento.

En el momento de su aprobación había en el mercado 5 medicamentos contra el IBS, 3 de ellos de gran antigüedad: Loperamide (aprobado en 1976), Amitriptyline (en 1961) y Dicyclomine (en 1950). De todos los medicamentos utilizados contra el IBS solo Lotronex está asociado a casos conocidos de colitis isquémica (inflamación del colon por falta de riego sanguíneo), que es una de las enfermedades graves que se puede producir con su

⁴ Puesto que en los últimos tiempos el producto se vendía por correo el fabricante dispone (disponía) de las direcciones de todos los consumidores, que iba a ser la población a estudiar.

⁵ Las alternativas al tratamiento con Lotronex, un medicamento del grupo de los antagonistas del receptor 5-HT₃, son la dieta, los antiespasmódicos y los antidiarreicos.

uso (FDA, 2000b)⁶. Según los médicos, ninguno de los medicamentos utilizados para el IBS es efectivo para todos los síntomas (dolor abdominal, diarrea y estreñimiento), pero solo de Lotronex hay datos que lo asocian a problemas de colitis isquémica (véase infra) (FDA, 2000b).

Para su evaluación se desarrollaron dos ensayos clínicos fase III: estudios 3001 y 3002⁷. En ambos casos se trataba de estudios aleatorizados, doble ciego y con grupo de control. La única crítica importante a los ensayos que hemos visto estaba referida a la selección de los pacientes que iban a participar en los mismos. Según el oficial médico de la FDA que participó en la evaluación de Lotronex «los pacientes seleccionados en este estudio [el 3001] no se ajustaban a la definición de diarrea, tanto si se aplica el criterio de la consistencia de las heces, desarrollado por el patrocinador, como el criterio de diagnóstico Rome para la diarrea IBS» (Public Citizen, 2000a; negrita en el original)⁸. Los ensayos tenían una duración de 3 meses. La medida que se tomaba para ver la

eficacia del medicamento era el «alivio adecuado del dolor/molestia causado por IBS». Para ello los pacientes utilizaban diariamente un sistema de llamada telefónica tipo *touch-tone* (digital por tonos) para indicar si consideraban el alivio «adecuado» o no, y si había otros síntomas. El análisis estadístico de los datos tenía en cuenta si los pacientes indicaban que habían tenido alivio «adecuado» en al menos 2 de las 4 semanas precedentes. Ambos estudios excluían pacientes que tenían estreñimiento como síntoma principal del IBS.

El medicamento se presentó para ser evaluado en julio de 1999, en una revisión médica acelerada dado que la enfermedad para la que se iba a utilizar se etiquetó como «seria». En febrero de 2000, siete meses después de su presentación, el medicamento se aprobaba, cuando el tiempo medio de aprobación es de un año. La razón por la que se aprobó tan rápidamente era que se había encontrado de un 10 a un 20% de pacientes que manifestaban mejoras sintomáticas tras consumir este medicamento. En una escala de 0 a 4 puntos las mujeres que tomaban Lotronex mejoraban su nivel de alivio entre 0,12 y 0,14 puntos por encima del de las mujeres del grupo control, por lo que según cálculos de Public Citizen entre un 73 y un 80% de la mejora era atribuible al efecto placebo. Frente a los aspectos positivos del medicamento se plantearon los problemas asociados a su consumo. En los ensayos apareció que un 27% de las mujeres que tomaban Lotronex padecía estreñimiento como consecuencia de ese consumo —frente a un 5% en el grupo placebo—, y que un 10% se tuvo que retirar del ensayo por esta misma causa. También se observó que habían aparecido 4 casos de colitis isquémica, frente a ninguno en el grupo de control —al parecer este problema es rarísimo que ocurra en el IBS—. Ante estos problemas Glaxo aceptó poner una etiqueta en el envasado indicando que el estreñimiento era un efecto colateral *infrecuente*; algo con lo que el oficial médico

⁶ La colitis isquémica es una inflamación del colon que se produce por falta de riego sanguíneo. Esta enfermedad puede obligar a tener que practicar una cirugía intestinal, incluyendo una colectomía, e incluso puede llegar a producir la muerte de los pacientes.

⁷ En los ensayos clínicos puede haber cuatro fases. Los ensayos fase I se realizan en un grupo de personas voluntarias y sanas; su fin es ver si la sustancia evaluada tiene efectos tóxicos. En los ensayos fase II se trata de comprobar si el producto es eficaz para aquella patología a la que se va a aplicar. En ambos tipos de ensayos el número de personas tratadas es reducido. En la fase III se estudia si la eficacia observada en la fase II es generalizable a la población de pacientes a la que se va a recetar el medicamento; para ello hace falta un número grande de pacientes, idealmente una muestra representativa de los mismos y con un error variable de muestreo reducido, que permita hacer generalizaciones estadísticamente significativas. Cuando el medicamento supera esta fase puede ponerse a la venta. Existiría todavía una fase IV, para ver el funcionamiento del medicamento una vez comercializado, que muy raramente se lleva a cabo.

⁸ Decimos que la crítica es importante porque la principal aplicación de Lotronex es para tratar la diarrea como síntoma del IBS.

(John Senior) a cargo de la evaluación no estaba de acuerdo: «Esto es inapropiado. El estreñimiento no es infrecuente, sino que ocurre en más de un cuarto de los pacientes; es común y casi esperable» (Public Citizen, 2001a). A pesar de esta crítica, y con el voto de un asesor pagado por Glaxo (tenía una beca de Glaxo, había participado en otro estudio sobre Lotronex para Glaxo, daba clases para los vendedores de Glaxo en la fecha de reunión del Comité y luego, tras aprobar el medicamento, hacía presentaciones a los médicos), se recomendó su aprobación.

El medicamento se aprobó y en marzo ya estaba en las farmacias; un mes después empezarían a llegar los informes de pacientes con problemas atribuibles a su consumo. De hecho en el mes de junio la FDA se plantea una reevaluación del producto, vistos los problemas que estaban surgiendo. Ante la propuesta de este organismo para colocar una caja-negra (*black-box*) indicando los peligros del producto, Glaxo se opuso y finalmente se aceptó hacer un folleto (*medication guide*) que avisara a los pacientes de los riesgos que tenía el medicamento, al tiempo que el laboratorio se comprometía a realizar un estudio del problema de la colitis isquémica. Tres meses tardó el folleto en empezar a repartirse y el estudio nunca se llevó a cabo.

A principios de noviembre de 2000 la División of Drug Risk Evaluation II (DDRE2) de la FDA emitió un informe a la dirección de la FDA dando cuenta de los problemas con Lotronex. Glaxo respondería a dicho informe negando las acusaciones, lo que daría pie a un nuevo memorando de la DDRE2 (16 de noviembre) reafirmando en sus argumentos (FDA, 2000b). Según los informes de la FDA habían aparecido 49 casos de colitis isquémica y 21 de estreñimiento severo. De estos 70 casos, 34 fueron personas hospitalizadas sin que requirieran cirugía y 10 con cirugía —otras fuentes hablan de 93 hospitalizados para el 30 de octubre—. Además había 5 casos de pacientes muertos a causa de su consumo, lo que negó parcialmente la

compañía alegando que había investigado 3 casos y creía que los fallecimientos no se debían a Lotronex. Para el 31 de diciembre el número de muertos había aumentado a 13 (7 fuertemente asociados a Lotronex), al tiempo que se habían producido 85 casos de colitis isquémica y 352 hospitalizaciones (la mayoría debidas a problemas gastrointestinales), algo paradójico, pues al decir del doctor John Senior, como hemos dicho el oficial médico de la FDA que evaluó el medicamento, el IBS no está asociado ni a muertes ni a colitis isquémica.

A la información crítica de la FDA se unió la de organizaciones como Public Citizen (2000a, 2000b, 2000c) o reportajes aparecidos en *Los Angeles Times* que le merecerían a su autor, David Willman (2000a, 2000b, 2000c, 2000d), el Premio Pulitzer del año 2001, todos coincidentes en criticar tanto a Lotronex, por sus efectos negativos para la salud que no compensan los escasos beneficios conseguidos con su consumo, como a la evaluación realizada por la FDA, que a su entender había sido dependiente del laboratorio fabricante de Lotronex, Glaxo Wellcome.

Antes de que el producto fuera retirado del mercado todavía la FDA le propuso a Glaxo seguir comercializándolo, pero restringiendo su uso a mujeres menores de 65 años, argumentando que el problema de la colitis isquémica es más común en mujeres mayores de esa edad⁹. Finalmente, tras una reunión mantenida con la FDA, el 28 de noviembre de 2000 esta agencia comunicaba que Glaxo había decidido retirar voluntariamente el medicamento, una de las opciones planteadas por la FDA¹⁰, en un momento en

⁹ El argumento no parece justificado, pues tal como se había visto por los informes remitidos a la FDA hasta ese momento, más del 70% de las personas con colitis isquémica y más del 57% de las que padecían estreñimiento tras el consumo de Lotronex tenían menos de 65 años (Public Citizen, 2002a).

¹⁰ Según Horton, la FDA también le propuso a Glaxo, en lo que él consideraba un acto de sumisión, otras dos

que las acciones habían caído un 4,4% (Willman, 2000b)¹¹.

Tras la retirada del medicamento hubo presión de los pacientes, de la que se hacía eco Janet Woodcock, directora del *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), dependiente de la FDA, en una entrevista concedida al diario *Los Angeles Times*: «La gente que sufre a causa de enfermedades serias, que limitan su forma de vida o incluso que la amenazan, de manera repetida y enérgica le dicen a la FDA que están dispuestas a aceptar mayores riesgos debido a la naturaleza de sus enfermedades» (Willman, 2000d)¹². También McCarthy, en *The Lancet*, da cuenta de las numerosas cartas que llegaron a la FDA enviadas por los pacientes y sus médicos en las que pedían el acceso al medicamento; en particular cuenta el caso de 3 pacientes que intervinieron en la parte de *audiencia pública* de las sesiones celebradas en abril de 2002 por el comité consultivo que recomendó la aprobación de Lotronex, que hablaban maravillas del medicamento y que influyeron en los expertos (McCarthy, 2002). Por su parte, Horton (2001), en un editorial de la revista médica *The Lancet* titulado «Lotronex and the FDA: a fatal erosion of integrity», daba

cuenta de que Glaxo dio dinero para mantener grupos de pacientes con IBS. Según Ramona DuBose, portavoz de la compañía, el dinero estaba justificado porque dichos grupos habrían de participar en sus investigaciones y en sus programas educativos.

