

# **Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos***

*Boletín electrónico para fomentar  
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*  
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 22, número 3, agosto 2019**



**Boletín Fármacos** es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

#### Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.  
Antonio Ugalde, EE.UU.

#### Asesores de Ética

Claudio Lorenzo, Brasil  
Jan Helge Solbakk, Noruega  
Jaime Escobar, Colombia

#### Asesores en Ensayos Clínicos

Juan Erviti, España  
Gianni Tognoni, Italia  
Emma Verástegui, México  
Claude Verges, Panamá

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
StevenOrozco Arcila, Colombia

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.

#### Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Roberto López Linares, Perú  
Benito Marchand, Ecuador  
Gabriela Minaya, Perú  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Xavier Seuba, España  
Federico Tobar, Panamá  
Francisco Rossi, Colombia

**Boletín Fármacos** solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. **Boletín Fármacos** incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2019; 22 (3)*

<b>Investigaciones</b>	
¿Cómo debería un especialista en ética de investigación combatir las falsas creencias y el riesgo de engaño terapéutico en la investigación biomédica? Jennifer B. McCormick,	1
India finaliza la regulación sobre la compensación a los sujetos lesionados en ensayos clínicos y el acceso post-ensayo a los medicamentos Ropes and gray, 22 de abril de 2019	4
<b>Globalización de los Ensayos Clínicos</b>	
Opinión de la industria: los beneficios económicos de los ensayos clínicos en EE UU	5
Australia y la industria de los ensayos	5
Los ensayos clínicos en África.	5
Ensayos clínicos en Quebec	6
<b>Ensayos Clínicos y Ética</b>	
NIH suspendió algunas becas a la Universidad de Duke por temer por la seguridad de los pacientes	6
Abandonan a pacientes oncológicos cuando algunos productores de medicamentos suspenden los ensayos clínicos	7
"Ayudé a testar un medicamento milagroso, luego me lo negaron"	8
Ensayos Clínicos: Roche y Novartis no cumplen con sus obligaciones éticas en los países emergentes.	10
<b>Comités de Ética en Investigación</b>	
Los Comités de Ética en Investigación: la calidad del proceso de revisión	11
Opiniones de los miembros de CEI en Sudáfrica sobre su propio desempeño	15
<b>Regulación, Registro y Diseminación de Resultados</b>	
Para ver resultados de ensayos clínicos: TrialAssure	15
No reportar los resultados de ensayos clínicos amenaza la credibilidad de los publicados	15
Las universidades europeas no informan los resultados de los ensayos clínicos	16
Canadá. Health Canada fomenta que se presenten estudios RWE	17
EE UU. La FDA publica 5 guías para ampliar la elegibilidad para los ensayos clínicos oncológicos	18
La FDA redacta una guía para mejorar la diversidad en la población de ensayos clínicos	19
Estudios de medicamentos en mujeres embarazadas y en período de lactancia: la FDA emite directrices preliminares	20
Presentaciones de estudios RWE: Borrador de guía de la FDA	21
La FDA debería reevaluar los ensayos postcomercialización de medicamentos contra el cáncer aprobados por la vía acelerada, según investigadores	22
La FDA ignoró las alertas rojas en las pruebas realizadas por un fabricante de un medicamento nuevo para la depresión	23
Las clínicas de células madre cooptan el registro de ensayos clínicos para comercializar terapias no probadas, dicen los críticos	25
ICH redacta una guía revisada sobre consideraciones generales para estudios clínicos	27
<b>Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes</b>	
Eliminando barreras para inscribir a pacientes oncológicos en ensayos clínicos	27
Los Apps prometen vincular a los pacientes con cáncer con los ensayos clínicos. Un eticista analiza lo que podría salir mal	28
<b>Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés</b>	
Cómo la transparencia en los costos de los ensayos clínicos mejorará las decisiones de políticas	29
La burocracia podría terminar con la investigación clínica	30
Los ensayos clínicos oncológicos y su duración	31

Solo el 8% de la investigación oncológica sale adelante	33
Los oncólogos expresan sus prioridades en la reunión anual: RWD, competencia y diferenciación	34
Usos de RWE	34
Validez de RWE para tomar decisiones regulatorias	34
Alianza entre Sanofi y Google para usar IA en la salud	35
La evolución de la I+D patrocinada por la industria	35
La industria tendrá acceso a información de salud, con la venia de los pacientes	35
Confirman la factibilidad de los ensayos clínicos virtuales	36
BMS y Pfizer apuestan por RWD	36
Representatividad de los descubrimientos genéticos	36

---

## Investigaciones

### ¿Cómo debería un especialista en ética de investigación combatir las falsas creencias y el riesgo de engaño terapéutico en la investigación biomédica?

(How should a research ethicist combat false beliefs and therapeutic misconception risk in biomedical research?)

Jennifer B. McCormick,

AMA J Ethics. 2018;20(11):E1100-1106. 10.1001/amajethics.2018.1100.

<https://journalofethics.ama-assn.org/article/how-should-research-ethicist-combat-false-beliefs-and-therapeutic-misconception-risk-biomedical/2018-11>

Traducido por Salud y Fármacos

#### Resumen

El engaño terapéutico puede ser especialmente desafiante en los grandes centros médicos académicos, donde se hace mucha investigación, y los límites entre la atención clínica y la investigación pueden ser muy borrosos. Por ejemplo, los médicos suelen alentar a los pacientes a inscribirse en etapas tempranas de un ensayo con medicamentos o con una intervención como parte de un plan de tratamiento. Como especialista en ética de la investigación me he visto obligado a moderar el entusiasmo de los investigadores para evitar que pongan demasiado énfasis en los beneficios para los participantes. Una de las estrategias que he usado es alentar a los investigadores a colaborar con los médicos tratantes e involucrar continuamente a los participantes en la evaluación de riesgos y beneficios. Esta estrategia ha sido útil no solo en los ensayos de etapa temprana, sino también en los estudios genómicos traslacionales, en los que la investigación se puede usar, en parte, como una forma de poner a disposición de los pacientes pruebas costosas [Nota de Salud y Fármacos: nosotros no estamos de acuerdo en que se condicione el acceso del paciente a las pruebas costosas que necesita a su participación en experimentación biomédica. El fin no justifica los medios.]

#### Confundiendo la investigación con el tratamiento

¿Qué entendemos por error o engaño? Esencialmente, el concepto engaño es la creencia equivocada o inexacta acerca de cómo funciona algo, de lo que es o representa, o de por qué ocurre algo; es una especie de falsedad. En entornos de investigación, cuando se refieren a una falsa creencia se utiliza el término engaño terapéutico.

La noción de engaño terapéutico se definió por primera vez en la década de 1980 como: la creencia equivocada de un participante en investigación de que, mientras está participando en una investigación, las decisiones sobre su atención médica personal se toman pensando únicamente en su beneficio [1, 2], es decir, los participantes podrían no apreciar la distinción entre sus roles como participantes en investigación, que contribuyen a la creación de conocimientos generalizables, y su role como paciente que recibe atención médica personalizada. Desde la introducción del concepto, se han realizado estudios empíricos de este fenómeno y se ha ido refinando lo que constituye engaño terapéutico [3-8]. Se ha reconocido que no solo los pacientes-sujetos tienen ideas erróneas sobre los objetivos del estudio en el que están inscritos, sino que también ocurre entre los investigadores y los clínicos [9-13]. El concepto de engaño terapéutico, un concepto que se ha discutido y estudiado durante varias décadas, representa un desafío cada vez mayor en la era actual de la ciencia traslacional (un concepto que describe como los resultados de la investigación hecha en un laboratorio se usan directamente para desarrollar nuevos tratamientos para los pacientes (*bench to bedside to backyard*) [14].

#### Frenar el entusiasmo

Durante los últimos 10 años, he sido miembro comités de ética de investigación (CEIs), primero en la Clínica Mayo y actualmente en la Facultad de Medicina de Penn State. Los CEIs comenzaron a aparecer en las grandes instituciones de investigación académica a mediados de la última década del siglo XX, con el objetivo de maximizar los beneficios y simultáneamente minimizar los riesgos de la ciencia para los participantes en investigación, pacientes, investigadores y el público [15-17]. Por mi experiencia en los CEIs, me han pedido que participe en estudios, específicamente, en el proceso de consentimiento informado. Cuando se gestiona bien, el consentimiento informado no es un evento único; sino que es una conversación continua, durante la cual se recuerda al participante la naturaleza voluntaria de su participación, los riesgos y beneficios a los que se expone, y el propósito de su participación. Para minimizar el riesgo de engaño terapéutico y de falsas creencias, se puede reiterar al paciente a lo largo del estudio que los objetivos de la investigación se basan en preguntas de investigación, no en la condición del participante, y que no se esperan beneficios para el participante. Los investigadores que han solicitado mi participación han querido que les ayude a abordar el concepto de engaño terapéutico y garantizar que los participantes en investigación aprecian que el objetivo principal del estudio es generar conocimiento generalizable.

Uno de los primeros estudios para el que me pidieron opinión fue un ensayo de fase temprana con células estromales mesenquimatosas humanas derivadas de tejido adiposo en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [18, 19]. El principal objetivo de mi presencia era observar el proceso de consentimiento informado de los pacientes. Después me reunía con el investigador, que había obtenido el consentimiento de los participantes, para compartir mis reflexiones sobre la conversación; con frecuencia les decía qué pacientes, en mi opinión, no habían comprendido las distinciones éticas y clínicamente relevantes entre su participación en investigación y la atención clínica que estaban recibiendo en paralelo. Los investigadores también buscaron mi experiencia para asegurarse de que estaban controlando su propio entusiasmo acerca de los posibles beneficios. Debido a que los pacientes con ELA son vulnerables y están desesperados por encontrar una cura, y porque se trató de un ensayo con células madre, y las células madre se consideran una tecnología de vanguardia con riesgos complejos, creyeron que era fundamental contar con mi participación y orientación.

