Globethics Repository

Conflicto de intereses en ensayos clínicos iniciales involucrando pacientes con neoplasia de pulmón [Conflict of interests, benefits and harms involved in clinical trials in lung cancer]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository. More information on Globethics see https://www.globethics.net. Data and content policy of Globethics Repository see https://repository.globethics.net/pages/policy.

Item Type	Article
Authors	Santos,Marcos
Publisher	Conselho Federal de Medicina
Rights	Creative Commons Copyright (CC 2.5)
Download date	2026-11-08 01:53:12
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/238269

Conflicto de intereses en ensayos clínicos iniciales involucrando pacientes con neoplasia de pulmón

Marcos Santos [1], Dillian Adelaine Cesar da Silva [2], Flavio Rocha Lima Paranhos [3]

Resumen

El tratamiento estándar para la neoplasia de pulmón de células no pequeñas (NPNPC) localmente avanzada es la radio quimioterapia (RQT). Resultados de supervivencia, todavía, insatisfactoria, han estimulado estudios iniciales con drogas blanco. El presente estudio ha examinado los conflictos de interés que influyen en ensayos clínicos de fase I/II utilizando la terapia blanco + RQT en pacientes con NPNPC localmente avanzada, basada en meta análisis presentada precedentemente. La supervivencia alcanzada no ha resultado en ninguna diferencia estadística si comparada con el tratamiento estándar. Sin embargo, se ha visto un aumento de la toxicidad. Y además, el 85,7% de los estudios han informado la existencia de conflictos de intereses. Se ve, entonces, que la financiación de la industria farmacéutica puede estar asociada con resultados favorables para el tratamiento probado. De acuerdo con la DUBDH, los beneficios deben ser maximizados y los posibles daños deben ser, minimizados. Y entre tanto, los pacientes con enfermedad potencialmente curable, que se someten a estudios a menudo patrocinados por la industria presentaron una disminución de la calidad de vida. La conclusión de estos estudios, posiblemente influenciada por los conflictos de intereses de los investigadores, se aleja, frecuentemente de la realidad.

Palabras-clave: Conflicto de intereses. Medición de riesgo. Investigación biomédica-riesgo.

Resumo

Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão

O tratamento padrão para neoplasia de pulmão de não pequenas células (NPNPC) localmente avançada é radioquimioterapia (RQT). Resultados insatisfatórios de sobrevida estimularam estudos iniciais com drogas-alvo. O presente trabalho analisou conflitos de interesse envolvidos em ensaios clínicos fase I/II utilizando-se terapia-alvo + RQT, em pacientes com NPNPC localmente avançada, com base em metanálise apresentada anteriormente. A sobrevida alcançada não demonstrou diferença estatística, comparada ao tratamento-padrão. No entanto, houve aumento da toxicidade. Além disso, 85,7% dos estudos registraram existência de conflitos de interesses. Avaliou-se que o financiamento, pela indústria farmacêutica, está associado a conclusões favoráveis ao tratamento testado. Conforme a DUBDH, benefícios devem ser maximizados e qualquer dano possível, minimizado. E, no entanto, pacientes com enfermidade potencialmente curável, submetendo-se a estudos frequentemente patrocinados pela indústria, apresentaram qualidade de vida diminuída. A conclusão desses estudos, possivelmente influenciada pelos conflitos de interesses dos pesquisadores, está frequentemente distanciada da realidade.

Palavras-chave: Conflito de interesses. Medição de risco. Pesquisa biomédica-risco.

Abstract

Conflict of interests in initial clinical practice involving patients whith lung neoplasia

The standard treatment for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is radiochemotherapy (RCT). Unsatisfactory overall survival stimulated initial studies with targeted therapy. This study examined conflicts of interest involved in phase I/II clinical trials using targeted therapy + RQT in patients with NSCLC, based on a previously presented metanalysis. The survival achieved with targeted therapy showed no statistical difference, when compared to standard treatment. However, an increase of toxicities was observed. Besides, 85.7 % of the studies reported conflict of interests. It was found, thus, that the pharmaceutical industry funding is probably associated with favorable results. As shown in the DUBDH, benefits should be maximized and any possible harm, minimized. In this sense, patients with potentially curable disease, undergoing studies (often industry-sponsored), exhibit, though, diminished quality of life. The conclusion of these studies, considered the financial interests of investigators, is often detached from reality.

Keywords: Conflict of interest. Risk assessment. Biomedical research-risk.

1. **Doutorando** mrcsantos@unb.br **2.** **Mestranda** dilliancs@gmail.com **3.** **Pós-doutor** flavioparanhos@uol.com.br – Universidade de Brasília, Brasília/DF, Brasil.

Correspondência
Marcos Santos – Cátedra Unesco de Bioética. Campus Universitário Darcy Ribeiro CEP 70910-900. Brasília/DF, Brasil.

Declaram não haver conflitos de interesse.