Con el cuadro de presiones del párrafo anterior, el 23 de abril de 2002 un comité consultivo de la FDA recomendaba que Glaxo volviera a comercializar Lotronex, a condición de que se establecieran limitaciones en su uso: determinar quién puede prescribirlo (se proponía hacer un registro de médicos que lo prescriben, que han de ser expertos en IBS) y hacer un seguimiento de los pacientes (McCarthy, 2002). También se proponía que la dosis se redujera a 1 mg. por día durante el primer mes, para evaluar posteriormente la oportunidad de dar 1 mg. dos veces al día. Esta medida sería contestada por Sydney Wolfe, de Public Citizen, por ilegal e inefectiva. Ilegal porque nunca antes se había evaluado esta dosis —la dosis utilizada en los estudios era de 2 mgs/día—. Inefectiva porque un meta análisis realizado por Public Citizen sobre 27 estudios aleatorizados y con grupo de control placebo que probaban distintos tratamientos para el IBS había demostrado la existencia de un enorme efecto atribuible al placebo, con tasas de respuesta del 47% de mediana (mediciones hechas como porcentaje de mejora). De hecho, de acuerdo con el informe del oficial médico de la FDA que evaluó esta baja dosis, «no hay evidencia adecuada de los estudios placebo-controlados de que una dosis de 1 mg. por día sea significativamente mejor que un placebo. Sin embargo, en dichos estudios sí que había evidencia de que el uso de ese gramo diario, comparado con el uso de un placebo, multiplicaba por cuatro el riesgo de padecer un estreñimiento lo suficientemente grave como para que los pacientes tuvieran que retirarse del estudio» (Wolfe, 2002).

El 7 de junio de 2002 la FDA anunciaba la aprobación de Lotronex con una comercialización limitada a mujeres que tuvieran fuerte

alternativas aparentemente menos radicales: que suspendiera temporalmente la comercialización mientras que continuaba la discusión o que limitara las actividades de marketing a los especialistas (Horton, 2001).

¹¹ Hasta septiembre de 2000, dos meses antes de su retirada, el medicamento había tenido unas ventas de 50,4 millones de dólares; y hasta el 17 de noviembre se había prescrito en 474.115 recetas (Willman, 2000b). Las ventas estimadas en EE.UU., el único país donde se vendía, para el período de 5 años posterior a su comercialización eran de 2.000 millones de dólares.

¹² En Davis y Abraham (2010: 19) puede verse un estudio detallado de la influencia que tuvieron los pacientes —y su «experiencia anecdótica», según denominación de los autores, frente a la denominada experiencia tecnocientífica de los expertos— en la aprobación de Lotronex. Su conclusión es que: «Verdaderamente, la experiencia anecdótica de los pacientes se integró en la ciencia regulatoria y en la toma de decisiones hasta el punto de que, en última instancia, se le dio prioridad por delante de la evidencia tecnocientífica».

diarrea como síntoma del IBS (se puede ver información al respecto en la página web de la FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110450.htm>). La aprobación incluía un programa de control de riesgo (*risk management*) para asegurar que pacientes y médicos estuvieran completamente informados de los riesgos y de los beneficios del medicamento.

Iressa

Este medicamento, indicado como terapia de tercera línea contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas, se aprobó primero en Japón en julio de 2002, después de que, según Hama, solo fuera inspeccionado durante 5 meses y a pesar de que dos ensayos clínicos (INTACT 1 y 2) hubieran fallado a la hora de mostrar un efecto favorable de Iressa como agente de primera línea en unión de otros citotóxicos (Hama, 2003). Inmediatamente después de que fuera comercializado empezaron a aparecer problemas de salud entre sus consumidores, llegando a contabilizarse 183 muertes directamente causadas por este producto (a 31 de enero de 2003), de un total de 23.500 pacientes tratados. Además de las personas fallecidas hubo otros 644 casos con efectos secundarios importantes, 473 de ellos (un 2% de todos los casos tratados) con problemas pulmonares agudos o neumonía intersticial, cifras que superan los efectos adversos de otros anticancerígenos ya introducidos en el mercado (Docetaxel, 0,1%; Gemcitabine, 1,5%; Irinotecanhydrochloride, 0,9%).

Para su aprobación por la FDA AstraZeneca, el laboratorio británico responsable del medicamento, presentó los resultados de dos ensayos clínicos fase II, uno central (pivotal) y otro de apoyo (suportive): estudios 0039 (216 personas) y 0016 (209 personas), respectivamente. En ambos ensayos se evaluaba la bondad de Iressa como terapia de tercera línea —los pacientes ya habían sido sometidos sin éxito al menos a dos trata-

mientos previos; en este caso un medicamento de platino y docetaxel—. En los ensayos se comparaban dos dosis diferentes de Iressa, 250 mgs/día y 500 mgs/día, para lo cual los pacientes eran aleatoriamente asignados a grupos con cada una de estas dosis. La eficacia del tratamiento se medía utilizando dos indicadores: respuesta objetiva del tumor (según medición y scanner) y mejora sintomática (según respuesta a una escala creada ad hoc). Como media, dado que se utilizaban dos dosis diferentes, se observó reducción del tumor en el 10% de los pacientes. La mejora sintomatológica durante al menos un mes se pudo apreciar en el 40% de todos los pacientes del ensayo 0039. Entre las reacciones adversas hay que contar un 25% de los pacientes del estudio 0039 que tuvieron problemas pulmonares, dos de los cuales murieron, y un 36% de los del estudio 0016.

Desde el punto de vista metodológico ambos estudios planteaban numerosos problemas, que restaban validez a sus resultados. El primero y más importante es que en ambos ensayos no había grupo de control con el que evaluar el posible efecto placebo producido por el tratamiento, tanto sobre la respuesta objetiva del tumor como, quizá más importante, en la mejora sintomática de los pacientes. Además, a los pacientes se les comunicaba el resultado de las mediciones del tumor, lo cual estaba correlacionado con sus respuestas a la escala que medía los síntomas —si el tumor responde uno se siente mejor—. Junto al tratamiento, a los pacientes se les suministraban otros medicamentos para tratar problemas respiratorios; dichos medicamentos podían tener un efecto importante (¿complementario al tratamiento?) en la mejora de los síntomas. Por último, un factor a destacar es que la muestra de pacientes participantes en el ensayo no era representativa de los pacientes a los que supuestamente iría dirigido el medicamento, de ser aprobado. Según el responsable del equipo evaluador de la FDA «la población de pacien-

tes que responden al ensayo no refleja el típico paciente de cáncer de pulmón de células no-pequeñas con metástasis» (FDA, 2002b)¹³.

Junto a estos dos ensayos clínicos el laboratorio realizó otros dos (fase III) para evaluar el medicamento como terapia de primera línea —pacientes que no han sido expuestos a una terapia previa—, que, a diferencia de los que acabamos de comentar, recibieron los parabienes de la comunidad científica, incluida la FDA. Se trataba de ensayos aleatorizados, doble ciego y con grupo de control en los que participaron algo más de 2.000 pacientes en total: INTACT 1 (1.093 pacientes) e INTACT 2 (1.037). INTACT 1 comparaba tres posibilidades: Gemcitabine más Cisplatin (ambos anticancerígenos ya aprobados y comercializados) más 250 mgs de Iressa, Gemcitabine más Cisplatin más 500 mgs de Iressa, y Gemcitabine más Cisplatin más placebo. INTACT 2 cambiaba Gemcitabine y Cisplatin por Taxol y Carboplatin, manteniendo los tres grupos con las distintas dosis de Iressa (250 y 500 mgs) y con el placebo. En ambos ensayos se estudiaba la supervivencia de los pacientes. Según el evaluador estadístico de la FDA que estudió los ensayos «no había diferencias estadísticamente significativas de supervivencia entre los grupos con ZD1839 [Iressa] y los del placebo», ni tampoco las había «con relación a segundos criterios de evaluación como la tasa de respuesta [tamaño del tumor] y el tiempo de progresión» (tomado de Barbehenn *et al.*, 2003a).

Además de los problemas metodológicos destacados en los párrafos anteriores, en términos clínicos parece que Iressa también plantea algunos problemas dignos de ser considerados, y que por alguna razón no se

¹³ Mientras que la supervivencia mediana de los pacientes con esta enfermedad estaba entre 6 y 9 meses, solo el intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el comienzo del ensayo clínico fue de 20 meses, lo que hace pensar que la población del estudio estaba cargada con pacientes que tenían tumores de crecimiento lento y menos agresivos.

tuvieron en cuenta a la hora de la evaluación, puesto que la compañía no los presentó: los datos preclínicos de estudios realizados con ratas y perros mostraban la toxicidad (pulmonar) del medicamento (Hama, 2003; Suzuki, 2003). Además, el producto, contrariamente a lo que se supone que es su principal beneficio científico, no ataca selectivamente a las células tumorales sino que inhibe el reemplazamiento de todo tipo de células, en particular aquellas que están dañadas, al bloquear el receptor molecular que controla su crecimiento epidérmico (EGFR). Puesto que Iressa va dirigido a pacientes que han recibido previamente otros tratamientos quimioterapéuticos, que han podido dañar sus tejidos, el medicamento impide su reparación y puede provocar neumonía, que es el principal problema encontrado como efecto secundario (Barbehenn *et al.*, 2003a).