#### ¿Intercambiando creencias falsas por falsas esperanzas?

Con el tiempo, mi papel fue disminuyendo porque este equipo de investigación era particularmente sensible a la naturaleza de su

población participante: pacientes desesperados y familias que podrían ser vulnerables, incluso a los más leves indicios de hipérbole. Esta experiencia ocurrió hace unos 7 u 8 años, pero vale la pena conocerla porque, aunque había muchas posibilidades de que las conversaciones sobre el consentimiento se confundieran y fueran involuntariamente engañosas, por la complejidad técnica y el gran desequilibrio entre el poder de los clínicos, los investigadores y los pacientes-sujetos, no fue así. Es decir, la conciencia que tenía el equipo acerca de la desesperación de los participantes, las altas expectativas de la tecnología, y su propio entusiasmo y esperanza en un acercamiento novedoso ocasionaron que algunos de esos procesos de consentimiento estuvieran entre los mejor informados que he presenciado. Sin embargo, a pesar de los pasos reflexivos y deliberados que tomó el equipo para reclutar e inscribir a los participantes, y para manejar las discusiones sobre el consentimiento informado, algunos participantes que se inscribieron sostuvieron la falsa creencia de que podrían beneficiarse directamente de su participación. De hecho, debido a que éste fue un ensayo de fase 1, con un enfoque novedoso de terapia con células madre, la posibilidad de cualquier tipo de beneficio para un participante fue, como dice el dicho, "poco o nada, y más bien nada" (en inglés "*slim to none, and slim was out of town*"). La presencia de engaño terapéutico y la posibilidad extremadamente baja de obtener beneficios personales plantearon una importante cuestión ética en la comunicación: ¿Cómo se debe comunicar de manera clara, veraz y compasiva a los pacientes-sujetos que hay muy poca esperanza de que se les pueda ayudar? Uno de los objetivos era tratar de eliminar las falsas creencias sin crear falsas esperanzas.

Mi experiencia como consultor en el estudio de la ELA me ha llevado a evaluar más de cerca el papel de la esperanza en la medicina, a diferencia de la esperanza en la investigación, y a considerar más detalladamente cómo proteger el bien que proviene de proporcionar esperanza. ¿Cómo mitigamos la esperanza infundada de las familias y de los pacientes-sujetos cuyo pronóstico es aterrador, sin alivio a la vista, excepto la muerte, a la vez que no aniquilamos el optimismo informado, o lo que algunos han llamado optimismo terapéutico? [6]. Es importante que los investigadores sigan teniendo este tipo de conversaciones con especialistas en ética y científicos sociales que estudian las actitudes, percepciones y comprensión de los participantes en investigación, especialmente en los grandes centros médicos académicos donde se hace mucha investigación. Aquí, en los epicentros de la investigación biomédica traslacional, la diferencia entre ser un paciente y un participante en la investigación no siempre está clara o en blanco y negro.

### **Desafíos de la investigación genómica traslacional**

La costumbre de mantener la investigación y la atención clínica como dos actividades distintas, sin superposición, dificulta la navegación en este espacio gris, donde los límites entre la atención clínica y la investigación son borrosos [20, 21]. Mantener un muro firme entre las dos es cada vez más desafiante, incluyendo en el caso de la genómica traslacional. La investigación genómica traslacional, por ejemplo, el uso de la secuenciación del genoma para el diagnóstico, la búsqueda de terapias potenciales o la prescripción de medicamentos está avanzando a un ritmo rápido [21]. Si bien estos estudios tienen objetivos de investigación, pretenden generar conocimientos generalizables, también es cierto que los hallazgos pueden

aportar beneficios a los participantes o sus familiares. Como Churchill et al. han señalado, estos beneficios son "necesariamente un objetivo secundario, un resultado útil de la investigación, pero no su objetivo principal" [22]. También es un espacio gris porque la participación del sujeto generalmente no implica mucho más que una extracción de sangre o un permiso para usar sangre u otro tejido que haya quedado de un procedimiento clínico, y los riesgos adicionales para el paciente parecieran casi inexistentes, porque ya ha incurrido en los riesgos físicos de una extracción de sangre o de un procedimiento clínico que se realizaría (o que se habría realizado) independientemente de su participación en la investigación. Sin embargo, la falta de una intervención tangible de investigación puede aumentar la preocupación por el engaño terapéutico. Mi segundo ejemplo es un estudio genómico de traslación en oncología, en el que me pidieron que me uniera a un equipo de investigación como co-investigador, siendo mi papel principal "frenar el entusiasmo" (C Rentmeester, comunicación escrita, abril de 2018).

El estudio genómico de traslación, que según el comité de ética en investigación era un estudio clínico, pero en realidad era un estudio de descubrimiento sin intervención tenía como objetivo ver si la secuenciación *mate-pair* permitía identificar cambios genómicos en los tumores de los participantes sobre los que se pudiera intervenir [23]. La secuenciación *mate-pair* y su análisis permite identificar fácilmente cambios estructurales en los cromosomas (las pérdidas de largos fragmentos, duplicaciones u otros) que pueden afectar la función de los genes. El equipo de investigación quería identificar cambios en el genoma sobre los que se pudiera intervenir, y que de otra forma no se tendrían en cuenta en la toma de decisiones clínicas sobre qué quimioterapias usar en el tratamiento. Fue un estudio de descubrimiento, pero también existía la posibilidad de que aportase un beneficio a los participantes porque (1) la mayoría de los participantes no habían respondido a la terapia estándar y (2) la secuenciación podía identificar una diana molecular para una terapia génica que de otro modo no se utilizaría.

Los investigadores eran conscientes de sus limitaciones; es decir, sabían que estaban extremadamente entusiasmados con la posibilidad de que aportase beneficio clínico a los participantes individuales. Sabían que ese gran entusiasmo podía sesgar las conversaciones sobre el consentimiento informado, pues podían poner demasiado énfasis en los beneficios potenciales para los participantes. Al igual que en el estudio de la ELA muchos de estos participantes estaban desesperados por encontrar un tratamiento o una cura. Los investigadores me pidieron que me uniera al equipo para supervisar el proceso de consentimiento, así como cualquier comunicación donde "informaran a los participantes sobre los resultados de la investigación". Al final, terminé obteniendo el consentimiento de muchos de los participantes. También participé en la mayoría de las comunicaciones con los participantes individuales, y cuando el resultado de la investigación llegó a poder ser clínicamente útil, con los oncólogos de los participantes. Mi objetivo personal era hacer que las comunicaciones fueran claras y explícitas, especialmente cuando la única evidencia existente era anecdótica y especulativa. Esta tarea fue desafiante: los investigadores eran increíblemente optimistas sobre su trabajo, los oncólogos estaban decididos a encontrar algo para estos pacientes, la tecnología era emocionante y todos queríamos hacer algo por estos participantes que estaban desesperados. Cada uno de nosotros, como

científicos biomédicos, bioeticistas o clínicos, se había involucrado en el negocio para ayudar a los pacientes.

Una participante, de quién probablemente me acordaré por algún tiempo, AH, tenía unos treinta años y cáncer de ovario. Se había sometido a varias rondas de quimioterapia con un éxito limitado en la reducción del tumor. Yo la involucré en el proceso de consentimiento para el estudio y participé en varias conversaciones posteriores. En todas estas interacciones, tenía que superar mi propio deseo de ayudar a AH a mantenerse optimista y, al mismo tiempo, a que fuera realista sobre la minúscula posibilidad de que esa investigación de descubrimiento identificara el remedio milagroso. Incluso aunque se identificara una variante patógena en su genoma tumoral que pudiera ser corregido por un medicamento que AH no hubiera probado (porque ese gen generalmente no se utilizaba como diana de tratamiento para su tipo de cáncer), habría que dar una serie de pasos tanto en la investigación como en la clínica para validar ese hallazgo. Luego tendríamos que acceder al medicamento (probablemente para uso fuera de etiqueta o fuera de indicación) o encontrar un ensayo clínico para el cual AH calificara. Equilibrar el optimismo con el realismo fue un desafío continuo, especialmente con AH. Hablé con AH varias veces sobre su papel como participante (no como paciente) en este proyecto de investigación de descubrimiento (con énfasis en el descubrimiento), a la vez que la mantenía informada sobre los avances del estudio, con la esperanza de que al escucharlo pudiera mantener su optimismo terapéutico. Todavía a veces me pregunto qué tan exitoso fui al equilibrar el optimismo con el realismo.

### Conclusión

A menudo el engaño terapéutico no se puede considerar como un tipo de falsedad. La falsedad incluye malentendidos o falta de precisión en la interpretación de algo. En el engaño terapéutico, ese "algo" es la diferencia entre participar en la investigación, en donde la relación se establece entre el investigador o el equipo del estudio y el participante, y la atención clínica, en donde la relación es entre el paciente y el médico o el equipo clínico. Si bien algunos han argumentado que preocuparse por el engaño terapéutico puede socavar en lugar de promover la comprensión y el consentimiento informado de los participantes [24], otros argumentan que preocuparse por el engaño terapéutico y su relevancia clínica y ética es más importante que nunca porque las suposiciones y las relaciones entre los investigadores y los participantes (y los clínicos y los pacientes) pueden ser bastante borrosas en la investigación traslacional, en la investigación para mejorar los sistemas de salud, y en los centros médicos académicos que ponen mucho énfasis en la investigación [20], donde los clínicos también son investigadores, los pacientes también son participantes, y los resultados de la investigación pueden tener utilidad clínica para los participantes.