El cáncer de pulmón es el más común de todos los tumores malignos, cuando hombres y mujeres son considerados en conjunto. En 2012 se esperaban en Brasil 18 nuevos casos para cada 100.000 hombres, y 10 para la misma cantidad de mujeres, según estimativas del Instituto Nacional de Cáncer. Se consideraba una enfermedad rara hasta el fin del siglo XIX, esa neoplasia tuvo su incidencia aumentada en el siglo posterior, hasta alcanzar la cifra del 12,7% de todos los casos de cáncer en el mundo en 2008 (1,61 millón de nuevos casos previstos para aquel año) [1].

Los tumores de pulmón se dividen en dos tipos principales: neoplasia de pequeñas células (NPC) y neoplasia de no pequeñas células (NPNPC). La NPNPC está dividida en varios subtipos de tumores, principalmente adenocarcinomas, carcinomas espinocelulares y carcinomas de células gigantes. Todos ellos, hace muy poco tiempo, eran tratados de la misma manera. Los NPC son tumores menos frecuentes (cerca del 15% del total), muy agresivos desde el punto de vista celular, y son tratados fundamentalmente con quimioterapia y, ocasionalmente, radioterapia. Los NPNPC, a su vez, pueden ser divididos en inicial – cuando no hay linfonodos comprometidos o hay solamente acometimiento de linfonodos peribronquiales o hiliares ipsilaterales (estadios I y II) – y localmente avanzada (estadios IIIa y IIIb), cuando hay acometimiento de linfonodos del mediastino homolaterales, subcarinales o mediastinales contralaterales. Hay, aún, la posibilidad de evidencia de enfermedad metastásica ya en el momento del diagnóstico inicial (estadio IV). La NPNPC, cuando localmente avanzada, dado el acometimiento extenso, rara vez es quirúrgicamente asequible [2].

El tratamiento estándar actual para la NPNPC localmente avanzada es radioterapia asociada a quimioterapia, modalidades aplicadas de modo concomitante (RQT), durante cerca de 45 días. Tal enfoque se ha definido como *estándar* por metaanálisis publicado por el grupo de bioestadística del Instituto Gustave Roussy, de Paris, en 2010 [3]. En ese estudio, la sobrevida global (SG) de cinco años entre los pacientes que recibieron terapia concomitante fue del 15,1%, mientras que solamente el 10,6% de los pacientes que recibieron tratamiento secuencial (una de las modalidades seguida de la otra) estaban vivos al final de ese periodo. Sin embargo, a pesar de esos avances estratégicos, y considerando los números presentados, el pronóstico de esos pacientes sigue malo, y nuevas modalidades terapéuticas requieren extrema urgencia.

Datos preclínicos, provenientes de estudios en laboratorio, permitieron la identificación de objetivos celulares potenciales que podrían, en tesis, mejorar el resultado del tratamiento de la neoplasia de pulmón. Se han comprobado muchas drogas probadas desde entonces. Una estrategia estudiada es la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [4]. Otra es la inhibición de la angiogénesis de la vasculatura tumoral [5,6]. En ambos ejemplos, los nuevos medicamentos – diseñados específicamente para que se vinculen a los objetivos previamente definidos (terapia-objetivo) – no son usados aisladamente, sino en conjunto con lo que se sabe aportar los mejores resultados clínicos actualmente: la radioquimioterapia, conforme descrito anteriormente [3].

Ensayos de fase I oncológicos son, en general, proyectados para evaluar la seguridad y toxicidad de nuevos agentes terapéuticos [7-9], con estándar de toxicidad desconocido. Tales estudios, sin embargo, cuando incluyen la utilización de radioterapia, presentan características que los hacen especiales: en primer lugar, la dosis máxima tolerada de ese nuevo medicamento, cuando combinado a la radiación, no es necesariamente la misma de cuando ese medicamento es utilizado como único agente, aisladamente. Tiende a ser menor, aunque eso no sea regla. El control inadecuado de eventos adversos (con la utilización de una dosis que es, probablemente, exagerada) puede resultar en el abandono de una combinación debido a su elevada toxicidad, cuando tal combinación tendría potencial relevante si probada con dosis más modestas [9]. En segundo lugar, los estudios que evalúan una única droga anticáncer típicamente reclutan pacientes con enfermedad avanzada, refractarios a los tratamientos convencionales [10]. Son, en general, pacientes fuera de posibilidades terapéuticas, con reserva orgánica reducida (baja resistencia a la toxicidad) y baja probabilidad de respuesta antitumoral.

Por otro lado, los ensayos con uso de radioterapia son generalmente realizados con intención curativa en pacientes sin ningún tratamiento iniciado anteriormente y que siempre tienen, en último análisis, la posibilidad de recibir el tratamiento considerado estándar, con posibilidades de cura y desarrollo de toxicidad ya ampliamente conocidos[9]. En otras palabras, esos estudios (fase I con uso de radioterapia) proveen informaciones no sólo relativas a la seguridad, sino también cuanto a la eficacia terapéutica, *endpoints* normalmente evaluados en estudios de fase II o III. Sin embargo, con un grupo menor de pacientes.