A pesar de los antecedentes nada favorables que hemos relatado hasta ahora, tanto sustantivos como metodológicos, en septiembre de 2002¹⁴ el Comité Consultivo de Medicamentos Oncológicos (en inglés ODAC) de la FDA recomendó su aprobación por el procedimiento acelerado¹⁵, con la alegría del fabricante y de los mercados financieros que vieron en esta decisión de la FDA, que nadie se esperaba, el reflejo de una actitud más «gentil» a la hora de aprobar medi-

¹⁴ En ese momento todavía no se conocían las muertes acaecidas en Japón a causa del consumo del medicamento.

¹⁵ Se trata de un procedimiento que sirve para acelerar el proceso de aprobación de medicamentos destinados a pacientes que tienen enfermedades serias o que amenazan su vida y para las cuales no existe otro tratamiento. Una vez aprobado el medicamento debe seguir un ensayo aleatorizado post-comercialización (fase IV) que demuestre que realmente está asociado a beneficios clínicos. En este caso ya se habían hecho dos ensayos (INTACT 1 e INTACT 2) antes de que el medicamento se presentara para su aprobación, y daban resultados negativos. Según el responsable de evaluación de la FDA: «La FDA nunca ha recibido una solicitud de aprobación de un medicamento por el procedimiento acelerado cuando datos definitivos obtenidos en otros estudios muestran una falta de eficacia» (FDA, 2002b).

camentos¹⁶. «After Iressa, investors embrace gentler FDA», rezaba el titular del artículo escrito en *The Street.Com* por Adam Feuerstein al conocer la recomendación de la FDA de aprobar el medicamento, haciéndose eco del sentir de los mercados, que reaccionaron al alza una vez conocida la noticia¹⁷. ¿Qué motivó la aprobación de un producto que contaba con antecedentes tan poco favorables? Veamos cómo explican el caso Perancho y De la Serna: «Con la evidencia científica en la mano los consejeros de la FDA no estaban dispuestos a dar vía libre a Iressa hasta que no se obtuvieran datos más positivos. Así estaban las cosas el martes 25 de septiembre. Pero 24 horas después el fármaco recibía el beneplácito de una gran mayoría de los miembros que aconsejan a la agencia estadounidense. ¿Qué hizo cambiar los votos? Todos los asistentes a la reunión pública en la que se debatía el futuro inmediato de Iressa —entre ellos el oncólogo español Josep Baselga— coinciden en que se les encogió el corazón al escuchar durante una hora los testimonios de

15 enfermos, muchos acompañados de familiares próximos. Fueron estas emotivas declaraciones las que, contra todo pronóstico, modificaron el sentido el voto» (Diario *El Mundo*, suplemento Salud, 5 de octubre de 2002)¹⁸.

¿Y quiénes son los pacientes que intervinieron ante el Comité Consultivo sobre Medicamentos Oncológicos de la FDA que tanta importancia tuvieron en la decisión adoptada por este organismo? Aparte de pacientes a título individual y de asociaciones relacionadas con el cáncer y otras enfermedades, en su mayor parte financiados con dinero proveniente de los laboratorios farmacéuticos, en este caso tuvo una especial importancia una asociación, la *National Organization for Rare Disorders* (NORD), que intervino ante el Comité y llevó a varios de los pacientes individuales que también participaron en la sesión. Esta asociación, además de actuar en el campo de las enfermedades raras —no es el caso del cáncer de pulmón—, interviene en programas de asistencia-mediación para gente que no tiene un seguro de enfermedad, y que sin su ayuda estaría desamparada. Con relación a Iressa, a petición de AstraZeneca que era quien lo suministraba, la asociación facilitó este medicamento, en un programa de «acceso temprano», a más de 12.000 pacientes —más de 18.000 según otras fuentes (Feuerstein, 2002a)— que habían sido rechazados para participar en los ensayos clínicos. La asociación no presentó datos sobre las características de los pacientes ni sobre el tratamiento seguido o los resultados que se obtuvieron con el medicamento, algo que parecería lo lógico dada la magnitud de su intervención, pero sí que aportó su testimonio favorable al producto —«para la gente que estaba en su lecho mortuario y ahora están vivos, muchos de ellos sin trazas de tumor, ha sido una ex-

¹⁶ La FDA, al igual que el resto de las agencias de evaluación de medicamentos, se mueve entre la crítica de los laboratorios farmacéuticos, que la acusan de rigidez, y la de parte de la comunidad científica, que justamente por la presión de la industria farmacéutica comprueba de qué manera se van relajando los controles —reduciendo los tiempos de aprobación— a la hora de evaluar medicamentos. Al respecto de este problema es esclarecedor el artículo aparecido en *Los Angeles Times*, con los titulares siguientes (título y subtítulo): «How a new policy led to seven deadly drugs. Once a wary watchdog, the Food and Drug Administration set out to become a 'partner' of the pharmaceutical industry. Today, the public has more remedies, but some are proving lethal» (William, 2000). Analizando el caso de Lotronex, Davis y Abraham (2010) tratan también de la tendencia a infravalorar el riesgo para la salud que va implícito en la rápida aprobación de los medicamentos debido a la presión de los laboratorios y de las asociaciones de pacientes, a veces en colaboración con los primeros.

¹⁷ No solo subieron las acciones de AstraZeneca, que cerraron la sesión con un alza de un 4%, sino las del conjunto de los laboratorios que desarrollan productos anticancerígenos que actúan en la misma línea que Iressa (OSI Pharmaceuticals, ImClone Systems, Genentech y Abgenix), rompiendo así la fuerte presión vendedora que estaban experimentando contagiados por la mala marcha de Iressa.

¹⁸ La transcripción de la intervención de los pacientes en la reunión del comité a la que hace referencia la noticia puede verse en FDA, 2002b.

perencia extraordinaria tanto para ellos como para nosotros»— y una velada (implícita) amenaza al plantear qué pasaría si no se aprobaba el medicamento y toda la gente que estaba en su programa se quedaba sin tratamiento, creando, en palabras de Feuerstein, un «muy persuasivo lobby vocal a favor del medicamento» (Feuerstein, 2002a).

Otros casos

Lotronex no es el único caso de medicamento que pasa la prueba metodológica (científica) del ensayo clínico y que con el tiempo se retira del mercado por los daños que causa a la salud —quizá sí sea un caso algo excepcional en el sentido de que una vez retirado se volvió a aprobar—. Según un estudio conjunto de investigadores de la Harvard Medical School y de Public Citizen, referido al período 1975-2000 y aparecido en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA), la probabilidad de que un nuevo medicamento sea retirado del mercado o reciba una etiqueta de advertencia (*black-box*) en los 25 años siguientes a su aprobación es de un 20% (Lasser *et al.*, 2002). Comentando el artículo en cuestión, Sydney Wolf habla de la Mortífera Clase de 1997, refiriéndose a los medicamentos aprobados en ese año y que posteriormente serían retirados. Según Wolfe, en 1997 la FDA aprobó 39 nuevos medicamentos. En 2002, cuatro años después, ya se habían retirado del mercado 5 de ellos (Rezulin, Posicor, Duract, Raxar y Baycol) y otros dos habían recibido una *black-box* de advertencia; es decir, solo en 4 de los 25 años de los que habla el estudio de Lasser y colegas se habían retirado o habían recibido una advertencia el 18% de todos los medicamentos aprobados.

Willman, en el trabajo al que ya nos hemos referido al tratar de Lotronex y de Iressa, y que le valió el Premio Pulitzer de Periodismo Investigativo del año 2001, habla de 10 medicamentos retirados en el período 1997-2000: Lotronex, Rezulin, Redux y Pondimin (pastillas para adelgazar), Duract (analgésico), Seldane y Hismanal (medicamentos para

la alergia), Posicor (para la tensión arterial), Raxar (antibiótico) y Propulsid (medicamento para el ardor de estómago) (Willman, 2000c). En el tiempo que estuvieron en el mercado, estos 10 medicamentos fueron consumidos por más de 22 millones de americanos (el 10% de la población adulta).

Tomando otro período de referencia, de 1993 a 2000, Willman da cuenta de la retirada de 7 medicamentos (de entre los 10 a los que hacemos referencia en el párrafo anterior), causantes según los informes de la FDA de un total de 1.002 muertes (Willman, 2001d)¹⁹. Puesto que el recuento se hacía a partir de los informes que voluntariamente envían a la FDA médicos, pacientes y los propios laboratorios farmacéuticos siguiendo el programa MEDWATCH, es de suponer que estas cifras infravaloran de manera importante el número de fallecimientos. Por ejemplo, epidemiólogos como Strom, de la Universidad de Pensilvania (citado por Wilman, 2000d), hablan de que el número de casos conocidos de reacciones adversas de medicamentos a partir de los informes emitidos a la FDA estaría entre el 1 y el 10% de los casos reales, dado que no hay ningún incentivo que anime a los médicos a declarar los casos que conocen. El problema es que, contrariamente a las recomendaciones (que no imposiciones) de las agencias del medicamento, los laboratorios no realizan estudios fase IV (post-comercialización), para ver la incidencia de los fármacos que lanzan al mercado, por lo cual resulta imposible conocer las reacciones adversas que puedan producir.

Caso 2: Bio-Bac

Noticia del 29 de octubre de 2002:

Detenidas 23 personas, entre ellas 13 médicos y un farmacéutico, por la venta de 2 medicinas ile-

¹⁹ Solo se contabilizan los casos de fallecimientos en los que los medicamentos en cuestión aparecen como primer «sospechoso».