El engaño terapéutico es un tipo especial de falsa creencia, pero es importante en la investigación médica y en la medicina. Tanto los clínicos como los investigadores deben estar siempre en sintonía con sus desafíos y deberían poder reconocer cuándo ellos mismos son vulnerables. Yo, y los investigadores que me han incluido en sus estudios, hemos descubierto que individuos como yo pueden llenar un vacío ayudando a los pacientes e investigadores a navegar por ese espacio borroso de la medicina traslacional.

### References

1. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psychiatry*. 1982;5(3-4):319-329.
2. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*. 1982;17(2):20-24.
3. National Bioethics Advisory Commission. *Ethical and Policy Issues in International Research: Clinical Trials in Developing Countries*. Vol 1. <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/nbac/clinical/Vol1.pdf>. Published April 2001. Accessed May 14, 2018.
4. National Bioethics Advisory Commission. *Ethical and Policy Issues in International Research: Clinical Trials in Developing Countries*. Vol 2. <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/nbac/clinical/Vol2.pdf>. Published May 2001. Accessed May 7, 2018.
5. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med*. 2007;4(11):e324. doi:10.1371/journal.pmed.0040324.
6. Horg S, Grady C. Misunderstanding in clinical research: distinguishing therapeutic misconception, therapeutic misestimation, and therapeutic optimism. *IRB*. 2003;25(1):11-16.
7. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep*. 2003;33(3):19-28.
8. Kimmelman J, Levenstadt A. Elements of style: consent form language and the therapeutic misconception in phase 1 gene transfer trials. *Hum Gene Ther*. 2005;16(4):502-508.
9. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001;358(9295):1772-1777.
10. Joffe S, Weeks JC. Views of American oncologists about the purposes of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(24):1847-1853.
11. Taylor KM, Kelner M. Interpreting physician participation in randomized clinical trials: the Physician Orientation Profile. *J Health Soc Behav*. 1987;28(4):389-400.
12. Taylor KM. Integrating conflicting professional roles: physician participation in randomized clinical trials. *Soc Sci Med*. 1992;35(2):217-224.
13. Taylor KM, Feldstein ML, Skeel RT, Pandya KJ, Ng P, Carbone PP. Fundamental dilemmas of the randomized clinical trial process: results of a survey of the 1,737 Eastern Cooperative Oncology Group investigators. *J Clin Oncol*. 1994;12(9):1796-1805.
14. Murtagh MJ, Demir I, Harris JR, Burton PR. Realizing the promise of population biobanks: a new model for translation. *Hum Genet*. 2011;130(3):333-345.
15. Cho MK, Tobin SL, Greely HT, McCormick J, Boyce A, Magnus D. Strangers at the bedside: research ethics consultation. *Am J Bioeth*. 2008;8(3):4-13.
16. Cho MK, Tobin SL, Greely HT, McCormick J, Boyce A, Magnus D. Research ethics consultation: the Stanford experience. *IRB*. 2008;30(6):1-6.
17. McCormick JB, Sharp RR, Ottenberg AL, Reider CR, Taylor HA, Wilfond BS. The establishment of research ethics consultation services (RECS): an emerging research resource. *Clin Transl Sci*. 2013;6(1):40-44.
18. Lindner U, Kramer J, Rohwedel J, Schlenke P. Mesenchymal stem or stromal cells: toward a better understanding of their biology? *Transfus Med Hemother*. 2010;37(2):75-83.
19. Staff NP, Madigan NN, Morris J, et al. Safety of intrathecal autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells in patients with ALS. *Neurology*. 2016;87(21):2230-2234.
20. Beauchamp TL, Saghai Y. The historical foundations of the research-practice distinction in bioethics. *Theor Med Bioeth*. 2012;33(1):45-56.

21. Wolf SM, Burke W, Koenig BA. Mapping the ethics of translational genomics: situating return of results and navigating the research-clinical divide. *J Law Med Ethics*. 2015;43(3):486-501.
22. Churchill LR, King NM, Henderson GE. Why we should continue to worry about the therapeutic misconception. *J Clin Ethics*. 2013;24(4):381-386.
23. Harris FR, Kovtun IV, Smadbeck J, et al. Quantification of somatic chromosomal rearrangements in circulating cell-free DNA from ovarian cancers. *Sci Rep*. 2016;6:29831. doi:10.1038/srep29831.
24. Wendler DS. Time to stop worrying about the therapeutic misconception. *J Clin Ethics*. 2012;23(3):272-287.

### **India finaliza la regulación sobre la compensación a los sujetos lesionados en ensayos clínicos y el acceso post-ensayo a los medicamentos**

*(India finalizes rules regarding compensation for subjects injured in clinical trials and post-trial access to study drugs)*  
ropes and gray, 22 de abril de 2019

<https://www.ropesgray.com/en/newsroom/alerts/2019/04/India-Finalizes-Rules-Regarding-Compensation-for-Subjects-Injured-in-Clinical-Trials>

Traducido por Salud y Fármacos

#### **I. Antecedentes**

En India, el marco regulatorio de los ensayos clínicos ha estado cambiando continuamente desde 2013. Algunos cambios son significativos y refuerzan las protecciones de los participantes en los ensayos clínicos. Con el objetivo de aclarar cómo han ido evolucionando estos requisitos en relación con los ensayos clínicos, el 1 de febrero de 2018, el Ministerio de Salud y Bienestar Familiar de la India (el "MoHFW") emitió un nuevo borrador de regulaciones relacionadas con los ensayos clínicos (el "Proyecto de Regulación 2018") para reemplazar la Regulación de Medicamentos y Cosméticos de India de 1945. El MoHFW notificó el 19 de marzo de 2019 que ya había publicado la versión final de la regulación titulada "Regulación de medicamentos nuevos y ensayos clínicos, 2019" ("Regulación de 2019") [1]. Al igual que con el borrador de regulación de 2018, estas regulaciones consolidan y aclaran los miles de avisos, órdenes y otras notificaciones reglamentarias emitidas por el gobierno de India en los últimos años, y reflejan el esfuerzo en curso por mejorar el marco regulatorio de los ensayos clínicos en India.

Las Regulaciones de 2019, entre otros cambios, proporcionan claridad a través de definiciones nuevas, agregan disposiciones adicionales sobre los comités de ética de investigación, y aceleran el proceso de revisión de los protocolos de los ensayos clínicos, por ejemplo, reducen a 30 días el plazo de tiempo para procesar un ensayo clínico con un nuevo medicamento que se hubiera descubierto en India o que se fabricará y comercializará en la India [2]. Esta noticia es una descripción general de otras disposiciones clave de la Regulación de 2019.

#### **II. Compensación para sujetos lesionados durante ensayos clínicos**

Durante varios años, India ha impuesto obligaciones estrictas para que el patrocinador compense a los participantes en los ensayos clínicos por las lesiones relacionadas con el ensayo. Las Regulaciones de 2019 mantienen estos amplios y controvertidos requisitos relacionados con la compensación, aunque, mejorando las regulaciones anteriores, ahora será el Contralor General de Medicamentos de India quién determine el tipo de compensación por daños, en base a las recomendaciones de un comité de expertos, en lugar de basarse en la decisión de un comité de ética, que generalmente no tiene capacidad para hacer tal evaluación. Las Regulaciones de 2019 también mantienen el requisito de que los patrocinadores proporcionen servicios médicos gratuitos a los participantes en el estudio que según la opinión del investigador

hayan sufrido una lesión, o hasta que se establezca que la lesión no está relacionada con el estudio.

Además, las Regulaciones de 2019 incluyen fórmulas de compensación útiles desarrolladas por MoHFW (basadas en ciertos factores, como la edad del sujeto), que añaden claridad y para ciertas lesiones definen el límite de responsabilidad financiera que tiene el patrocinador [3].

#### **III. Grabar el Proceso de Consentimiento Informado y Acceso a Medicamentos Postensayo**

Estas regulaciones mantienen otro requisito controvertido que ha estado vigente durante varios años, específicamente, que cuando los sujetos son vulnerables, los investigadores deben guardar una grabación de audio y video del proceso de consentimiento informado para participar en ensayos clínicos con nuevas entidades químicas o moleculares (pero solo requieren grabación de audio para los "ensayos clínicos de medicamentos contra el VIH y contra la lepra") [4].

India también ha visto favorablemente que los participantes en el ensayo puedan seguir accediendo al medicamento una vez haya concluido el ensayo, y la Regulación de 2019 finaliza los requisitos para el acceso post ensayo y requiere que, tras su conclusión, los patrocinadores proporcionen acceso gratuito al medicamento a los participantes en el ensayo cuando: (1) el investigador recomienda dicho acceso post ensayo a un participante una vez ha concluido el ensayo clínico, (2) el ensayo es para una indicación sin alternativa terapéutica disponible y el investigador ha determinado que el fármaco es beneficioso para el sujeto, (3) el comité de ética ha aprobado que el participante siga accediendo al medicamento, (4) el sujeto otorga el consentimiento para seguir utilizando el producto una vez el ensayo ha concluido, y (5) el investigador ha certificado y el sujeto del ensayo declara por escrito que el "patrocinador está exento de responsabilidad por el uso post ensayo de un nuevo fármaco en investigación o de un nuevo fármaco" [5].