En reciente metaanálisis [11], se observó que, hasta aquel momento, si considerados todos los es-

tudios de fase I, I/II o II en los cuales había el empleo de terapia-objetivo con RQT en pacientes con NP-NPC localmente avanzada [12-18], cuando los resultados eran comparados con el tratamiento-estándar, los pacientes no presentaban mejora clínicamente relevante, como sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global. Presentaban, sin embargo, aumento estadísticamente significativo del nivel de efectos secundarios graves (grado III a V) [19] durante el tratamiento – lo que es bastante preocupante, ya que esos pacientes tenían, en el momento del estudio, diagnóstico de enfermedad con potencial curativo.

Se asume, para la presentación de los datos a continuación, que el tratamiento objetivo de pacientes con neoplasia de pulmón NPNPC es RQT, y que el tratamiento probado por los estudios componentes del metaanálisis es la asociación de terapia objetivo a la RQT.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG)

Como muestra la Tabla 1, la metaanálisis demostró que la sobrevida libre de enfermedad en el tratamiento probado no difiere de la encontrada en el tratamiento estándar (p > 0,05). De modo semejante, la mediana calculada para la sobrevida global no presenta diferencia significativa, desde el punto de vista estadístico, entre el tratamiento propuesto y el tratamiento *estándar*. Eso significa que la terapia objetivo no presenta, hasta el momento de la divulgación de este estudio, ventaja sobre el tratamiento estándar en lo que se refiere a resultados positivos relacionados a su empleo rutinario. La columna nombrada como "p*", se refiere al nivel descriptivo de la prueba. El valor superior a 0,05 indica que no hay relación entre las variables estudiadas. En este caso, indica que la utilización de terapias objetivo no cambió la SLE o la SG de estos pacientes.

Tabla 1. Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) en el tratamiento probado y en el tratamiento estándar.

Sobrevida de acuerdo con el tipo de tratamiento	Tiempo de sobrevida en el tratamiento probado (meses)	Tiempo de sobrevida en el tratamiento estándar (meses)	p*
SLD	**10,0 (7,1-14,3)**	**9,9 (3,1-31,8)**	**p = 0,98**
SG	18,4 (12,9-26,3)	16,2 (14,9-17,7)	p = 0,37

Fuente: Santos *et al.*, 2012 [11].

Toxicidad

Se definió toxicidad del tratamiento como cualquier señal o síntoma desfavorable (incluidas evaluaciones laboratoriales) ocasionalmente asociado al uso de un medicamento el procedimiento. Analizando los datos referentes a los efectos adversos graves presentes en los dos tipos de tratamiento, probado y estándar, se tiene que el tratamiento probado presentó 118,5 efectos adversos graves, y el tratamiento estándar, 27, durante el periodo de tratamiento, con incidencia ajustada en función del tiempo (1.000 pacientes/mes). O sea, el tratamiento estándar presenta mucho menos efectos adversos graves que el tratamiento probado [11].

A pesar de tales hallazgos a respecto de sobrevida y toxicidad, las conclusiones relatadas en los estudios indicaban interpretación en el sentido contrario, clasificando los diversos enfoques como *seguras y prometedoras*. Es comprensible que haya empeño de la industria farmacéutica en la ejecución de esos estudios, con o sin la aplicación de radioterapia, pues implican moléculas de costo considerablemente elevado. Sin embargo, dada la incoherencia entre los resultados y las conclusiones sacadas a partir de ellos, consideramos pertinente un análisis por la perspectiva bioética.

El objetivo de este trabajo fue, analizar potenciales conflictos de interés implicados en las conclusiones de ensayos clínicos de fase I/II utilizándose drogas objetivo y radioquimioterapia (RQT), realizados en pacientes con neoplasia de pulmón de no pequeñas células localmente avanzada (NPNPC LA), con base en datos de estudio previo [11] evaluando toxicidad y sobrevida global relatados en esos ensayos. Se investigó, aún, la correlación entre la efectividad de los tratamientos basados en terapia objetivo y la participación en el financiamiento y po-

tencial influencia de la industria farmacéutica en la conducción de los estudios en cuestión.

Método

Este artículo presenta el análisis bioético de los resultados del metaanálisis de autoría de Santos *et al.* [11], con enfoque en los potenciales conflictos de interés. El metaanálisis reunió un total de siete ensayos clínicos de fase I/II realizados en Estados Unidos y en países europeos, durante el periodo de 2000 a 2011, empleando terapia objetivo y RQT, en pacientes con NPNPC localmente avanzada [12-18]. Las conclusiones presentadas se han clasificado, por los autores del presente estudio, en favorable, desfavorable o neutra en relación a la terapia objetivo probada, de acuerdo con la recomendación (o no) de la utilización de la droga en ensayos clínicos posteriores o, eventualmente, en la práctica clínica cuotidiana, posteriormente al estudio. En seguida, se ha comparado tales conclusiones con el tipo de financiamiento (patrocinado o no por la industria farmacéutica) declarado en los respectivos ensayos.