*gales. El «cerebro» de la red en prisión. [...] Todos ellos han sido arrestados como presuntos autores de delitos contra la salud pública, intrusismo profesional y estafa, riesgo y tenencia ilícita de armas. [...] Rafael Chacón, el «cerebro» de la operación, según la Guardia Civil, ha ingresado en prisión por orden de la titular del Juzgado de Instrucción número 2 de El Escorial. [...] En la operación, llamada «Brujo», se intervinieron 5 armas de fuego... La red pretendía abrirse al mercado internacional y vender sus productos a través de Internet o por teléfono a países como Arabia Saudí y Georgia y en el área de Sudamérica y Centroamérica. [...] Médicos cómplices de fraude. Las primeras investigaciones, llevadas a cabo por la Agencia Española del Medicamento y otras autoridades sanitarias, detectaron que la empresa fabricante del medicamento contaba con la ayuda de algunos médicos y farmacéuticos para comercializar estos productos. Así, estos médicos aconsejaban a pacientes con enfermedades graves que contactaran con la empresa fabricante para solicitar el producto, bien a través de los intermediarios ahora detenidos o utilizando una página web. Posteriormente, el producto era remitido a los pacientes mediante empresas de mensajería, con el fin de eludir los posibles controles sanitarios (Diario *El Mundo*).*

Noticia del 2 de septiembre de 2003:

*La Audiencia de Madrid no ve delito en el «caso Bio-Bac». Asegura que no se ha demostrado riesgo para la salud, ni que detrás exista una banda organizada. Ni indicios de delito, ni riesgo para la salud, ni afectados por su consumo... Tras bucear en los 2.400 folios del caso Bio-Bac, la Audiencia Provincial de Madrid no ha encontrado una sola prueba que demuestre la existencia de una banda organizada, los restos de algún enfermo envenenado o la peligrosidad de los frasquitos de aquella sustancia paralizada por el Ministerio de Sanidad a golpe de guardias civiles una noche de octubre de 2002. Un auto de la sección 17 de la Audiencia Provincial fechado el pasado 28 de julio rechaza la inhibición de la jueza de El Escorial que llevaba el caso y la ordena continuar con las diligencias, es decir, abrir un juicio oral o cerrar el asunto para siempre (Diario *El Mundo*).*

La primera de las noticias aparecía, en términos similares a la que hemos tomado de *El Mundo* del 29 de octubre de 2002, en todos los diarios nacionales; en algunos casos acompañada de fotos de la Guardia Civil que mostraban armas, una nevera con un frasco del producto incautado, además de otras que daban a entender que se trataba del alijo de una peligrosa banda de delincuentes. La segunda noticia solo podía leerse en *El Mundo* de 2 de septiembre, casi un año después, y daba cuenta de una resolución de la Audiencia Provincial de Madrid, de fecha 28 de julio, por la que se rechazaba la asociación que había establecido la Administración sanitaria durante todo este tiempo entre Bio-Bac y delito. Entre ambas noticias, casi un año de disputa entre unos pacientes, médicos y fabricante que reclamaban el acceso a Bio-Bac y una Administración que se lo negaba mezclando argumentos científicos con el recurso a la estigmatización (criminalización) del producto y de las personas que lo fabricaban y/o prescribían.

Bio-Bac ilustra el problema de las innovaciones que no son aceptadas por las instancias oficiales debido a que no han pasado la prueba de un ensayo clínico, a cuya realización en muchos de los casos previamente se han opuesto esas mismas instancias negadoras (Moss, 1980; Richards, 1988, 1991). Se trata de un producto (en la actualidad no tiene la consideración de medicamento y se comercializa como complemento alimenticio con el nombre de Renoven) que se utiliza contra distintas enfermedades como son la artritis reumatoide, el cáncer, el sida y la hepatitis. Este producto, que durante diez años estuvo financiado por la Seguridad Social, cuando en el año 1990 cambió la legislación sanitaria la Administración le negó la condición de medicamento por no haber pasado la prueba de un ensayo clínico (Campoy, 2003; Chacón Mejías, 1987; Moriano, 2003a, 2003b, 2003c).

Lo interesante de este caso es que la misma Administración que rechaza este me-

dicamento por no haber hecho un ensayo clínico es la que, primero, niega validez a los ensayos que el laboratorio afirma haber hecho fuera de España —en ocasiones niega su propia existencia— y, segundo, le impide que los realice bajo supervisión de la propia Administración. Para ello se alega que el producto no cumple los requisitos mínimos de carácter preclínico exigidos para someterse a esta evaluación metodológica, a pesar de que, como decimos, el producto había sido financiado por la Seguridad Social y llevaba en el mercado más de treinta años sin haber producido ningún daño (conocido/denunciado) contra la salud²⁰. A partir de su prohibición los propios consumidores, en vez de denunciar al fabricante, tal como ha ocurrido en otros casos (p. ej. Lipobay), constituyeron una asociación (*Consumidores de Bio-Bac*) que reclamaba su vuelta al mercado (como medicamento o como complemento alimenticio) y denunciaron al Ministerio de Sanidad ante los Tribunales de Justicia.

Paralelamente los partidos políticos PSOE (en ese momento en la oposición), IU, BNG, los Verdes y la candidata a la Presidencia de la Comunidad de Madrid en las elecciones autonómicas del 2003, Esperanza Aguirre, también intervinieron en el asunto reclamando desde distintas instancias (parlamentarias, mediáticas...) una solución que permitiera a los consumidores seguir disponiendo de este producto, tal como pretendían²¹. Además, junto a consumidores rele-

vantes (p. ej. un jefe de servicio de un gran hospital madrileño, ex secretario de Estado de Sanidad), como abogado defensor del fabricante intervino el ex ministro de Sanidad, Enrique Sánchez de León, lo cual creemos que introduce un dato importante a la hora de valorar la importancia del caso que estamos estudiando.

Además de la información anterior sobre Bio-Bac, el fabricante dice ofrecer a quien quiera pedírsela documentación de las pruebas preclínicas y de los ensayos clínicos realizados por su cuenta dentro y fuera de España. Se trata de 11 estudios preclínicos y 9 de toxicidad²². Junto a estas pruebas preclínicas, según el fabricante, Bio-Bac habría superado un ensayo clínico Fase I, tres ensayos Fase II y otros dos Fase III²³. Según la información facilitada por el fabricante, dichos estudios se realizaron mayoritariamente fuera de España, ante la negativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad a realizarlos en nuestro país, a pesar de haber obtenido el visto bueno de los Comités Éticos de los hospitales Ramón y Cajal y Severo Ochoa. En concreto las pruebas preclínicas y clínicas a las que nos acabamos de referir se realizaron en países tan diferentes como Alemania, Bélgica, Francia, Corea del Sur, Arabia Saudí, Dinamarca y Georgia. Con resultados satisfactorios, a decir del fabricante.

Un ejemplo de las pruebas pre-clínicas realizadas por Bio-Bac sería el estudio de

²⁰ En 1975, y por una resolución del INSALUD, se autorizó la dispensación de Bio-Bac con cargo a la Seguridad Social, resolución ratificada en 1979 por la Secretaría de Estado del Ministerio de Sanidad (Chacón Mejías, 1987: 5).

²¹ Los días 29 de abril y 5 y 6 de mayo del 2003 los partidos IU, BNG y PSOE, en el orden citado, presentaron en el Congreso de los Diputados sendas Proposiciones no de Ley, intercediendo a favor de Bio-Bac para que pudiera ser consumido bajo el rótulo de «uso pasivo» (IU), para que se tenga en cuenta la situación de los consumidores (BNG) y para que se distribuya como complemento dietético (PSOE) (Discovery Salud, 51, junio de 2003). EL 24 de septiembre, reunida la Comisión

de Sanidad en el Congreso de los Diputados, se produjo una Resolución por la que se desestimaban las tres Proposiciones (Boletín Oficial de las Cortes, 6 de octubre de 2003).

²² Los estudios preclínicos son todas aquellas pruebas que se realizan en el laboratorio y en animales de experimentación con el fin de comprobar las características de una sustancia, su posible toxicidad y la eficacia terapéutica que tiene en animales. El objetivo es ver si la sustancia puede pasar a ser probada en seres humanos mediante la realización de un ensayo clínico.

²³ Véase una explicación de las fases de los ensayos clínicos en la nota al pie 12 de este mismo artículo.

«Toxicidad aguda por vía endovenosa en ratas (test de inocuidad)». El estudio duró 14 días y fue realizado por el Laboratorio CIDA. El resultado fue que la sustancia posee una DL50 superior a 5.000 mg/kg, los animales no presentaron alteraciones y tuvieron una evolución normal. No hay toxicidad. Firmado por los siguientes especialistas: F. Palou (Director del Estudio), J. Zapatero (Director de Toxicología) y M. Lázaro (Unidad de Garantía de Calidad). Realizado el 8 de agosto de 1989.

Como ejemplo de ensayo clínico, en concreto en fase III, podemos incluir el siguiente: «Ampliación de la fase II en pacientes VIH positivos», realizado en el Hospital Kiss Curatorium de Múnich y Berlín (Alemania). Empresa responsable: MEDDOC ApS. Supervisión: Dr. Schiotz y Dr. Rittig (Dinamarca). Estudio clínico: Doctores Jägel, Guedes, Jäger y Gorriahn (Alemania). Aprobación: Comité Ético Médico. Objetivo: ampliar y profundizar los resultados de la fase II así como obtener resultados estadísticamente relevantes. Resultado: se confirman los resultados de la fase II. El producto eleva significativamente el recuento de células CD4 y CD8 sin producir efectos secundarios. Tolerancia buena a excelente. Los resultados son estadísticamente relevantes. Firmado por: Doctores Schiotz, Eva Wolf, Jägel-Guedes y Gorriahn. Fecha: Diciembre 1998.