La Regulación de 2019 también aporta un término para los medicamentos huérfanos, ahora definidos como medicamentos destinados a tratar afecciones que en India afectan a no más de 500.000 personas, y contempla exenciones de tarifas para las solicitudes para realizar ensayos clínicos para dichos medicamentos en la India [6].

Si bien ciertos requisitos bajo el marco regulatorio de ensayos clínicos de India todavía pueden requerir más aclaraciones, estos



cambios, y otros desarrollos importantes establecidos en la Regulación de 2019, representan un desarrollo incrementalmente favorable en las regulaciones de ensayos clínicos de la India.

## Referencias

1. New Drugs and Clinical Trials Rules, 2019, MINISTRY OF HEALTH & FAM. WELFARE, Notification, G.S.R. 227(E), (March 19, 2019), [hereinafter, the “2019 Rules”].
2. *Id.* at Ch. V, Section 23.
3. *Id.* at Seventh Schedule.
4. *Id.* at Third Schedule, Section 2(g).
5. *Id.* at Ch. V, Section 27.
6. *Id.* at Ch. 1, Section 2(x); Sixth Schedule.

## Globalización de los Ensayos Clínicos

### Opinión de la industria: los beneficios económicos de los ensayos clínicos en EE UU

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

Una de las estrategias que esgrime la industria para que los gobiernos faciliten la realización de ensayos clínicos es hablar de su impacto económico en las economías locales, regionales y nacionales. Sin embargo, Salud y Fármacos no ha visto ningún estudio que evalúe su aporte económico neto, es decir descontando los gastos que ocasionan a terceros, incluyendo los subsidios gubernamentales, los pagos de medicamentos para los grupos control, las pruebas clínicas, el tratamiento de efectos adversos, el tiempo de los participantes y de los proveedores de servicios, los beneficios fiscales, etc. Tal como informa Melissa Fassbender en Outsourcing, la industria solo reporta sus gastos o sus inversiones en ensayos clínicos, sin deducir los gastos que genera ya sea a los participantes, a los centros de investigación, a las aseguradoras, o a los sistemas de salud, y otros intangibles.

En este caso, según datos de TEconomy Partners, un grupo apoyado por Pharma, en 2017 la industria biofarmacéutica invirtió aproximadamente US\$15.200 millones en investigaciones realizadas en centros de investigación de alrededor del país, y dicen que su impacto económico ha sido de más de US\$42.000 millones, pero la nota de Fassbender no explica cómo han llegado a esta cifra. Solo dice que dice que tiene en cuenta los efectos económicos en otras entidades, por ejemplo, en las empresas que les venden algún tipo de servicios y en las empresas a las que contratan.

Según ese mismo informe, en EE UU, en 2017 se implementaron más de 4.500 estudios patrocinados por la industria, y se inscribieron unos 920.172 pacientes. Los estados donde más ensayos clínicos se realizan son California, Florida, Texas, Nueva York y Carolina del Norte. Sin embargo, en Tennessee hubo 1.016 ensayos; y solo hay cinco estados en donde se hicieron menos de 100 ensayos clínicos en 2017.

Para ver la información en gráficos puede ir a <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/05/10/Industry-sponsored-clinical-trials-a-boon-to-US-state-economies>

Fuente:

Melissa Fassbender. Industry-sponsored clinical trials a boon to the US state economies. 10 de mayo de 2019

### Australia y la industria de los ensayos

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

Melissa Fassbender escribe en Outsourcing (29 de abril de 2019) que el gobierno australiano destinará AU\$100 millones (1US\$= AU\$1,47) a desarrollar infraestructura para hacer ensayos clínicos en áreas rurales, en las regiones y en clínicas remotas. Este programa contará con aportes adicionales del sector privado. Con esto el gobierno quiere que Australia sea reconocida como un país donde se hace mucha investigación de gran calidad.

Esta iniciativa es parte de otro programa de gobierno, el Fondo para el Futuro de la Investigación Médica (MRFF), que cuenta con AU\$20.000 millones y se apoya en un plan de desarrollo rural de AU\$550 millones. El MRFF también financiará un centro para hacer investigación farmacológica que enfatizará la genómica, y dedicará AU\$641 millones a ensayos clínicos en pacientes con cánceres poco frecuentes, enfermedades raras y necesidades no satisfechas.

#### Fuente

Melissa Fassbender. Australia’s clinical trial industry is experiencing unprecedented support. Outsourcing, 29 de abril de 2019.

### Los ensayos clínicos en África.

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

El número de ensayos clínicos que se están realizando en África se ha doblado en solo cuatro años. En 2014, según clinicaltrials.gov se estaban haciendo unos 4.000 ensayos, en mayo de 2019 se habían registrado más de 8.500. Si bien una parte de este crecimiento se debe a las ONGs y a los centros académicos, también están aumentando los ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica, con frecuencia a través de CROs, los institutos nacionales de salud de EE UU, y el departamento de defensa, informa Melissa Fassbender en Outsourcing.

Los factores que facilitan la realización de ensayos clínicos en África son: los costos, la carga de enfermedad (léase: capacidad para reclutar rápidamente) y las mejoras en la infraestructura de salud.

Por otra parte, el mercado farmacéutico también está en proceso de expansión y se espera que en 2020 alcance los US\$65.000 millones. Es posible que a medida que crecen las ventas de medicamentos, las agencias reguladoras de África empiecen a exigir evidencia de que los medicamentos son eficaces y seguros en la población africana,

Fuente

Melissa Fassbender. Clinical trials market in Africa sees steady growth: ACE Research. Outsourcing, 7 de junio de 2019

**Ensayos clínicos en Quebec**

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

En este momento, según [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), se están realizando unos 1.400 ensayos clínicos en Canadá, y Quebec es una de las ciudades favoritas, porque cuenta con personal calificado, tiene muy buena infraestructura (además, el gobierno va a invertir \$10.000 millones en renovarla) y el entorno regulatorio y económico es amigable a las empresas que se dedican a la investigación.

Melissa Fassbender informa que nueve de las grandes industrias farmacéuticas, incluyendo Pfizer, GSK y Abbie, acaban de renovar su apoyo financiero a Catalis Quebec, un asociación público-privada que facilita la implementación de ensayos clínicos Fase I en Canadá y que comenzó a operar en 2017.

CatalisQuebec agrupa a cinco organizaciones que proveen servicios sociales y de salud, y a ocho compañías farmacéuticas,

incluyendo a GSK, Pfizer, Abbie, Takeda, Novartis, Merck, Servier y Roche. Hasta ahora estas compañías han aportado US\$1,19 millones. Al anunciar su compromiso, estas empresas resaltaron que esta iniciativa tendrá impactos sociales y económicos positivos en Quebec y Canadá (Nota de Salud y Fármacos: Las empresas utilizan con frecuencia este argumento para lograr el apoyo de los gobiernos y de la población general, pero hasta ahora no hemos visto ningún análisis detallado para verificar si es cierto).

CatalisQuebec, en el futuro inmediato, desarrollará los manuales de procedimientos para los comités de ética en investigación, un sistema automatizado para informar sobre su desempeño, y un nuevo sistema para gestionar y aprobar los estudios multicéntricos.

Fuente:

Melissa Fassbender. Pharma backs clinical trials industry in Quebec. Outsourcing, 6 de junio de 2019

## Ensayos Clínicos y Ética

### NIH suspendió algunas becas a la Universidad de Duke por temer por la seguridad de los pacientes (*NIH Suspended Some Grants to Duke Amid Concern for Patient Safety*)

Ivan Oransky, MD

*Medscape*, 21 de mayo de 2019

<https://www.medscape.com/viewarticle/913283>

Traducido por Salud y Fármacos

El año pasado, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de EE UU suspendieron siete becas a la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, "para garantizar el bienestar y la seguridad de los participantes en la investigación", según ha sabido *Medscape Medical News*.

Según una carta de los NIH a Duke del 12 de marzo de 2018, que obtuvo recientemente *Medscape Medical News*, la medida se produjo después de que los NIH recibiera una carta de Duke, fechada el 15 de diciembre de 2017, sobre "acusaciones de conducta indebida durante el proceso de investigación contra varios investigadores del Departamento de Psiquiatría de Duke, y ... posibles problemas relacionados con irregularidades en la investigación clínica, como no adherirse al plan de investigación, la notificación inadecuada de eventos adversos al comité de ética y a la agencia reguladora, y la firma de formularios de datos sin realizar evaluaciones".

Los NIH escribió "Debido a la falta de detalles sobre el bienestar y la seguridad de los pacientes y sin haber recibido más comunicaciones de Duke, en una carta con fecha del 31 de enero de 2018, los NIH pidieron a Duke que respondieran a la preocupación general de los NIH por el bienestar y la seguridad de los participantes en investigación, así como a varias preguntas pertinentes relacionadas con informes recibidos sobre irregularidades en el proceso de investigación".

En la última década, esta es al menos la tercera vez que Duke ha sido objeto de un intenso escrutinio por parte de los reguladores federales. En 2015, después de una investigación prolongada, la Oficina de Integridad en la Investigación (ORI) de EE UU

descubrió que el Dr. Anil Potti, que estuvo investigando sobre el cáncer en la universidad, "estuvo realizando actividades inadecuadas durante una investigación" subvencionada por el gobierno federal. En marzo, la universidad pagó US\$112,5 millones para resolver una demanda presentada por un delator por conducta indebida durante una investigación en neumología.