Finalmente, evaluamos cuestiones relacionadas a procedimientos de selección de pacientes, obtención del consentimiento informado, beneficios y daños a los pacientes. Tal discusión tuvo como base y enfoque principal la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos* (DUBDH) [20].

Resultados

Con base en los resultados y conclusiones presentados por la metaanálisis [11], se optó por destacar dos puntos de estudio, referentes a los conflictos de interés y a la relación entre conclusiones emitidas y origen de financiamiento de los estudios.

Conflicto de intereses

Cuando publicado, y según normalización internacional, los estudios componentes del metaanálisis declararon la existencia o no de conflictos de interés, indicando el tipo de financiamiento recibido (patrocinio o remuneración de la industria farmacéutica).

De los siete estudios que componen el metaanálisis, cuatro recibieron patrocinio directo de la industria productora de la droga estudiada; en dos estudios, los autores recibieron remuneración de la industria productora de la droga estudiada, y sólo un estudio declaró no haber conflicto de intereses, y fue patrocinado por órganos gubernamentales. Tales dados demuestran que, del universo estudiado, la gran mayoría el (85,7%) registró la existencia de algún tipo de conflicto de interés.

Conclusiones emitidas por los estudios de acuerdo con el origen de financiamiento

Cuando se cruza la información sobre el tipo de conclusión emitida por el estudio con el informe de financiamiento o no por la industria farmacéutica, se infiere, a partir de la Tabla 2, que el financiamiento por la industria está, probablemente, asociado a conclusiones favorables al tratamiento estudiado, una vez que la mayoría de los estudios patrocinados presentó conclusión favorable y, entre todos los ensayos incluidos, el único que no fue patrocinado por la industria presentó conclusión desfavorable.

Tabla 2. Conclusiones emitidas por los estudios (favorable o no al tratamiento probado) de acuerdo con el origen de financiamiento (patrocinado/financiado o no por la industria farmacéutica).

Tipo de conclusión/remuneración o patrocinio	Estudio patrocinado/financiado por la industria farmacéutica	Estudio no patrocinado/ financiado por la industria farmacéutica
Conclusión favorable	4	0
Conclusión mediana/desfavorable	2	1

Fonte: Santos *et al.*, 2012 [11].

Así, se observa, a través de los resultados extraídos del metaanálisis aquí presentados, que el uso de terapia objetivo combinada a la RQT para el tratamiento de NPNPC LA, hasta el momento, ha conducido a un aumento significativo de los efectos adversos, con ausencia de alteración en la SLE o SG de esos pacientes. Y que esos estudios son a menudo patrocinados/financiados por la industria pro-

ductora de la droga. Así, tales conflictos de interés probablemente están relacionados a conclusiones favorables a los tratamientos en prueba.

Discusión

Relacionado a los resultados presentados, se percibe que la sobrevida – tanto global como libre de enfermedad – alcanzada con los tratamientos basados en terapia objetivo no fue diferente de aquella de pacientes que se sometieron al tratamiento estándar. Sin embargo, al evaluarse los efectos tóxicos, se percibe nítida diferencia estadística, que demuestra claramente que el tratamiento innovador no trajo beneficios a los pacientes. Al contrario, se verificó aumento de la toxicidad (incluso de las defunciones) cuando los estudios analizados son considerados en conjunto.

De esa forma, tal falta de beneficios, tanto para los participantes de la investigación cuanto para los posibles futuros usuarios de los medicamentos en prueba, en futuros ensayos, comparada al grado de riesgos a que fueron y a que podrán ser expuestos otros pacientes, no se justifica, dado el conocimiento actual referente a esas medicaciones. Si bien el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de NP-NPC localmente avanzada sea pobre, todavía hay la posibilidad del 15% de curación, establecida por el tratamiento estándar. Al aceptar participar de ensayos clínicos con terapia objetivo, los pacientes asumen los riesgos y posibles daños implicados en la terapia en prueba, probablemente sin adecuada comprensión a ese respecto.

De acuerdo con la literatura, existe poco entendimiento, por parte de los participantes de investigación, sobre los propósitos de un estudio con medicamentos en prueba. Beauchamp y Childress [21] tratan de ese tema al presentar el consentimiento informado como parte importante del proceso de autonomía de sujetos de investigación, destacando la situación que denominan "equívoco terapéutico". Los autores en cuestión afirman que la existencia de conflictos de intereses es un importante factor que limita el entendimiento de los sujetos de investigación. Estudio de Steven Joffe *et al.*, de 2001, citado por Beauchamp y Childress [21], realizó una recopilación referente a la calidad de la información recibida por participantes de ensayos clínicos relacionados al tratamiento de cáncer, encontrando los datos que siguen:

- el 90% de los participantes estaban satisfechos con el proceso de consentimiento informado, la mayoría se consideró bien informada a respecto;
- el 75% no entendieron que los estudios incluían tratamiento no estandarizado y no aprobado;
- el 25% no sabían que el propósito primario de los estudios del cual participaban era beneficiar futuros pacientes y que los beneficios a los participantes eran inciertos.