Tras analizar la documentación aportada por el fabricante —a la que nos acabamos de referirnos en líneas anteriores, y de la cual hemos ofrecido solo una muestra—, Isabel Perancho y Alejandra Rodríguez, periodistas del *Suplemento de Salud* del diario *El Mundo*, concluyen que: «lo único que se puede concluir acerca de Bio-Bac es que, efectivamente, no parece inducir efectos tóxicos, que algunos de sus componentes pudieran tener un potencial inmuno-estimulante, según se ha visto en los estudios en animales y en cultivos celulares y se vislumbra en apenas tres trabajos en las fases iniciales en humanos, y poco más. El “inmenso volumen” de estudios en humanos al que

han hecho referencia los defensores del producto en las últimas semanas se reduce en la práctica a un ensayo de tolerancia y toxicidad (fase I) en 12 personas sanas, otros tres (fase II) en un total de 41 pacientes de artrosis y 65 de sida y uno más (el único en fase III) en 300 enfermos de artrosis, cuyos resultados son contradictorios al realizado con anterioridad en esta patología. Los expertos en sida, artrosis, microbiología e inmunología consultados admiten que los protocolos de los ensayos parecen adecuados, pero subrayan que los resultados son claramente “insuficientes” para avalar la eficacia del producto en ninguna de las citadas enfermedades. Su conclusión es que si funciona, aún está por demostrar. Comparando esta labor investigadora con la habitual en otros productos que han acabado en el mercado, el número de ensayos en cada patología es pequeño, así como el de los pacientes incluidos en cada uno de ellos» (Diario *El Mundo*, Suplemento Salud, 7 de diciembre de 2002).

Ante la crítica que se hacía en el mencionado artículo a la falta de documentación que probase los beneficios proclamados por el fabricante de Bio-Bac, parte de la cual queda recogida en la cita anterior, José Antonio Campoy, director de la revista *Discovery Salud*, argumenta lo siguiente: «Pero lo más lamentable es que en el artículo se explica que la documentación que obraba en su poder —y que les entregó precisamente quien esto escribe— no demostraba todo lo que el Sr. Chacón decía poseer. Y es lamentable porque yo mismo aclaré en persona a la redactora del suplemento que el resto de la documentación obraba en poder de Rafael Chacón y se la podría enseñar el viernes. Sin embargo, luego supe que éste la explicó que no era posible hacerlo tan pronto pero que no había inconveniente en quedar con ella el lunes. No quisieron esperar. El suplemento sale los sábados y querían sacarlo todo al día siguiente. Bien, esa premura puedo comprenderla pero lo que no es

aceptable es que en lugar de explicar a los lectores de *El Mundo* que Chacón les ha prometido entregar el resto de la documentación en breve oculten ese hecho haciendo creer que no existe nada más. Penoso» (Campoy, 2003).

Consultados los expertos por el diario *El Mundo* para que dieran su opinión sobre Bio-Bac, a un común denominador de crítica por no haber oído hablar de este producto en un congreso médico ni leído nada en ninguna revista científica, y de echar en falta que se haya realizado un ensayo para comprobar su bondad²⁴, uno de los médicos entrevistados afirmaba que «los ensayos realizados con pacientes de sida tienen muy pocos participantes. Aunque faltan algunos datos importantes, los resultados podrían servir de base para empezar a evaluar el producto en sucesivas investigaciones...» (Santiago Moreno, jefe de Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal. *El Mundo*, 2002).

En declaraciones a Onda Cero la presidenta del Colegio de Médicos de Madrid, Julia Fariña, declararía que Bio-Bac «no es un timo ni una estafa; es un producto que estaba a la venta y lo sabía Sanidad... Había estado en la Seguridad Social hace muchos años y no había sido denunciado. Sanidad sabía de su existencia porque ha sido presentado en multitud de sitios. Otra cosa es que no haya pasado el registro... no es un timo, porque considero que la sustancia estaba dándose en función de los resultados que se obtenían» (*Onda Cero*, miércoles, 30 de octubre de 2002, citado por *Libertad Digital*, 1 de noviembre de 2002).

²⁴ Emilio Martínez Mola, jefe del Servicio de Reumatología del Hospital La Paz, diría que «si se hace un estudio con un protocolo adecuado cualquier revista lo publica, aunque solo sea nacional. No tiene sentido». El problema es que para que se acepte que el protocolo propuesto es «adecuado» y, por tanto, se apruebe la realización del ensayo, entre otras condiciones el promotor ha de haber publicado —ser conocido—. Parece que no es tan simple como se pretende.

A pesar de las informaciones anteriores, que hablan del carácter cuando menos inocuo de Bio-Bac y de tener unas condiciones mínimas que aparentemente justificarían el interés de comprobar su validez mediante la realización de un ensayo clínico, transcurrido un tiempo, y tras no poder realizar dichos ensayos con el fin de convertir Bio-Bac en un medicamento, en el año 2007 el producto fue aprobado como complemento alimenticio con el nombre de Renoven, que es con el que se sigue comercializando en la actualidad.

Si comparamos lo ocurrido con Bio-Bac con lo que hemos visto referido a Lotronex e Iressa observamos lo que parece un agravio comparativo. Todo el mundo reconoce que Bio-Bac es, cuando menos, inocuo, cosa que no se puede decir de los otros dos productos. Además tiene una historia de más de treinta años, diez de los cuales sufragado por la Seguridad Social, en los que se ha estado utilizando supuestamente con beneficios y sin problemas conocidos para la salud —algo que tampoco ocurría con los otros medicamentos—. Por otra parte, el fabricante aporta documentación que muestra que ha realizado numerosas pruebas preclínicas y clínicas en las que aparentemente Bio-Bac ha obtenido resultados favorables —como hemos tratado de mostrar los beneficios de Lotronex e Iressa quedan más que cuestionados a la luz de las críticas que recibieron tras la realización de los ensayos clínicos—. Está también la opinión de los consumidores de Bio-Bac, que lejos de protestar contra el fabricante, a la vista de las críticas que desde múltiples instancias oficiales y desde los medios de comunicación se le hicieron a este producto, lo defienden y además denuncian al propio Ministerio de Sanidad por su actuación —la misma presión ejercieron los pacientes que utilizaban Lotronex, solo que con mucho más éxito probablemente debido al mayor respaldo que tenían—. Por último, hay expertos, además de todos los médicos que lo

recetaron y lo recetaban en el momento de su prohibición, que ven probables —en unos casos— o seguros —en otros— beneficios en este producto —en estas páginas solo hemos mostrado algunas de estas opiniones favorables.

Pues bien, en las circunstancias anteriores sería comprensible que la Administración hubiera mantenido el requisito de que Bio-Bac superase la prueba de un ensayo clínico para que el producto pudiera ser reconocido como un medicamento, además realizado bajo su supervisión, pero no tanto que se negase a la realización de dicho ensayo, tal como lo demandaban el fabricante y los pacientes y lo avalaban numerosos expertos. Realmente, con toda la información que manejamos resulta difícil de entender la situación creada con este producto, y nos hace pensar que lo que ha ocurrido con Bio-Bac puede ser una prueba de lo que tratamos de mostrar en este artículo: que la aplicación de los ensayos clínicos a la evaluación de medicamentos tiene algo más que metodología, al concurrir toda una serie de condicionantes socio-económicos que determinan no solo que dichos ensayos lleguen a realizarse sino también las conclusiones a las llegan, tal como mostrábamos en nuestro anterior artículo²⁵.

²⁵ Al respecto de la dificultad de conseguir la aprobación de un ensayo clínico tenemos un buen ejemplo en el caso de la Vitamina C, auspiciada como terapia anticancerígena por el doble premio Nobel Linus Pauling. Eveleen Richards da cuenta de todos los avatares que sufrió su propuesta hasta que se aceptó que fuera evaluada mediante un ensayo clínico, y los problemas subsiguientes a los que Pauling tuvo que enfrentarse en dicha evaluación por su desacuerdo con la forma en que se estaba llevando a cabo (Richards, 1988 y 1991). Otro caso, más reciente, sería el de los trabajos sobre el cáncer desarrollados por el profesor de la UCM Antonio Brú (véase su página web o su entrada en Wikipedia), quien, a pesar del respaldo que le ha dado la propia institución, no ha conseguido que se realice un ensayo clínico donde comprobar la eventual bondad de sus investigaciones sobre el cáncer.

CONCLUSIONES

El objetivo de nuestro trabajo es básicamente metodológico: queremos saber cómo funciona el modelo de evaluación de medicamentos basado en la realización de un ensayo clínico. Tal como explicamos, dicho modelo tiene dos partes constitutivas: el método (el ensayo clínico) y los condicionantes socio-económicos que pueden influir en su implementación. Es en ambos elementos (método más condicionantes) donde ponemos nuestra atención y sobre los que basamos nuestras conclusiones. Ello no quita que de los resultados que mostramos en el artículo se pueden derivar múltiples conclusiones relacionadas con los temas que trata la sociología, tanto del conocimiento científico como de la salud y la enfermedad, y que otros investigadores pueden utilizar para sus trabajos. En el primero de los campos, nuestras conclusiones pueden contribuir a que se entienda mejor por qué de diferentes saberes que en un momento dado compiten entre sí unos son aceptados mientras que otros se quedan por el camino (Collins y Pinch, 1996 y 2005; Fleck, 1986; Latour, 1988; Wallis, 1979). Dentro del campo de la sociología de la salud y la enfermedad en nuestro trabajo hay información que puede ser utilizada para reflexionar sobre la relación entre medicina y poder (Foucault, 1966; Conrad, 1992; Conrad y Schneider, 1980; Turner, 1995; Zola, 1972); o sobre el papel de la profesión médica en la sociedad (Freidson, 1970, sería la referencia obligada); también sobre el proceso de medicalización de la sociedad en base, parcialmente, a la científicidad (legitimidad) atribuida a los saberes médicos (*British Medical Journal*, 2002; Conrad, 2007; Illich, 1975; Márquez y Meneu, 2007), y la creación de enfermedades (Cassels, 2007; Conrad, 2010; Gérvas y Pérez Fernández, 2006; Moynihan, 2003a, 2003b, 2006; Moynihan y Cassels, 2005; Moynihan *et al.*, 2002; Payer, 1992; Petersen, 2008); o, finalmente y sin ánimo de ser exhaustivos, sobre el papel de la

industria farmacéutica en la producción del conocimiento médico oficial (Abraham, 1995, 2002, 2009). Por las razones expuestas nosotros obviamos este tipo de conclusiones y nos centramos en aquellas que tienen que ver con lo que es el objetivo de nuestra investigación.