En 1999, los reguladores federales cerraron brevemente todos los ensayos clínicos en Duke por problemas en el proceso de revisión ética. Michael Carome, MD, director del grupo de investigación en salud de Public Citizen, organización sin fines de lucro para la defensa del consumidor, en ese momento estaba en la Oficina de Protección contra Riesgos en Investigación (OPRR, ahora la Oficina de Protecciones en la Investigación en Humanos), y dijo a *Medscape Medical News* que lo que se describe en la carta de 2018 es "realmente una reminiscencia de lo que ocurrió en 1998 y 1999 con respecto al sistema de Duke para la protección de sujetos humanos".

En 1998, hubo una serie de denuncias que llevaron a la OPRR a realizar una visita al sitio. "Analizamos los registros relacionados con docenas de investigaciones", dijo Carome. "Confirmamos que hubo graves problemas de incumplimiento que habían estado ocurriendo durante varios años".

Las respuestas de Duke a una carta de OPRR que describía estos problemas "fueron inadecuadas", dijo Carome, y en mayo de 1999 la agencia inhabilitó a Duke para realizar cualquier ensayo clínico. En ese momento, Duke respondió adecuadamente, dijo Carome, y se permitió que los ensayos se reanudaran.

"Se ve el mismo patrón aquí", dijo Carome. "Los NIH, en esta carta, describen circunstancias en las que Duke no responde adecuadamente. Se trata, sin duda, de un patrón de incumplimiento de larga data, un historial de incumplimiento que ha abarcado múltiples áreas a lo largo de varias décadas".

En este caso, la agencia financiadora [NIH] "suspendió las siete becas de los NIH que se han visto afectadas por estos problemas

hasta que Duke garantice el bienestar y la seguridad de los participantes en la investigación". Los NIH ya han levantado la suspensión, dijo Duke a Medscape Medical News, y ningún paciente sufrió daños como resultado de las irregularidades.

La carta del 12 de marzo de 2018 también informó a Duke de que sus becas estarían sujetas a una supervisión más estricta debido a que la universidad había manejado incorrectamente "varios casos de mala conducta".

Retraction Watch había pedido la carta de hace un año a través de una solicitud de informes públicos, pero ninguna de las agencias federales involucradas la había procesado. Recientemente, se ha logrado obtener la carta porque forma parte de los archivos judiciales del caso presentado por el delator.

### Duke "Expresó confusión"

Ni los NIH ni Duke mencionaron qué becas o investigadores estuvieron relacionados con las acusaciones relacionadas con el departamento de psiquiatría. El portavoz de Duke, Michael Schoenfeld, citó las políticas de "ORI, NIH y Duke que prohíben nombrar a las personas y proyectos cuando no se demuestra mala conducta en investigación". La investigación "de estas denuncias anónimas no detectó ningún caso de mala conducta en investigación", dijo Schoenfeld.

"Los NIH se toman muy en serio su responsabilidad de administrar correctamente los fondos públicos", escribió la Oficina de Investigación Extramural de los NIH en un correo electrónico que respondía a las preguntas de Medscape Medical News. "Hemos descrito en detalle nuestras expectativas de los que reciben becas federales. Si bien no podemos discutir los detalles de los problemas con la Universidad de Duke, a menudo fortalecemos nuestra supervisión cuando surgen cuestiones sobre la capacidad de un becado para administrar los fondos de investigación de los NIH de manera efectiva y adecuada".

En su carta de marzo de 2018, los NIH escribieron que era "de particular relevancia" que en una llamada telefónica del 5 de febrero de 2018 "Duke expresó confusión sobre cómo administrar las becas de los NIH en estas circunstancias de acusaciones de mala conducta; reconoció que Duke no siguió el protocolo de los NIH, incluyendo el requisito que tienen los becados de cumplir los términos y condiciones de las notificaciones a los NIH y las solicitudes de aprobación de cambios en el personal senior / clave; y solicitó específicamente más orientación y asistencia de los NIH".

Una carta de Duke del 14 de febrero de 2018 "no abordó suficientemente nuestras inquietudes, incluyendo, entre otras, los siguientes: fallos en notificar interrupciones en la inscripción de sujetos en los informes de avance a los NIH, la inscripción de pacientes no elegibles en los protocolos clínicos y la ambigüedad sobre si el comité de ética (IRB) ha sido (a diferencia de "será") notificado de desviaciones de protocolo", escribió el NIH.

Schoenfeld dijo "Durante los últimos años, Duke ha implementado una serie de iniciativas de educación y supervisión para mejorar la integridad de la investigación". Estas han incluido un "Programa de gestión de la calidad clínica (CQMP) para estudios iniciados por investigadores que de otra manera no son monitoreados externamente", capacitación en la

implementación responsable de la investigación, y el nombramiento de Geeta Swamy, MD, como vicerrectora adjunta y vicedecana para integridad científica.

La universidad también ha nombrado un nuevo comité asesor sobre integridad y excelencia en la investigación que incluye miembros de la Universidad de Stanford, Caltech y la Universidad de Rockefeller.

### Abandonan a pacientes oncológicos cuando algunos productores de medicamentos suspenden los ensayos clínicos

*(Cancer patients left in the lurch when some drugmakers stop clinical trials)*

Mikkael A. Sekeres,

*The Hill*, 21 de junio de 2019

<https://thehill.com/opinion/healthcare/449681-when-clinical-trials-end-many-cancer-patients-are-left-without-continuing>

Salud y Fármacos

Cada año, decenas de miles de personas participan en ensayos clínicos con medicamentos contra el cáncer, algunos de los cuales acaban recibiendo el permiso de comercialización de la FDA. Sin embargo, ¿qué sucede con estos pacientes cuando finaliza el ensayo y se comercializan los medicamentos?

En muchos casos, después de una dura batalla contra el cáncer, el fabricante del medicamento dice a los participantes en el ensayo que deben acceder al tratamiento que les puede salvar la vida a través de los "canales comerciales", es decir, pagar de su bolsillo o esperar que su seguro lo cubra.

Este momento es devastador para muchos de mis pacientes. Después de cumplir con todos los requisitos del ensayo y poner en peligro su propia salud en beneficio de los demás, se enfrentan a la realidad de que el acceso a lo que les puede salvar su vida se ha evaporado.

Conocí a una de estas pacientes hace una década, cuando fue llevada de urgencia al hospital con un diagnóstico de leucemia.

Ella había acudido a su médico de cabecera para la visita anual que de repente empezó a salir mal. Su hígado ocupaba una gran parte de su abdomen. Esto llevó a descubrir que su recuento de glóbulos blancos era 50 veces superior al recuento normal.

Su médico tuvo que hacer una de esas llamadas telefónicas que mis colegas y yo tememos hacer, y nuestros pacientes nunca anticiparon que recibirían.

La que termina con "Tienes leucemia".

No era la primera vez que le decían que tenía cáncer. Catorce años antes, le habían diagnosticado un linfoma de Hodgkin y la seguridad de que se encontraba en una etapa temprana, y que podía curarse con radiación.

Y de hecho, estaba curada. Regresó a su familia, a su oficina, y continuó con su vida. Se sometió a exploraciones regulares para confirmar la remisión, y posteriormente solo a radiografías anuales.

Pero la radioterapia puede causar cánceres secundarios, como la leucemia.

Acostada en su cama de hospital, su rostro tenía la expresión "aquí vamos de nuevo". Ella había estado esperando durante más de una década que algo sucediera con su cáncer, y se preparó para cualquier eventualidad lo mejor que pudo.

Pruebas adicionales descubrieron una mutación genética en sus células leucémicas que indicaba la presencia del cromosoma Filadelfia, que define el diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC).

LMC es el equivalente a ganar la lotería, entre lo que son malas noticias, porque siete años antes la FDA había aprobado un medicamento milagroso que ataca la mutación genética.

Discutimos las opciones de tratamiento. Además del medicamento aprobado, el año anterior se habían aprobado otros dos medicamentos para las personas que no pudieran tolerar el primer medicamento o para aquellos en los que no funcionó. Discutimos si estaría interesada en participar en un ensayo clínico que comparara uno de ellos con el primer medicamento.

Esta paciente, como muchos de los que aceptan desinteresadamente participar en estos estudios, creía en que los avances médicos podrían ayudar a las personas. Sintió que ella misma se había beneficiado de tales avances. Ahora, quería ayudar y contribuir a la ciencia que podría salvar a otros. Accedió a inscribirse en el ensayo.

No salió bien. Después de comenzar con las píldoras, que le entregó el fabricante del medicamento, desarrolló un sangrado gastrointestinal, que ocasionó un ingreso hospitalario y transfusiones de sangre. Más tarde, tuvo náuseas, dolores de cabeza, infecciones e incluso desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva. Pero ella siguió adelante, por su propio bien y el de los demás. Su hígado se redujo a su tamaño habitual, sus recuentos sanguíneos se normalizaron y logró la remisión.

Además, mantuvo una actitud positiva durante todo el ensayo. Nunca se saltó las píldoras y nunca se perdió una cita, procedimiento o prueba de laboratorio relacionada con el estudio, incluso después de trasladarse a cientos de kilómetros de distancia de nuestro centro oncológico.

Fue gracias a esta forma de participación y compromiso con los requisitos del ensayo, por parte de todos los participantes en el ensayo, que cambiaron las indicaciones para las que se había aprobado el medicamento para incluir a las personas recién diagnosticadas con LMC. Sencillamente, los participantes en estos ensayos clínicos arriesgaron sus vidas para confirmar que el medicamento era seguro y efectivo para otros que luchan contra la LMC.