Cuantos a los estudios incluidos en el metaanálisis en evaluación, es importante destacar que no fue posible obtener acceso, a través de los artículos originales, o incluso tras una búsqueda en los registros de los estudios, a datos sobre procedimientos de selección de pacientes, obtención del consentimiento informado, informaciones ofrecidas a los pacientes sobre el tipo de tratamiento implicado en los ensayos clínicos, y sus eventuales riesgos y/o beneficios. Sin embargo, se infieren aquí algunas cuestiones relativas a esas temáticas, una vez que son puntos, en general, sensibles, en el ámbito de la investigación clínica. Se trata de una de las áreas que se ha señalado como las más propensas a discusión sobre ética y conflictos de interés, especialmente en lo que respecta a la participación de la industria farmacéutica en la definición, procesos de selección de pacientes, conducción, evaluación y divulgación de resultados de las investigaciones en referencia [22]. Intereses comerciales pueden acabar prevaleciendo sobre las evaluaciones no sesgadas de eficacia, seguridad y costo-eficacia [23].

Todavía según Beauchamp y Childress, *los procesos de consentimiento informado y el lugar de la autonomía en la ética biomédica se encuentran, aún, en desarrollo* [24]. Se sabe que la percepción de riesgo difiere entre las personas, sobre todo entre los participantes de investigación y los investigadores. De esa forma, las informaciones relevantes para la toma de decisión sobre la participación o no en una investigación, cuando definidas por los investigadores, pueden no ser aquellas que el paciente necesita para apoyar su decisión. Así, la autonomía necesaria para que un paciente decida por la participación en una investigación debería construirse con informaciones más amplias y detalladas que se pueda, especialmente aquellas relacionadas a los riesgos y beneficios implicados, de manera clara y completa. El paciente debe ser informado, como en el caso de los estudios en cuestión, de que está renunciando al tratamiento estándar, con su porcentual de curación establecido [21]. De la misma forma, debe estar al tanto de los riesgos inherentes a la terapéutica en prueba.

Para el más allá de la cuestión de la información, aunque tenga toda calidad y cantidad necesa-

ria, la vulnerabilidad de los pacientes portadores de neoplasias malignas y participantes de investigación clínica se la apunta como límite a la autonomía ideal para la toma de decisión. Tales pacientes se encuentran en situación de vulnerabilidad por la propia enfermedad, que puede colocarlos en posición de aceptar cualquier alternativa que se presente, dada la pequeña posibilidad de curación existente para NPNPC localmente avanzada el (15% en cinco años). Por esa razón, se entiende que se reduzcan los límites aceptables de riesgo a que esos pacientes puedan ser expuestos, y también que deban ser ampliadas las medidas de protección a ofrecidas a ellos.

Continuando con el tema de la vulnerabilidad, vale discutir las relaciones que se establecen entre los sujetos de investigación y los investigadores. Como se ha dicho, la vulnerabilidad del paciente, impuesta por la propia enfermedad, implica relativa incapacidad de proteger los propios intereses, haciendo que depositen toda confianza en el médico que los acompaña – en general, el mismo profesional que ofrece al paciente la "oportunidad" de ingresar en un protocolo de investigación, actuando como reclutador. El doble papel del clínico investigador es señalado por Beauchamp y Childress como posible generador de relaciones conflictivas y que interfieren en la autonomía del paciente, esas relaciones pueden variar entre influencia, paternalismo y dependencia [21].

Analizando situaciones como esa, es posible inferir que el paciente, confiando plenamente en su médico, no tiene conocimiento y pleno entendimiento de que ese médico tiene otros intereses al reclutarlo para participar de la investigación. Probablemente, no tiene acceso a informaciones sobre el financiamiento de la investigación, tampoco sobre posibles vínculos entre su médico – el investigador – y la industria productora de la droga en prueba. Y, aunque fuera informado sobre tales vínculos, ¿sabría el paciente, en su situación de vulnerabilidad, evaluar las implicaciones de esos vínculos sobre el estudio del cual va a participar? Posiblemente, tampoco los profesionales de la salud tienen discernimiento para evaluar tales implicaciones. Lo que refuerza la perspectiva de análisis de los conflictos de interés como importante y necesaria.

Además de la cuestión de la autonomía y del conocimiento de que dispone el paciente para su toma de decisión, Beauchamp y Childress también hablan sobre el principio de la no maleficencia, que obliga el profesional de la salud implicado con el tratamiento de enfermedades a abstenerse de causarles cualquier daño. Como se ha podido observar posteriormente, los datos preclínicos disponibles no eran suficientemente seguros para autorizar la traslación de los datos a estudios clínicos iniciales con seres humanos, lo que implicaría irrespetar ese principio bioético básico. Según los autores, más que *no infringir daño*, los investigadores deben *no infringir riesgo elevado de daño* [25] – incluso ante una enfermedad cuyo desenlace es, normalmente, desfavorable, como la NPNPC localmente avanzada. Probablemente no había, en el momento del reclutamiento de los pacientes, nivel razonable de seguridad para ello.