Dicho lo anterior, vayamos ya con las conclusiones. Nuestro objetivo al realizar la investigación cuyos resultados hemos ofrecido en este y en nuestro anterior artículo sobre los ensayos clínicos (Sánchez Carrión, 2012a) era comprobar cuál es el funcionamiento del *modelo metodológico de evaluación* de medicamentos, que es el que subyace al uso de los ensayos clínicos, partiendo de la hipótesis de que dicho funcionamiento presenta deficiencias. Y ello porque nuestra formación metodológica y la información de la que disponíamos al empezar este trabajo nos hacía pensar que, por un lado, el *componente tecnológico* del modelo metodológico de evaluación adolece de problemas, si no imposibles de resolver cuando menos de difícil resolución; y, por otro, el *componente deontológico*, complementario al anterior, que es el que debería garantizar el control de las eventuales desviaciones voluntarias que se pueden producir en la aplicación de la herramienta, también entendíamos que se ve cuestionado en la realización de los ensayos clínicos.

Del objetivo del que acabamos de hablar en el párrafo anterior, ¿qué queda tras nuestra investigación? Respecto del *componente técnico* de los ensayos clínicos digamos que hemos presentado dos tipos de informaciones/pruebas que pueden avalar la crítica que hacemos a este método. Por un lado, el estudio de la naturaleza del ensayo clínico y de sus requisitos, en particular el referido a la necesidad de contar con muestras representativas de pacientes para poder generalizar los resultados obtenidos con las personas que participan en el ensayo al conjunto de la población, nos muestra que tal requisito, si no imposible de cumplir, cuando menos re-

sulta de muy difícil satisfacción. Y si las muestras de pacientes no son representativas, estadísticamente hablando, tal como se observa en los casos que hemos estudiado, resultan injustificadas las estimaciones y las pruebas de significación estadísticas que se hacen en los ensayos clínicos. Y en su lugar, en vez de hablar de representatividad estadística de las muestras de pacientes que intervienen en los ensayos o de significación estadística de las conclusiones obtenidas, se debería hablar de representatividad y de significación clínicas (Jacobson *et al.*, 1999; Kazdin, 1999; Tingey *et al.*, 1996). Resultaría más apropiado.

Junto a este problema de la representatividad, a nuestro modo de ver central para cuestionar las conclusiones obtenidas en la evaluación de medicamentos en términos estadísticos y mostrar la necesidad de basar su pertinencia en otro orden de justificaciones (p. ej. de tipo clínico), hay que añadir todos los problemas metodológicos que se plantean en los ensayos clínicos (de diseño, implementación, análisis, publicación...) y que comprometen tanto su validez externa como interna. Se trata de problemas que aparecen de manera inevitable cuando se traslada una técnica pensada para hacer experimentos con plantas al campo de la salud en humanos. De este tipo de problemas, sobre los que se pone en guardia en la literatura sobre diseños experimentales, dentro de los cuales caerían los ensayos clínicos (véanse las obras clásicas de Campbell y Stanley, 1978, y de Cook y Campbell, 1979), tenemos conocimiento tanto por la literatura dedicada a estudiar los problemas metodológicos que aparecen en los ensayos clínicos como por los resultados obtenidos al estudiar la aprobación de los dos medicamentos tratados en nuestra investigación (Lotronex e Iressa).

La crítica a los ensayos por los problemas *deontológicos* que aparecen en su realización creemos haberla justificado —si se quiere parcialmente, como paso previo

a futuras investigaciones— tanto con nuestro estudio del contexto socio-económico en el que se realizan (véase la primera parte de este trabajo en Sánchez Carrión, 2012a) como en el análisis de los tres medicamentos concretos que hemos estudiado y cuyos resultados aparecen en el presente artículo. El estudio del contexto nos mostraba la excesiva influencia que tienen los laboratorios farmacéuticos sobre el conjunto de los elementos/actores que intervienen en el proceso de evaluación, haciendo que la labor de estos se vea sesgada por la actuación de aquellos. Y esto puede ocurrir tanto en las fases de realización o de evaluación del ensayo como en la de publicación de sus resultados. Este último sesgo, favorable a la publicación de ensayos que ofrecen buenos resultados en detrimento de aquellos que los obtienen malos, y que da lugar a lo que en la literatura se conoce como *sesgo de publicación*, es especialmente relevante en una medicina que pretende basarse en la evidencia, pues lo publicado es precisamente lo que sirve de evidencia a la profesión médica para decidir entre las distintas opciones terapéuticas con las que tratar a sus pacientes. También el estudio de la literatura sobre la aprobación de medicamentos, más la investigación que hemos realizado sobre el proceso de evaluación de tres medicamentos concretos, apuntan a la diferente suerte que pueden correr los medicamentos cuando quieren ser evaluados; suerte que parece ser tanto más favorable cuanto más potente sea la dimensión del laboratorio que los respalda, independientemente de lo que sería la parte metodológica de la evaluación²⁶.

²⁶ En palabras de Abraham y Reed (2001: 125), cualificados investigadores del proceso de evaluación de los medicamentos, «...la ciencia técnica de la evaluación del riesgo que tienen los medicamentos se ha convertido en un medio para disfrazar la promoción de intereses comerciales, antes que una herramienta al servicio de la salud pública».

Y si nuestras conclusiones fueran acertadas, ¿carecería de sentido la realización de ensayos clínicos para evaluar medicamentos? ¿Qué consideraciones de orden práctico cabe hacer a partir de estas conclusiones? A la primera pregunta la respuesta es, obviamente, no. Lo que estaría injustificado es pretender que la evaluación se realiza de acuerdo a criterios rigurosamente estadísticos (científicos), lo que justifica que se deje fuera de la producción de saber médico sobre las enfermedades, por no ajustarse a estándares supuestamente científicos, a todos aquellos profesionales de la salud que o bien no pueden realizar ensayos clínicos, habida cuenta de su coste y de los problemas que plantea su realización, o no se les permite que los realicen. En definitiva, marginando a la práctica totalidad de la profesión médica que ha de renunciar a la capacidad que tiene de utilizar sus conocimientos, derivados de su formación y de su práctica cotidiana, para limitarse a aplicar saberes que un número cada vez más reducido de expertos y de laboratorios farmacéuticos dicen que es la evidencia médica.

Y en el orden práctico relativizar el conocimiento supuestamente científico derivado de los ensayos clínicos significaría abrir una puerta a la aportación de nuevos saberes sobre la enfermedad. Saberes que, bien compartiendo los mismos supuestos que la medicina oficial o bien basados en supuestos distintos (por ejemplo, fusionando cuerpo y mente e introduciendo la influencia de los acontecimientos sociales a la hora de pensar sobre las enfermedades), están llamando a la puerta de la sociedad para aportar sus conocimientos. Y dicha apertura es todavía más necesaria cuando a las limitaciones de la medicina oficial de las que estamos hablando vemos que se añade la existencia de un número cada vez mayor de personas (ciudadanos todos) que se acercan a ese tipo de saberes distintos al oficial reclamando su derecho a ser, además de

escuchados, atendidos con todas las garantías, y no como si de ciudadanos de segunda categoría se tratara, que es lo que ahora ocurre²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, John (1993): «Scientific Standards and Institutional Interests: Carcinogenic Risk Assessment of Benoxaprofen in the UK and US», *Social Studies of Science*, 23: 387-444.
- (1995): *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry: Controversy and Bias in Drug Regulation*, Londres: UCL y St Martins Press.
- (2002): «The Pharmaceutical Industry as a Political Player», *The Lancet*, 360: 1498-1502.
- (2007): «Drug Trials and Evidence Bases in International Regulatory Context», *BioSocieties*, 2: 41-56.
- (2008): «Bias and Science in Knowledge Production: Implications for the Politics of Drug Regulation», en O. O'Donovan y K. Glavanis-Grantham (eds.), *Power, Politics and Pharmaceuticals*, Cork: Cork University Press.
- (2009): «The Sociological Concomitants of the Pharmaceutical Industry and Medications», en P. Conrad et al. (eds.), *American Sociological Association Handbook of Medical Sociology*, Vanderbilt: Vanderbilt University Press.
- y Courtney Davis (2009): «Drug Evaluation and the Permissive Principle: Continuities and Contradictions between Standards and Practices in Antidepressant Clinical Trial Regulation», *Social Studies of Science*, 39: 569-598.
- y Graham Lewis (1998): «Secrecy and Transparency of Medicines Licensing in the EU», *The Lancet*, 352: 480-482.
- y — (1999): «Harmonising and Competing for Medicines Regulation: How Healthy are the European Union's System of Drug Approval?», *Social Science and Medicine*, 48, 11: 1655-1667.
- y Tim Reed (2001): «Trading Risks for Markets: The International Harmonization of Pharmaceutical Regulation», *Health, Risk & Society*, 3 (1): 113-128.
- Als-Nielsen, Bodil, Wendong Chen, Christian Gluud y Lise L. Kjaergard (2003): «Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events?», *Journal of the American Medical Association*, 290 (7): 921-928.
- Altman, Douglas G. (2002): «Poor-quality Medical Research», *Journal of the American Medical Association*, 287: 2765-2767.
- Angell, Marcia (2000): «Is Academic Medicine for Sale?», *New England Journal of Medicine*, 342: 1516-1518.
- AstraZeneca (2002): «IRESSA (ZD1839, gefitinib): ODAC Briefing Document», AstraZeneca.
- Barbehenn, Elizabeth, Peter Lurie y Sidney M. Wolfe (2000a): «Alosetron for Irritable Bowel Syndrome», *The Lancet*, 356, 9246: 2009.
- (2000b): «Petition to the Food and Drug Administration to Remove Lotronex from the Market», *Public Citizen HRG Publication #1533*.
- (2001): «Letter to the FDA Concerning a Memo from their Office of Post-marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) that Confirms and Extends the Dangers of the Drug Lotronex for Irritable Bowel Syndrome», *Public Citizen HRG Publication #1566*.
- (2003a): «Letter to FDA Expressing Concerns about the Pending Approval of the Cancer Drug Gefitinib (IRESSA)», *Public Citizen HRG Publication #1665*.
- (2003b): «Petition to the FDA to Add a Black Box Warning to the Label of the Cancer Drug IRESSA», *Public Citizen HRG Publication #1667*.
- Barnes, Patricia M., Eve Powell-Griner, Kim McFann y Richard L. Nahin (2004): «Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults, United States, 2002», *Adv Data*. May 27 (343): 1-19.
- , B. Bloom y Richard L. Nahin (2008): «Complementary and Alternative Medicine use among Adults and Children: United States», 10 (12): 1-23.
- Beck, Ulrich, Anthony Giddens y S. Lash (1997): *Modernización reflexiva*, Madrid: Alianza Editorial.