Tras este exitoso evento sucedieron cosas aleccionadoras. Mi paciente ya no recibiría las píldoras del patrocinador del estudio. Tendría que obtenerlas a través de "un canal comercial de suministro". Es decir, o las tendría que pagar su seguro, o tendría que comprarlas con dinero de su bolsillo, a un costo anual de decenas de miles de dólares.

Mi paciente dedicó años de su vida a este ensayo, sin embargo, cuando el estudio logró la meta del patrocinador, le fue retirada la quimioterapia, sin ninguna ceremonia, y se quedó sola para tratar su leucemia.

En 2018, la compañía que fabrica su tratamiento generó más de US\$1.800 millones en ventas. Fácilmente podrían permitirse continuar ofreciendo el medicamento a los que habían participado en el estudio, pero optaron por no hacerlo. De hecho, en su declaración sobre su posición sobre el acceso al terminar el ensayo se refieren a la obligación ética que tienen de proporcionar el medicamento hasta que esté disponible comercialmente.

Supongo que ahí termina la ética. Es una mala jugada para las personas que han puesto en peligro su propia salud con la esperanza de ayudar a los demás. Porque este es el tipo de altruismo que motiva a muchas personas a inscribirse en los ensayos clínicos.

Haciendo un gran esfuerzo y pagando fuertes copagos, mi paciente pudo continuar su tratamiento contra el cáncer. Se lo tomó todo con calma y se sintió afortunada de que su enfermedad podía tratarse con una píldora, a la que atribuyó el crédito por haberla devuelto al estado libre de cáncer. No todos mis pacientes tienen tanta suerte.

Ojalá ella se hubiera sentido igualmente valorada por la empresa que desarrolló ese medicamento.

**"Ayudé a testar un medicamento milagroso, luego me lo negaron"** (*I helped test a wonder drug - then I was denied it'*)  
BBC, 17 de abril 2019

<https://www.bbc.com/news/stories-47954400>

Traducido por Salud y Fármacos

Debido a una enfermedad rara, Louise Moorhouse tiene que seguir una dieta especial a base de pastillas o batidos de mal sabor. Hay un medicamento que le permitiría comer como cualquier otra persona: lo tomó durante tres años, mientras participaba en un ensayo clínico. Pero el sistema de salud de Reino Unido (NHS) no lo pagará, informa Deborah Cohen, de la BBC, y la compañía farmacéutica dejó de dárselo cuando terminó el ensayo.

Imagine tener que tomar más de 80 pastillas al día o beber batidos para reemplazar los alimentos cotidianos que no puede comer. Esa es la realidad de Louise Moorhouse, una maestra de 35 años de Birmingham, que tiene una rara condición genética llamada fenilcetonuria o PKU.

Las pastillas son "enormes", dice ella.

"Son bastante difíciles de tragar. Creo que cuatro es lo más que he podido tragar de una vez. Si tomo más de cuatro, me salen por la nariz".

Los batidos son preferibles, pero los intentos de darles un sabor afrutado no han logrado enmascarar su acidez, que "revuelve el estómago". De vez en cuando su estómago comienza a

rechazarlos, dice Louise. En cuyo caso, vuelve a tomar las pastillas.

Las personas con PKU no pueden digerir correctamente el aminoácido fenilalanina. Los aminoácidos son los componentes básicos de las proteínas y el cuerpo los descompone para producir sus propias proteínas. Pero en las personas con PKU, los niveles se acumulan y pueden causar daño cerebral.

Louise dice que tiene que evitar por completo el 80% de los alimentos normales, y que tiene que restringir severamente las proteínas de su dieta, lo que puede significar que hay que pesarlas en una balanza antes de comerlas.

"Básicamente vivo de frutas y verduras", dice ella.

Ha aprendido que es mejor evitar hacer citas para cenar.

"Evito socializar alrededor de la comida si va a haber personas que no conozco", dice Louise. "Es posible que noten que a veces tengo que sacar mi balanza, y otras veces tengo que rechazar la comida o me toma mucho tiempo elegirla".

Pero durante tres años, cuando estaba en sus veinte y pico años, Louise podía comer como cualquier otra persona.

Esto se debe a que participó en ensayos con un medicamento ahora llamado Kuvan (clorhidrato de sapropterina) que estaba desarrollando la compañía de biotecnología de EE UU, BioMarin.

"Participé en el ensayo porque pensé: 'Vaya, si esto funciona, cambiará vidas'", dice.

Y en el caso de Louise lo hizo.

"Kuvan me permitió comer una dieta completamente normal. Y fue como si alguien hubiera abierto las cortinas de mi vida y pudiera ver todo en technicolor", dice. "Simplemente me liberó mucho".

La dietista que había tratado a Louise de niña, la profesora Anita MacDonald del Birmingham Children's Hospital, fue uno de los científicos involucrados. Con su ayuda y la de Louise, BioMarin reunió pruebas suficientes para demostrar que Kuvan redujo los niveles de fenilalanina en muchas personas con PKU. En 2007, se convirtió en el único medicamento aprobado para esa enfermedad en EE UU, y en 2008 se comercializó en Europa.

"Debido a que el ensayo había funcionado muy bien y tenía un impacto muy grande, yo estaba convencida de que solo sería cuestión de tiempo antes de que este medicamento, que probamos que funcionaba, estuviera disponible para todos los que respondieron a él", dice Louise.

Pero para los pacientes del NHS no fue así. BioMarin le puso un precio de £70.000 por adulto por año, y el NHS pensó que no valía la pena.

"El medicamento era demasiado caro y el NHS decidió en ese momento que no había pruebas suficientes de su eficacia, por lo que rechazaron su prescripción", dice Anita MacDonald.

Fue un golpe para Louise, que tuvo que volver a las pastillas y a los batidos.

"Fue un shock inmenso para mi sistema", dice ella. "Tuve que volver a aprender casi todo. Tuvo un efecto muy grande en mi concentración, mi estado de ánimo, mi atención en el trabajo, mis relaciones".

La esperanza de tener un tratamiento efectivo para la PKU había empezado a surgir en los años noventa. Se descubrió que un compuesto simple, desarrollado en un laboratorio suizo, permite a las personas con PKU digerir fenilalanina. Luego se investigó con dinero público y muchos médicos lo utilizaron fuera de etiqueta.

El problema era que la PKU es una enfermedad bastante rara. En Inglaterra se estima que una entre cada 10.000 o una de cada 14.000 personas tiene PKU. Así que hubo poco incentivo financiero para que una compañía farmacéutica convirtiera el compuesto en un medicamento con licencia.

Luego, en el año 2000, la Comisión Europea introdujo incentivos para fomentar la producción de "medicamentos huérfanos" para personas con condiciones poco comunes, y dictaminó que las empresas disfrutarían de hasta 12 años de exclusividad en el mercado.

#### **El costo de los medicamentos huérfanos.**

Según Dyfrig Hughes, profesor de farmacoeconomía en la Universidad de Bangor, se han aprobado más de 165 medicamentos huérfanos. De hecho, el 50% de todos los medicamentos aprobados el año pasado fueron para enfermedades raras. Las empresas obtienen beneficio de ellas.

Pero los críticos dicen que la rentabilidad y el alto precio de los medicamentos huérfanos no reflejan la cantidad de esfuerzo que las empresas han tenido que hacer para generarlos.

"Hicimos un estudio y documentamos que el 40% de los medicamentos huérfanos son moléculas reutilizadas. Es decir, se han utilizado anteriormente para otros fines antes de que se les concediera el estatus de huérfanos", dice Dyfrig Hughes.

Los gobiernos de toda Europa tienen dificultades por el precio de los medicamentos que se utilizan para tratar enfermedades raras, la BBC es consciente de que la Comisión Europea está revisando el esquema de incentivos.

En 2004, BioMarin, que se especializa en medicamentos para enfermedades raras, compró los datos del desarrollo temprano del compuesto para tratar la PKU. Esto significa que, si bien tenía que financiar los ensayos, no tenía que cubrir los costos de la búsqueda de un compuesto químico completamente nuevo.

Unos años más tarde, cuando Kuvan obtuvo su permiso de comercialización y el NHS se negó a pagar su alto precio, los pacientes se quedaron atrapados en el medio. La situación no ha cambiado, ni siquiera ahora que el NHS ha llegado a reconocer la eficacia del medicamento.

"Se ha pedido a BioMarin que reduzca el precio en muchas ocasiones, pero en este momento tienen una patente", dice Anita Macdonald. "No tienen competencia".

BioMarin dijo a la BBC que el NHS ha solicitado un descuento del 80%.

"BioMarin está decepcionado porque el NHS Inglaterra no ha reconocido el valor de Kuvan para tratar a pacientes con PKU, a pesar de más de una década de resultados positivos en 26 países de Europa, Rusia y Turquía", dijo un portavoz.

Un portavoz de NHS -Inglaterra dijo: "El NHS no ofrece un cheque en blanco a las compañías farmacéuticas, en cambio, el NHS trabaja arduamente por lograr acuerdos que permitan a las personas acceder a los medicamentos más efectivos y clínicamente innovadores, a un precio justo y asequible". que es exactamente lo que nuestros pacientes y los contribuyentes del país esperan que hagamos".

Los más decepcionados por el resultado fueron las personas como Louise, que participaron en el ensayo y encontraron en Kuvan lo que Louise llama "el santo grial para nosotros". La BBC sabe de otros siete.