Complementando el enfoque de Beauchamp y Childress, la línea de pensamiento bioético desarrollada en América Latina, conocida como "Bioética de Intervención", propone la utilización de la DUBDH [20] como instrumento orientador *más abarcador, más democrático* […]*, más preocupado con los anhelos de los más vulnerables*, ofreciéndoles, por tanto, una perspectiva incluso pertinente para la evaluación crítica de los potenciales conflictos de interés en la conducción e interpretación de resultados de ensayos clínicos [26]. Particularmente en su artículo 4º, la DUBDH trae textualmente la siguiente recomendación: *Beneficio y daño: los beneficios directos e indirectos a pacientes, sujetos de investigación y otros individuos afectados deben ser maximizados y cualquier daño posible a tales individuos debe ser minimizado, cuando se trate de la aplicación y del avance del conocimiento científico, de las prácticas médicas y tecnologías asociadas* [20]. Por tratar de beneficio y daño a sujetos de investigación, el artículo 4º de la DUBDH tiene relevancia y aplicabilidad en el análisis de los estudios clínicos con terapias objetivo en el tratamiento de cáncer, dada la ya discutida vulnerabilidad en que se encuentran los pacientes que se sujetan a participar de tales estudios.

A pesar de ser clara la situación al lector, las conclusiones emitidas por los ensayos clínicos analizados apuntan en sentido totalmente inverso. De los siete estudios, cuatro concluyen por la sugerencia de aprobación de la droga en estudio, afirmando ser el tratamiento propuesto "seguro y efectivo". Sólo uno de ellos indica la ineficacia de la terapia objetivo y dos consideran necesario más estudios para aclaraciones. Al analizar tal discrepancia entre resultados y conclusiones, se lanza una luz sobre la situación. De los cuatro estudios con conclusiones favorables al tratamiento propuesto, todos fueron financiados por la industria farmacéutica. Y el único estudio no patrocinado por la industria contraindicó la continuidad de la utilización de la droga estudiada (Tabla 2).

Diversas publicaciones han discutido y evidenciado los efectos de potenciales conflictos de intereses en estudios clínicos, que incluyen desde sesgos en los resultados hasta la generación de efectos perjudiciales a los sujetos implicados. Tales conflictos son apuntados por muchos autores que, de modo general, enfocan las condiciones en que la decisión profesional es influenciada de manera indebida por intereses ajenos al bienestar de pacientes, por ejemplo. Esa definición clásica es tratada por Thompson, al señalar el peligro de considerarse conflictos de intereses como sólo un tipo más de elección entre valores concurrentes, lo que diluiría la naturaleza del conflicto y reforzaría la idea de que no pueden, finalmente, ser evitados[27], esa afirmación que es hecha por diversos otros autores que tratan del tema.

Thompson incluso afirma que, cuando se trata de conflictos financieros, sólo uno de los intereses tiene la presunción de prioridad. Y es justamente esa asimetría que distingue entre conflictos de intereses y dilemas éticos (en que ambos los intereses tienen la presunción de prioridad). Los dilemas éticos estarían implicados en cuestiones como terminalidad de la vida, confidencialidad o uso de seres humanos en investigaciones [27]. En el caso de los estudios aquí analizados, queda claro que los conflictos financieros interfirieron en la evaluación de resultados y definición de conclusiones, habiendo generado discrepancia entre ellos. ¿Si un medicamento en prueba causó aumento de toxicidad sin proporcional mejora de sobrevida, cómo es posible concluir favorablemente su uso? Tal situación no presenta dilema ético, y sin grave distorsión del método científico, dado que resultados y conclusiones deben guardar inequívoca relación positiva. Tal distorsión está claramente determinada aquí por el conflicto financiero de interés que se impone, que puede incluso, dependiendo de la situación, ser considerado fraude.

Los conflictos de interés pueden, incluso, influenciar la definición de las preguntas de investigación, el diseño de los estudios, el análisis de datos, la interpretación de resultados, la decisión sobre la publicación o no de los resultados, y cuáles resultados relatar. Con relación a los resultados, los que surgieron de estudios positivos y de análisis favorables son más propensos a ser publicados que resultados desfavorables a los patrocinadores. Todavía, en comparación con los estudios no financiados por la industria, los patrocinados producen, más a menudo, resultados o conclusiones favorables a las drogas de los patrocinadores; exactamente como demuestran los resultados descritos en el presente trabajo. Las relaciones entre autores de los estudios y fabricantes de medicamentos se han vinculado a evaluaciones directas favorables a la eficacia y seguridad de las drogas en estudio [28].