²⁷ Tres buenas referencias para saber de la importancia que tienen las medicinas complementarias y alternativas son los trabajos de Eisenberg et al. (1998) y Barnes et al. (2004 y 2008), en los que se ofrecen datos estadísticos sobre el creciente uso de estas medicinas en los EE.UU —lamentablemente, en España la Encuesta de Salud del Ministerio de Sanidad apenas incluye preguntas sobre este tema, por lo que se carece de datos al respecto—. Sobre las razones que llevan al uso de las medicinas alternativas, razones fundamentalmente de tipo postmoderno, véanse dos artículos de Siahpush (1998 y 2000).

- BioSocieties (2007): Special Issue: The Construction and Governance of Randomised Controlled Trials, *BioSocieties*, 2 (1).
- Bodenheimer, Thomas (2000): «Uneasy Alliance - Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry», *New England Journal of Medicine*, 342, 20: 1539-1544.
- British Medical Journal (Editorial) (1994): «The Scandal of Poor Medical Research», *British Medical Journal*, 308: 283-284.
- British Medical Journal (2002) Número monográfico sobre la medicalización, *British Medical Journal*, 324.
- Cameron, Daniel J. (2006): «Generalizability in two clinical trials of Lyme disease», *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 3: 12.
- Camilleri, M., A. Northcutt, S. Kong, G. Dukes, D. McSorley y A. Mangel (2000): «Efficacy and Safety of Alosetron in Women with Irritable Bowel Syndrome: A Randomised, Placebo-controlled Trial», *The Lancet*, 355, 9209: 1035-1040.
- Campbell, D. y J. Stanley (1978): *Diseños experimentales y cuasi experimentales en la investigación social*, Buenos Aires: Amorrortu.
- Campoy, José Antonio (2003): «La verdad sobre el Bio-Bac», *Discovery Salud*, 46.
- Carroll, Kathleen M., Charla Nich, A. Thomas McLellan, James R. McKay y Bruce J. Rounsaville (1999): «“Research” versus “real-world” patients: representativeness of participants in clinical trials of treatments for cocaine dependence», *Drug Alcohol Dependence*, 54 (2): 171-177.
- Cassels, Alan (2007): *The ABCs of Disease Mongering: An Epidemic in 26 Letters*, Victoria: EmDash Publishing.
- Cauchon, Denis (2000): «FDA Advisers Tied to Industry», *USA Today*, 25 de septiembre.
- Chacón Mejías, Fernando (1987): *Protobios o enzimas vivientes*, Córdoba: Chacón Cáncer.
- Clarke, Mike y Andrew Oxman (2003): *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.6*, Oxford: The Cochrane Library.
- Collins, Harry y Trevor Pinch (1996): *El golem. Lo que todos deberíamos saber acerca de la ciencia*, Barcelona: Grijalbo Mondadori.
- (2005): *Dr. Golem: How to Think about Medicine*, Chicago: University of Chicago Press.
- Conrad, Peter (1992): «Medicalization and Social Control», *Annual Review of Sociology*, Vol. 18: 209-232.
- (2007): *The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders*, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- (2010): «The social construction of illness: key insights and policy implications», *Journal of Health and Social Behavior*, 51(S): S67-S79.
- y Kristin K. Barker (2010): «The Social Construction of Illness: Key Insights and Policy Implications», *Journal of Health and Social Behavior*, 51 (S): S67-S78.
- y Joseph W. Schneider (1980): *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness*, St. Louis: Mosby.
- Cook, T. D. y D. T. Campbell (1979): *Quasi-experimentation: Design and Analysis for Field Settings*, Chicago: Rand McNally.
- Davis, Courtney y John Abraham (2009): «Deconstructing Pharmaceutical “Science”, “Innovation”, and “Therapeutic Breakthrough”: A case study in the ideologies and realities of drug regulation in the US and supranational EU», paper presentado en la *Tracing Pharmaceuticals' Conference*, Universidad de Edimburgo, del 17 al 20 de junio de 2009.
- (2010): «Rethinking Innovation Accounting in Pharmaceutical Regulation: A case Study in the Deconstruction of Therapeutic Advance and Therapeutic Breakthrough», *Science Technology Human Values OnlineFirst*.
- De la Serna, José Luis (2003): «¿Cuál es la tasa de supervivencia con Iressa?», *El Mundo Salud*, 31 de julio.
- Djulfbegovic, Benjamin *et al.* (2000): «The Uncertainty Principle and Industry-sponsored Research», *The Lancet*, 356, 9248, 23 de diciembre.
- Dowie, Mark (2004): «Biotech Critics at Risk. Economics Calls the Shots in the Debate», *San Francisco Chronicle*, 11 de enero.
- Eisenberg, David M., Roger B. Davis, Susan L. Ettner, Scott Appel, Sonja Wilkey, Maria Van Rompay y Ronald C. Kessler (1998): «Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997. Results of a Follow-up National Survey», *Journal of the American Medical Association*, 280, 18: 1569-1575.

- FDA (2000a): «FDA Approves Irritable Bowel Syndrome Treatment for Women», *FDA Talk Paper*, 9 de febrero.
- (2000b): *NDA 21-107: Memorandum: Lotronex (alosetron) Safety & Risk Management Summary*, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research.
- (2002a): «Drug Information: Patient-physician Agreement for Lotronex», *Center for Drug Evaluation and Research*, 7 de junio.
- (2002b): FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document NDA 21-399 for the use of IRESSA for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received platinum-based chemotherapy, 20 de agosto de 2002. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_01_AstraZeneca.pdf.
- (2002c): *Oncologic Drugs Advisory Committee, 72nd Meeting* <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3894T.htm>
- (2003a): «Questions and Answers on Iressa», www.dsa.gov/drug/infopage/iressa/iressaQ&A.htm
- (2003b): «FDA Approves New Type of Drug for Lung Cancer», *Press Release de la FDA*, 5 de mayo, www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00901.html
- Feuerstein, Adam (2002a): «After Iressa, Investors Embrace Gentler FDA», *The Street.com* (en línea). http://www.thestreet.com/_yahoo/tech/adamfeuerstein/10044154.html, último acceso, 1 de octubre de 2011.
- (2002b): «AstraZeneca Scores Come back Victory on Iressa», *The Street.com* (en línea). http://www.thestreet.com/_yahoo/tech/adamfeuerstein/10044113.html, último acceso, 1 de octubre de 2011.
- Fleck, Ludwik (1986) [1935]: *La génesis y el desarrollo de un hecho científico*, Madrid: Alianza Editorial.
- Foss, Krista (1999): «Medical Studies: Trials and Errors», *Globe & Mail*, Nov. 23, Sect. R: R10.
- Foucault, Michel (1966): *El nacimiento de la clínica. Una arqueología de la mirada médica*. Madrid: Siglo XXI.
- Freak-Poli, Rosanne, Peng Bi y Janet E. Hiller (2007): «Trends in Cancer Mortality during the 20th Century in Australia», *Australian Health Review*, 31(4): 557-564.
- Garattini, Silvio y Vittorio Vértete (2001): «Adjusting Europe's Drug Regulation to Public Health Needs», *The Lancet*, 358: 64-67.
- Gérvas, Juan y Mercedes Pérez Fernández (2006): «Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria», *Gaceta Sanitaria*, 20 (Suplemento 3): 66-71.
- Gotay, Carolyn C. (2006): «Increasing Trial Generalizability», *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6): 846-847.
- Hama, Rokuro (2003): «Iressa Should Have Never Been Aproved», ISDB Newsletter, 17. <http://npojp.org/iressa/iressaalSDB-Feb-2.html>
- Holmberg, Lars, Michael Baum y Hans-Olov Adami (1999): «On the scientific inference from clinical trials», *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 5 (2): 157-162.
- Horton, Richard (2001): «Lotronex and the FDA: A Fatal Erosion of Integrity», *The Lancet*, 357, 9268: 1544-1545.
- Illich, Ivan (1975): *Némesis médica: la expropiación de la salud*, Barcelona: Barral Editores.
- Inoue, Akira, Yasuo Saijo, Makoto Maemondo, Kazunori Gomi, Yutaka Tokue, Yuichiro Kimura, Masahito Ebina, Toshiaki Kikuchi, Takuya Moriya y Toshihiro Nukiwa (2003): «Severe Acute Interstitial Pneumonia and Gefitinib», *The Lancet*, 361, 9352: 137-139.
- Inranzo, J. Manuel, J. Rubén Blanco, Teresa González de la Fe, Cristóbal Torres y Alberto Cotillo (1995): *Sociología de la ciencia y la tecnología*, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- y J. Rubén Blanco (1999): *Sociología del conocimiento científico*, Madrid: CIS.
- Jacobson, N. S., L. J. Roberts, S. B. Berns, y J. B. McGlinchey (1999): «Methods for Defining and Determining the Clinical Significance of Treatment Effects: Description, Application, and Alternatives», *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67: 300-301.
- Jadad, Alejandro R. (1998): «The randomized controlled trial gets a middle-aged checkup», *Journal of the American Medical Association*, 279: 319-320.
- Jüni, Peter, Douglas G. Altman y Matthias Egger (2001): «Assessing the quality of controlled clinical trials», *British Medical Journal*, 323: 42-46.
- Kazdin, Alan E. (1999): «The Meanings and Measurement of Clinical Significance», *Journal of*