"Usted quiere que sus pacientes se beneficien por el trabajo que han contribuido. Han ingresado al ensayo con buen corazón. Nosotros, como científicos, hicimos el ensayo con buen corazón", dice Anita Macdonald.

"No creo que sea ético que los pacientes participen en un ensayo y no puedan continuar con el tratamiento. Esos pacientes confían mucho en la compañía farmacéutica y lo mínimo que podrían haber hecho por ellos es facilitarles el tratamiento a largo plazo".

De hecho, existe un acuerdo de ética médica global relacionado con la investigación, se llama Declaración de Helsinki, y dice que se deben tomar medidas "para todos los participantes que necesiten la intervención identificada como beneficiosa en el ensayo".

Cuando la BBC señaló esto a BioMarin, la compañía dijo: "Por lo que sabemos, BioMarin está tratando a todos los pacientes que participaron en el ensayo. Si hay algunos pacientes que no están siendo tratados y que querrían acceder al tratamiento, deben hablar con su médico tratante y solicitarlo".

Para Louise, quien durante los 10 años transcurridos desde que terminó el ensayo ha tenido que mantener su dieta de pastillas o batidos, esto fue una noticia sorprendente. Ella se echó a llorar.

Le había llevado años concebir por la dificultad en bajar sus niveles de fenilalanina en la sangre, dijo.

"Han pasado muchas cosas que no deberían haber sucedido. Todos estos años podría haber estado tomando Kuvan y no habría tenido tantos problemas".

"Estoy muy emocionada, es como ganar la lotería".

**Ensayos Clínicos: Roche y Novartis no cumplen con sus obligaciones éticas en los países emergentes.** (*Clinical trials: Roche and Novartis neglect their ethical responsibility in emerging countries*)

*Public Eye*, 20 de mayo de 2019

[https://www.publiceye.ch/fileadmin/doc/Medikamente/2019\\_PublicEye\\_PostTrialAccess\\_Report.pdf](https://www.publiceye.ch/fileadmin/doc/Medikamente/2019_PublicEye_PostTrialAccess_Report.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando Roche o Novartis testan nuevos medicamentos contra el cáncer en México o Ucrania solo los ricos se benefician, ya que estos tratamientos esenciales contra el cáncer a veces cuestan más en estos países que en Suiza.

Es la conclusión de una Investigación de Public Eye, realizada en los cinco países emergentes que son los "laboratorios favoritos" de los gigantes de la industria suiza para sus ensayos clínicos.

Pharma debe cambiar estas políticas de precios escandalosos para garantizar el acceso universal a los medicamentos.

Los estándares éticos internacionales como la Declaración de Helsinki establecen claramente que en los países donde se realizan los ensayos clínicos, los miembros vulnerables de esas sociedades deberían poder beneficiarse de los tratamientos que han ayudado a desarrollar. Para comprobar si Roche y Novartis respetan este principio, Public Eye estudió 22 medicamentos testados en Sudáfrica, Colombia, México, Tailandia y / o Ucrania.

Los resultados

([https://www.publiceye.ch/fileadmin/doc/Medikamente/2019\\_PublicEye\\_PostTrialAccess\\_Report.pdf](https://www.publiceye.ch/fileadmin/doc/Medikamente/2019_PublicEye_PostTrialAccess_Report.pdf)) muestran avances en términos de comercialización: entre el 86% y el 100% de estos tratamientos están oficialmente disponibles en estos países. Pero se venden a precios tan exorbitantes que son inasequibles y, por lo tanto, inaccesibles para la mayoría de los pacientes.

La investigación revela serios problemas en relación con el acceso a casi todos los medicamentos estudiados (n=22), ninguno de los cuales está cubierto por la atención médica estatal por su alto costo. El medicamento contra el cáncer de mama de Roche, Perjeta, es un buen ejemplo del impacto de las políticas de precios irresponsables de las compañías farmacéuticas. En Suiza, el precio excesivamente alto del medicamento, establecido después de amargas negociaciones con la Oficina Federal de Salud Pública, amenaza el principio de la cobertura universal de la atención médica, como lo revela la campaña de Public Eye para medicamentos asequibles (<https://www.publiceye.ch/en/topics/medicines/affordabledrugs>). En los países emergentes, Perjeta es casi tan caro: cuesta cerca de US\$56.000 al año en Ucrania y México, lo que significa que una persona que gane el salario mínimo en estos países tardaría 30 años en ingresar ese dinero.

Al contrario de lo que afirman, Roche y Novartis no respetan su responsabilidad de proporcionar acceso al tratamiento cuando se termina el ensayo. Deben revisar sus políticas de precios, teniendo en cuenta el contexto económico local. La transparencia es otra parte esencial de restringir el poder desenfrenado de las compañías farmacéuticas y garantizar el acceso universal a los

medicamentos. Una resolución presentada por Italia que exige la transparencia total de los costos de investigación y desarrollo, así como los precios reales que se cobran en cada país, provocará un debate acalorado en la Asamblea Mundial de la Salud (AMS), que se inaugura hoy en Ginebra.

En respuesta a la influencia del lobby farmacéutico, numerosos países de la UE están ejerciendo presión para que no se discuta la iniciativa. Si Suiza, como país de origen de dos de las compañías farmacéuticas más grandes del mundo, apoyara la resolución, enviaría un fuerte mensaje político a favor de defender el interés público.

Para más información se puede poner en contacto con:

Patrick Durisch, Health Policy Expert, +41 (0)21620 03 06, [patrick.durisch@publiceye.ch](mailto:patrick.durisch@publiceye.ch)  
Oliver Classen, Media Director, +41 (0)44 277 79 06, [oliver.classen@publiceye.ch](mailto:oliver.classen@publiceye.ch)

Public Eye ha publicado varias investigaciones (<https://www.publiceye.ch/en/topics/medicines/clinical-trials-investigations>) destacando los abusos éticos relacionados con la externalización de los ensayos clínicos con medicamentos a países de ingresos bajos y medios como Polonia (2015) o Egipto (2016). Los asuntos principales incluyen problemas para obtener el consentimiento informado, ensayos controvertidos contra placebo, falta de compromiso para compensar a los participantes y a la población en caso de efectos adversos.

## Comités de Ética en Investigación

### Los Comités de Ética en Investigación: la calidad del proceso de revisión

*Salud y Fármacos*, 27 de julio de 2019

Un artículo publicado a mediados del 2017 discute la necesidad de evaluar el desempeño de los comités de ética en investigación (CEIs) que evalúan investigación biomédica. Afirma que es difícil saber si protegen a los sujetos de investigación y hasta qué punto lo hacen, critica los modelos existentes y propone indicadores para realizar una evaluación centrada en la calidad de los resultados [1]. Este artículo está muy bien documentado, contiene muchas referencias, y todos los interesados en mejorar el desempeño de los CEIs deberían leerlo. A continuación, ofrecemos un resumen detallado para los que no puedan acceder a la versión original, y en algunos casos añadimos nuestro propio comentario a los criterios propuestos.

Diferentes grupos de interés pueden tener diferentes motivos para evaluar el desempeño de los CEIs. Los investigadores pueden tener interés en solventar los escollos que tuvieron que superar cuando sus propios proyectos fueron evaluados por un CEI. Los centros de investigación y los políticos están interesados en la legitimidad de los procesos de revisión y pueden desear mayor transparencia, y los miembros de los CEIs quieren mejorar su desempeño. El problema es cómo hacerlo. Muchos estudios han evaluado la estructura de los CEI y algunas características de proceso, pero algunos critican que esto no es suficiente, y que lo importante es ver hasta qué punto protegen a los participantes en investigación biomédica. El problema es cómo hacerlo; algunos piensan que no es factible y cuestionan si es una medida adecuada para evaluar la actividad del CEI.

Respecto a la factibilidad, los autores afirman que es más difícil evaluar el desempeño de un CEI, que la efectividad de un medicamento. Porque para evaluar la efectividad de un medicamento tenemos indicadores, pero no tenemos ninguno para medir si un CEI está protegiendo a los participantes. Y, si tuviéramos algún indicador tampoco podríamos ignorar muchos aspectos contextuales que pueden llevar a que diferentes CEIs evalúen de diferente manera el ensayo clínico, y en cambio estén todos otorgando el mismo nivel de protección a los participantes de su centro de investigación (por ejemplo, un centro puede tener una mayor proporción de pacientes vulnerables que otros, o pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad). Es decir

que, la propia naturaleza y complejidad de las tareas de los CEIs impide evaluar el resultado de sus deliberaciones de forma uniforme.

Según los autores de este artículo, un aspecto importante en la evaluación del CEI es el proceso de deliberación; y reconocen que para poder funcionar bien, los CEI tienen que cumplir con unas condiciones estructurales y de procedimiento mínimas, a las que en este artículo dedican poco espacio. El énfasis de los autores se centra en establecer criterios e indicadores para evaluar la calidad de la revisión ética de los CEIs.

**Principios éticos de la investigación biomédica.** Los autores afirman que, desde el punto de vista ético, la investigación médica debe estar orientada por tres principios: (1) la posibilidad de avanzar el conocimiento médico; (2) el nivel de protección para los participantes-sujetos de investigación; y (3) la independencia del proceso de revisión— es decir se requieren estructuras y procedimientos que minimicen la posibilidad de sesgo en las evaluaciones que realicen los diferentes miembros del CEI.