En su informe sobre políticas de la salud, Bodenheimer reanuda conclusiones de diversos estudios, demostrando claramente la influencia de la industria farmacéutica en investigaciones clínicas con fármacos, y reforzando las innúmeras tesis sobre los indeseables conflictos de intereses [29]. En el mismo informe, Bodenheimer concluye, con base en encuestas realizadas con actores de las diversas áreas implicadas en investigaciones clínicas, que *sin el financiamiento de la industria, importantes avances en la prevención y tratamiento de enfermedades no habrían ocurrido; pero, cuando los resultados son malos a una determinada empresa, los conflictos pueden surgir* [30]. Tratando justamente de estudios con fármacos antineoplásicos, Friedberg y colaboradores apuntan que ellos presentan resultados más desfavorables cuando realizados por centros de investigaciones sin fines de lucros el (39%) que cuando realizados bajo el patrocinio de la industria el (5%) [31].

Otros estudiosos del tema, aunque reconozcan que la influencia de la industria farmacéutica en diversas fases de la investigación clínica pueda ser dañosa desde el punto de vista ético, afirman que, cuando el médico investigador y su equipo reciben pago de honorarios de la industria, *el valor del honorario es tema que, según el pacto social, no interesa a nadie sino a los contratantes* [32], opinión no compartida, teniendo en cuenta lo que se ha discutido anteriormente, por los autores de este estudio.

Consideraciones finales

El presente trabajo buscó explorar, como problema central, la divergencia presentada entre los resultados encontrados por los ensayos clínicos iniciales con terapia objetivo para pacientes en tratamiento radioquimioterápico de NPNPC localmente avanzada, y sus conclusiones, habiendo analizado incluso los conflictos de interés relatados, y su influencia final en tales estudios.

En el ámbito de las investigaciones relacionadas al tratamiento de cáncer, es urgente e importante que se desarrollen estrategias preventivas y terapéuticas, y la investigación científica con medicamentos tienen fundamental aporte. La cuestión presentada por estudiosos de conflicto de intereses

como crucial, en esa materia, es la existencia de diferentes objetivos entre la industria farmacéutica, los centros de tratamiento de cáncer, los formuladores de políticas, los investigadores y el conjunto de la sociedad, lo que puede resultar daños a la integridad y utilidad de la investigación [23].

La literatura ha destacado la importancia de debatir, en el ámbito de los conflictos de intereses, si es suficiente que simplemente se declare un interés financiero o si es el caso de, obligatoriamente, admitir que el interés financiero es fuente potencial de sesgo [23]. En ese sentido, declarar la existencia de conflictos de intereses es un paso necesario, pero insuficiente para mitigar los efectos de los conflictos de intereses en la investigación biomédica [33].

Nuestro entendimiento apunta en el sentido de tornar la declaración de los conflictos de interés obligatoria no sólo en la publicación de los estudios, como también en la presentación de los protocolos de investigación a los comités de ética correspondientes, y, de manera clara, también a los sujetos de la investigación. Para el más allá de la declaración, es importante pensar en el detalle del tipo de conflicto existente, especificando valores de financiamiento y/o remuneración recibidos por los investigadores y dando destaque a los posibles sesgos que esos conflictos pueden denotar.

Partiendo de los resultados y conclusiones y de la contradicción interna encontrada entre esas dos etapas en las investigaciones analizadas, se evalúa que la beneficencia dirigida a los pacientes es insuficiente para justificar el uso de los medicamentos en prueba, y, que, además de eso, el principio de la no maleficencia fue poco aplicado, pues la toxicidad observada en gran parte de los estudios estaba aumentada en relación al tratamiento estándar, con poco o ningún beneficio adicional justificable [21]. Aunque considerando que toda intervención terapéutica implique algún riesgo de daño, los daños podrían ser justificados solamente si los beneficios fueran mayores que los riesgos implicados, lo que no se probó como verdadero.

El respeto a la autonomía de los pacientes y sujetos de investigación implica, en el caso de estudios de nuevas terapéuticas, tratarlos como fines en sí mismos, nunca sólo como medios. Bajo la perspectiva de la Bioética de Intervención – que, sin embargo, no se agota en la actuación sobre los conflictos de naturaleza biomédica, tampoco en la relación entre investigadores y sujetos de investigación –, el reconocimiento de la salud como calidad de vida y de la enfermedad como socialmente producida refuerza la necesidad de adopción de estándares éticos que respeten la dignidad humana, conforme asentado también en la DUBDH.

Trabajo realizado a partir de investigación en el ámbito de la Especialización, Programa de Posgrado en Bioética de la Universidade de Brasília (UnB).