- Consulting and Clinical Psychology*, 67 (1): 332-339.
- Kolata, Gina (2009): «As Other Deaths Rates Fall, Cancer Scarcely Moves», *The New York Times*, 24 de abril.
- Lasser, Kareen E., Paul D. Allen, Steffie J. Woolhandler, David V. Himmelstein, Sidney M. Wolf y David H. Bor (2002): «Timing of New black-box Warning and Withdrawals from Prescription Medications», *Journal of the American Medical Association*, 287: 2215-2220.
- Latour, Bruno (1988): *The Pasteurization of France*, Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Márquez, Soledad y Ricard Meneu (2007): «La medicalización de la vida y sus protagonistas». *Eikasi, Revista de Filosofía*, II 8: 65-86.
- M. D. (2003): «Un fármaco contra el cáncer de pulmón, relacionado con 81 muertes en Japón», *ABC*, 6 de diciembre.
- McCarthy, Michael (2002): «FDA Recommends Bringing Controversial IBS Drug Back», *The Lancet*, 359, 9316: 1491-1492.
- Mills, James L. (1993): «Data Torturing», *New England Journal of Medicine*, 329: 1196-1199.
- Montaner, Julio S. G., Michael V. O'Saughnessy y Martín T. Schechter (2001): «Industry-sponsored Clinical Research: A Double-edged Sword», *The Lancet*, 358: 1893-1895.
- Moriano, Fermín (2003a): «Bio-Bac: historia de un descubrimiento», *Discovery Salud*, 46 (1): 26-32.
- (2003b): «Evidencias científicas de la eficacia de Bio-Bac», *Discovery Salud*, 47 (2): 34-42.
- (2003c): «Qué es y significa para el mundo Bio-Bac», *Discovery Salud*, 48 (3): 28-34.
- Moss, R. V. (1980): *The Cancer Syndrome*, Nueva York: The Grove Press.
- Moynihan, Ray (2003a): «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 1: Entanglement», *British Medical Journal*, 326: 1189-1192.
- (2003b): «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 2: Disentanglement», *British Medical Journal*, 326: 1193-1196.
- (2006): «Scientists find new disease: motivational deficiency disorder», *British Medical Journal*, 332: 745.
- , Iona Heath, David Henry y Peter Gotzche (2002): «Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering Commentary: Medicalisation of risk factors», *British Medical Journal*, 324: 886-891.
- Moynihan, Ray y Alan Cassels (2005): *Selling sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*, Nueva York: Nation Books.
- Payer, Lynn (1992): *Disease-Mongers*, Nueva York: John Wiley.
- Perancho, Isabel y Alejandra Rodríguez (2002a): «Bio-Bac, 'milagro' sin ciencia», *Suplemento de Salud de El Mundo*, 7 de diciembre.
- y José Luis de la Serna (2002b): «Los pacientes elevan su voz», *El Mundo*, 5 de octubre.
- Petersen, Melody (2008): *Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs*, Farrar: Straus & Giroux.
- Public Citizen (2000a): «Petition to the Food and Drug Administration to remove Lotronex from the market», *Public Citizen HRG Publication #1533*, de 31 de agosto.
- (2000b): «Letter to the Food and Drug Administration updating the number of cases of ischemic colitis reported in our 8/31/00 petition», *Public Citizen HRG Publication #1544*, de 30 de octubre.
- (2000c): «Letter to Lancet on Alosetron for irritation bowel syndrome showing data manipulation in a company-sponsored clinical trial», *Public Citizen HRG Publication #1551*, de 9 de diciembre.
- (2001a): «Letter to the FDA concerning a memo from their Office of Post-marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) that confirms and extends the dangers of the drug Lotronex for irritable bowel syndrome», *Public Citizen HRG Publication #1566*, de 18 de abril.
- (2001b): «Problems in the new drug approval process: a case study of Lotronex», *Public Citizen's Congress Watch*.
- (2002a): «Problems in the new drug approval process: a case study of Lotronex», *Public Citizen*, 23 de abril.
- (2002b): «Allowing Lotronex back on the market will endanger patients», *Public Citizen's Congress Watch* de 7 de junio.

- (2003a): «Cancer drug Iressa should not be approved, Public Citizen tells FDA», *Public Citizen Press Release*.
 - (2003b): *The other drug war 2003: drug companies deploy an army of 675 lobbyists to protect profits*, Public Citizen's Congress Watch.
 - (2003c): «Petition to the FDA to add a black box warning to the label of the cancer drug IRESSA», HRG Publication #1667.
- Ramsay, Sarah (2001): «Online Database Reveals Researchers' Industry Ties», *The Lancet*, 357, 9269: 1677.
- Richards, Eveleen (1988): «The Politics of Therapeutic Evaluation: The Vitamin C and Cancer Controversy», *Social Studies of Science*, 18: 653-701.
- (1991): *Vitamin C and Cancer: Medicine or Politics?*, Londres: Macmillan.
- Sánchez Carrión, Juan Javier (2012a): «Sociología de la evaluación médica: problemas metodológicos y contexto socio-económico de los ensayos clínicos», mimeografiado (en proceso de evaluación).
- (2012b): «La encuesta, herramienta cognitiva», *Papers*, 97 (1): 169-192.
- Serna, José Luis de la (2001): «400 nuevos fármacos contra el cáncer», *El Mundo*, 3 de noviembre.
- Siahpush, Mohammad (1998): «Postmodern Values, Dissatisfaction with Conventional Medicine and Popularity of Alternative Therapies», *Journal of Sociology*, 34 (1): 58-70.
- (2000): «A Critical Review of the Sociology of Alternative Medicine: Research on Users, Practitioners and the Orthodoxy», *Health*, 4 (2): 159-178.
- Solís, Carlos (1994): *Razones e intereses. La historia de la ciencia después de Khun*, Barcelona: Paidós.
- Stolley, Paul D. (2002): «Statement», Testimony before FDA Gastrointestinal Drugs and Drug Safety Advisory Committee Hearing concerning Alose-tron, 23 de abril de 2002.
- Surman, Craig BruceHackett, Michael C. Monuteaux, Carter R. Petty, Stephen V. Faraone, Thomas J. Spencer, Nicole F. Chu y Joseph Biederman (2010): «Representativeness of participants in a clinical trial for attention-deficit/hyperactivity disorder? Comparison with adults from a large observational study», *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12): 1612-1616.
- Suzuki, Toshihiro (2003): «Petition for immediate cessation of all sales of Iressa and subsequent revocation of Ministry of Health, Labor and Welfare approval for Iressa for treatment of lung cancer», ISDB Newsletter, 17. <http://www.yakugai.gr.jp/english/030401.html>
- The Lancet (2001): «The Tightening Grip of Big Pharma», *The Lancet*, 357, 9263: 1141.
- (2002): «The FDA and The Lancet: an exchange», *The Lancet*, 358, 9279: 415-418.
- Tingey, R. C., M. J. Lambert, G. M. Burlingame y N. B. Hansen (1996): «Assesing Clinical Significance: Proposed Extensions to Method», *Psychotherapy Research*, 6 (2): 109-123.
- Turner, Bryant S. (1995): *Medical power and social knowledge*, Londres: Sage Publications.
- Wallis, Roy (1979): *On the Margins of Science: The Social Construction of Rejected Knowledge*, Sociological Review Monographs, 27, Stafford: University of Keele.
- Warde, Ibrahim (2001): «Conflicts of Interest in the Campus. For Sale: US Academic Integrity», *Le Monde Diplomatique*, 1 de marzo.
- Wazana, A. (2000): «Physicians and the Pharmaceutical Industry: Is a Gift ever just a Gift?», *Journal of the American Medical Association*, 283: 373-380.
- Westen, Drew I. (2005): «Patients and Treatments in Clinical Trials are not Adequately Representative of Clinical Practice», en Norcross, John C. et al. (eds.), *Evidence-Based Practices in Mental Health*, Washington D.C.: American Psychological Association.
- Will, Catherine M. (2007): «The Alchemy of Clinical Trials», *BioSocieties*, 2 (1): 85-99.
- Willman, David (2000a): «The Rise and Fall of the Killer Drug Razulin», *Life Extension Magazine*, septiembre.
- (2000b): «FDA Minimized Issue of Lotronex's Safety», *Los Angeles Times*, 16 de noviembre.
 - (2000c): «Drug Lotronex Pull over for Safety Fears», *Los Angeles Times*, 29 de noviembre.
 - (2000d): «How a New Policy Led to Seven Deadly Drugs», *Los Angeles Times*, 20 de diciembre.
 - (2000e): «Lotronex: Officer Foresaw Deadly Effects», *Los Angeles Times*, 20 de diciembre.
- Wilmshurst, Peter (1997): «The Politics of Disclosure», *The Lancet*, 349 (9064): 1558.

- (2000): «Academia and industry», *The Lancet*, 356, 9226: 338-339.
- Wolfe, Sidney M. (2002): «Benefits of Alosetron: serious problem with Irritable Bowel Syndrome studies because very high placebo response rate», Testimony before FDA Gastrointestinal Drugs and Drug Safety Advisory Committee Hearing concerning Alosetron, 23 de abril.
- , Elizabeth Barbehenn y Larry Sasich (2000): «Letter to the Food and Drug Administration Updating the number of cases of ischemic colitis reported in our 8/31/2000 petition», Public Citizen HRG Publication #1544.
- Wright, James R., Sarah Bouma, Ian Dayes, Jonathan Sussman, Marko R. Simunovic, Mark N. Levine y Tim J. Whelan (2006): «The importance of reporting patient recruitment details in phase III trials», *Journal of Clinical Oncology*, 24: 843-845.
- Zimmerman, Mark, Jill I. Mattia y Michael A. Posternak (2002): «Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?» *American Journal of Psychiatry*, 159: 469-473.
- Zola, Irving Kenneth (1972): «Medicine as an Institution of Social Control», *The Sociological Review*, 20 (4): 487-509.

RECEPCIÓN: 13/09/2011

REVISIÓN: 02/07/2012

APROBACIÓN: 20/08/2012