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: Inca; 2012 [acesso 26 jul 2013]. Disponível: http://www.inca.gov.br/estimativa/2012
2. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:379-92.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P *et al*. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28:2.181-90.
4. Nyati MK, Morgan MA, Feng FY, Lawrence TS. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. Nat Rev Cancer. 2006;6:876-85.
5. Koh PK, Faivre-Finn C, Blackhall FH, Ruysscher D. Target agents in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical developments and rationale for the combination with thoracic radiotherapy. Cancer Treat Rev. 2012;38:626-40.
6. Rivera S, Quero L, Kam SWH, Maylin C, Deutsch E, Hennequin C. Targeted therapies and radiation therapy in non-small cell lung cancer. Cancer Radiother. 2011;15:527-35.
7. Kodish E, Stocking C, Ratain MJ, Kohrman A, Siegler M. Ethical issues in phase I oncology research: a comparison of investigators and institutional review board chairpersons. J Clin Oncol. 1992;10:1.810-6.
8. Agrawal M, Grady C, Fairclough DL, Meropol NJ, Maynard K, Emanuel EJ. Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research. J Clin Oncol. 2006;24:4.479-84.

9. Deutsch E, Soria JC, Armand JP. New concepts for phase I trials: evaluating new drugs combined with radiation therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2005;2:456-65.
10. Meropol NJ, Weinfurt KP, Burnett CB, Balshem A, Benson AB, Castel l *et al*. Perceptions of patients and physicians regarding phase I cancer clinical trials: implications for physician-patient communication. J Clin Oncol. 2003;21:2.589-96.
11. Abstracts of the Chicago Mustidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; 6-8 set 2012; Chicago. J Thorac Oncol. 2012;7 (Suppl 4):S203-340. Abstratc, Santos MA, Lefeuvre D, Le Teuff G, Bourgier C, Le Péchoux C, Soria JC *et al*. Meta-analysis of toxicities in phase I or II trials studying the use of target therapy (TT) combined to radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), p. S234-5.
12. Rothschild S, Bucher SE, Bernier J, Aebersold DM, Zouhair A, Ries G *et al*. Gefitinib in combination with irradiation with or without cisplatin in patients with inoperable stage III NSCLC: a phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(1):126-32.
13. Ready N, Janne PA, Bogart J, DiPetrillo T, Garst J, Graziano S *et al*. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III NSCLC with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis – CALEB 30106. J Thorac Oncol. 2010;5:1.382-90.
14. Center B, Patty WJ, Ayala D, Hinson WH, Lovato J, Capellari J *et al*. A phase I study of gefitinib with concurrent dose-escalated weekly docetaxel and conformal 3D TRT followed by consolidative docetaxel and maintenance gefitinib for patients with stage III NSCLC. J Thorac Oncol. 2010;5:69-74.
15. Choong N, Mauer AM, Haraf DJ, Lester E, Hoffman PC, Kozloff M *et al*. Phase I trial of erlotinib-based multimodality therapy for inoperable stage III NSCLC. J Thorac Oncol. 2008;3:1.003-11.
16. Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, Robert F, Fossella F, Wasik MW *et al*. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIa/b NSCLC: RTOG 0324. J Clin Oncol. 2011;29:2.312-8.
17. Gonvidan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R *et al*. Randomized phase II study of permetrexed, carboplatin, and TRT with or without cetuximab in patients with locally advanced NSCLC: CALGB 30407. J Clin Oncol. 2011;29:3.120-5.
18. Spiegel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N *et al*. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. J Clin Oncol. 2010;28:43-8.
19. National Cancer Institute. Common toxicity criteria manual, version 2.0. [Internet]. 1999 [acesso 8 set 2014]. Disponível: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf
20. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. [Internet]. Paris: Unesco; 2005 [acesso 8 set 2014]. Disponível: http://www.sbbioetica.org.br/wp-content/uploads/2011/11/TEXTODADUBDH.pdf
21. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7ª ed. Washington: Oxford University Press; 2012.
22. Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Rio de Janeiro: Record; 2007.
23. Djulbegovic B, Moffitt HL, Angelotta C, Knox KE, Bennett CL. The sound and the fury: financial conflicts of interest in oncology. J Clin Oncol. 2007;25(24):3.567-9.
24. Beauchamp TL, Childress JF. Op. cit. p. 90.
25. Beauchamp TL, Childress JF. Op. cit. p. 349.
26. Garrafa V, Porto D. Intervention bioethics: a proposal for peripheral countries in a context of power and injustice. Bioethics. 2003;17(5-6):399-416.
27. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. N Engl J Med. 1993;329:573-6.
28. Souza RP, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea R, Brandão LC. Conflitos de interesses na pesquisa médico-farmacológica. Rev. bioét. (Impr.). 2013;21(2):237-40.
29. Bodenheimer T. Health policy report: uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. N Engl J Med. 2000;342(20):1.539-44.
30. Bodenheimer T. Op. cit. p. 1.542.
31. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. Jama. 1999;282:1.453-7.
32. Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH *et al*. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. Jama. 2011;305(10):1.008-17.
33. Bero LA. Accepting commercial sponsorship: disclosure helps, but is not a panacea. BMJ. 1999;319:653-4.

Participação dos autores

Os autores participaram igualmente de todas as fases da produção do artigo: desenvolvimento da ideia, aferição dos resultados, discussão, redação e revisão final.

Recebido: 10. 6.2014
Revisado: 3. 9.2014
Aprovado: 29.10.2014