**Documentos y guías para los CEIs.** Diversos grupos profesionales han elaborado guías para la revisión ética de los proyectos de investigación. La Asociación Médica Mundial elaboró y actualiza periódicamente la Declaración de Helsinki; CIOMS tiene unas guías que acaba de actualizar; el Consejo de Europa sacó su guía en 2005, y la ICH también publicó sus guías de buenas prácticas clínicas en 1996 (que aunque se escribieron para armonizar los procesos de registro de medicamentos en los diferentes países, ha acabado siendo una de las guías más influyentes en la implementación de ensayos clínicos).

También hay algunas guías relacionadas con las actividades de los CEIs. Por ejemplo, WHO'S Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Biomedical Research (WHO, 2011), UNESCO'S Guides for Establishing Bioethics Committees (Division of Ethics of Science and Technology 2005, 2006), o Guide for REC Members of the Steering Committee on Bioethics of the Council of Europe (Council of Europe 2012).

Por último, hay documentos sobre cómo se puede evaluar a los CEIs, por ejemplo, la OMS publicó un documento en 2002,

European Forum for Good Clinical Practice. EFGCP, sacó otro en 2008, y el sistema de acreditación de EE UU también publicó sus propias guías la Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs (AAHRPP 2013, 2014), una asociación privada en la que participa la industria farmacéutica. Sin embargo, los detalles y especificaciones conceptuales de ciertos requisitos éticos y su aplicación práctica todavía están en proceso de discusión.

**Deliberación ética de los CEIs.** Todos los documentos de AAHRPP, incluyendo las dos guías de auditoría y al documento sobre el proceso, tienen un grave problema: giran en torno a los documentos que mantiene el CEI, pero no evalúan lo que desde el punto de vista de los autores es lo más importante, el proceso de deliberación y la conclusión a la que llegan los CEIs.

La actividad más importante del CEI es la deliberación entre miembros que representan diferentes disciplinas para determinar el balance riesgo-beneficio de los proyectos de investigación, su valor social, su calidad científica etc. Obviamente, la calidad de este proceso se verá afectada por la estructura y los procedimientos que utilice el CEI. Sin embargo, los autores destacan que la calidad de esa deliberación se ha visto alterada por la integración de las normas éticas en las leyes y regulaciones, con el resultado desafortunado de que cada vez se hace más énfasis en el cumplimiento de las leyes y regulaciones, y se relega el proceso de deliberación.

#### **Criterios para evaluar a los CEI**

Los criterios que los autores proponen para evaluar el desempeño de los CEIs surgen del análisis, la consolidación y la discusión de los documentos que hemos mencionado previamente. Primero elaboraron una lista de criterios, y en una segunda etapa identificaron los más importantes desde el punto de vista de la calidad de la revisión ética. Posteriormente se complementó el análisis con una revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones de los CEIs.

El Cuadro 1 incluye una lista de los criterios propuestos, y están divididos en tres secciones: (1) criterios científicos; (2) criterios relacionados con la protección de los participantes; (3) Criterios relacionados con el manejo de la reunión.

**Criterios científicos.** Los CEIs deben evaluar el potencial del estudio para generar conocimientos nuevos, y por lo tanto el protocolo debería incluir una revisión sistemática de la literatura para evitar repetir estudios innecesariamente. Otro criterio es verificar el registro del ensayo en una base pública y los compromisos para divulgar los resultados.

La coherencia interna del proyecto de investigación se refiere a la relación entre el objetivo del estudio (el conocimiento que se quiere generar) y los recursos disponibles para ejecutarlo (el diseño, los criterios de evaluación, la capacidad del personal, el análisis estadístico, los criterios de inclusión/ exclusión etc.). El objetivo de este análisis de coherencia interna es evitar los sesgos. En algunas instituciones, esta evaluación científica la realiza otro comité, sin embargo, eso no exime al CEI de analizar como el diseño puede afectar la protección de los participantes (por ejemplo, el tipo de intervención que recibirá el grupo control, o la justificación para la inclusión de grupos vulnerables etc...). También es importante evaluar los presupuestos, por dos

motivos: (1) verificar que hay suficientes recursos para finalizar el proyecto, y (2) para asegurar que el proceso y los montos del financiamiento no interferirán con la calidad del estudio (por ejemplo, en opinión de Salud y FÁRMACOS, los pagos por paciente que finanza el estudio pueden inducir a violar los criterios de inclusión / exclusión o a retener participantes involuntariamente).

#### **Criterios relacionados con la protección de los participantes.**

Los CEI deben proteger a los sujetos/participantes en el experimento haciendo un análisis del balance riesgo-beneficio del estudio, evaluando el contenido de la información que se comparte con el paciente y el proceso de obtención del consentimiento informado. Algunos de estos criterios se traslapan un poco con los criterios de la evaluación científica, pero aquí se analizan desde la perspectiva de la protección de los pacientes no de la calidad científica del ensayo, por ejemplo, los criterios de inclusión, la participación de grupos vulnerables.

Un aspecto clave de la evaluación riesgo-beneficio es analizar si se han adoptado todas las medidas posibles para minimizar los riesgos, y el proceso que se ha establecido para monitorear esos riesgos. Y otro aspecto que también hay que tener en cuenta es el proceso y los materiales de reclutamiento.

Los autores de este artículo, además de hablar de los criterios que tienen que cumplir las formas de consentimiento informado, comentan la necesidad de entender el proceso. Por ejemplo, mencionan que la persona que toma el consentimiento informado no debe ser el médico tratante, y que el participante debe tener la posibilidad de solicitar aclaraciones sobre el estudio a una persona independiente y capacitada, como por ejemplo un asesor médico.

Salud y FÁRMACOS considera que los criterios que describen los autores no son suficientes. Se ha hablado mucho de que las hojas de información al paciente y las formas de consentimiento informado deben ser entendibles por las participantes, pero cada vez son más largas y confusas. Por otra parte, se sabe que muchos pacientes no leen la información o la leen muy rápido, porque no la entienden, pero también porque tienden a confiar en las recomendaciones de sus médicos, creen que van a recibir mejor atención, no son conscientes de los riesgos de participar en un experimento, no saben que están participando en un experimento (creen que están inscritos en un proyecto que les va a beneficiar) o porque pueden no tener otra opción de tratamiento. Pensamos que la única forma de saber cómo se recluta a los pacientes y si entienden el consentimiento informado es hablando con ellos. Algunos centros de investigación exigen que durante la toma de consentimiento informado haya un testigo independiente que verifique si los pacientes han entendido el estudio. Pensamos que todos los CEIs deberían contar con recursos para entrevistarse con los pacientes antes de que firmen la forma de consentimiento informado. Otra posible intervención es educar a los pacientes en conceptos básicos de investigación clínica, para que entiendan que están participando en un experimento, y que todo experimento acarrea riesgos, derechos y obligaciones con las que deben cumplir. Los participantes que no entienden que forman parte de un experimento y no se han leído bien el consentimiento informado pueden exponerse a riesgos innecesarios y comprometer la integridad de los datos recabados.



**Criterios relacionados con el manejo de la reunión.** La razón por la que los comités son multidisciplinarios es para que se genere debate entre los miembros, y eso se logra facilitando que cada uno pueda aportar comentarios desde el área de conocimiento que representan. Si el objetivo de la reunión fuera simplemente sumar las opiniones individuales no sería necesario reunirse. Por lo tanto, una de las cosas más importantes es que la mecánica de la reunión sirva para generar debate. El presidente

de la mesa tiene que asegurar que todos los miembros participen y democratizar el debate y evitar que algunos miembros dominen la discusión y tiendan a imponer sus opiniones.

Las actas de la reunión deben explicar los aspectos que generaron debate, como se evaluaron y como se resolvieron.

**Cuadro 1: Criterios de Evaluación de los CEIs**

<b>Criterios relacionados con la relevancia científica y la coherencia que la evaluación de un CEI debe incluir</b>		
<b>Relevancia científica</b>		
El CEI	verifica	¿Si el estudio está basado en una revisión sistemática?
	exige	¿Qué el estudio se haya inscrito en un registro público?
	exige	¿La publicación de los resultados en periodo de tiempo razonable?
<b>Coherencia Científica</b>		
El CEI o	consulta	¿Con un grupo independiente que haga la evaluación científica? para confirmar la coherencia científica. ¿Este grupo independiente es confiable e incluye a un estadístico?
El CEI	evalúa	¿La coherencia del estudio (el diseño, las medidas de impacto, los criterios de inclusión/exclusión, los análisis estadísticos? ¿Involucran a un estadístico?
	discute	¿Si el diseño del estudio acarrea riesgos específicos para los participantes?
	analiza	¿Si se respetan las restricciones a ciertos tipos de diseño ej: controles con placebo?
	controla	¿Si los investigadores están capacitados?
	discute	¿Si el financiamiento es suficiente? ¿Si el pago a los investigadores es apropiado?
<b>Criterios relacionados con la protección de los sujetos humanos que la evaluación de un CEI debe incluir</b>		
<b>Evaluación Riesgo-Beneficio</b>		
El CEI	sigue	¿Un proceso estructurado para analizar el balance riesgo-beneficio?
	verifica	¿Qué se hayan minimizado los riesgos?
	evalúa	¿La calidad del sistema de vigilancia de riesgos?
	verifica	¿La adecuación de la póliza de seguros para el participante?
	evalúa	¿Si los criterios de inclusión/exclusión eliminan todos los riesgos y barreras innecesarias?
	evalúa	¿Si los criterios de inclusión/exclusión son adecuados para el objetivo del estudio?
	verifica	¿Si se quiere incluir a poblaciones que requieren protección especial? ¿Si aportan razones adecuadas para justificar su inclusión? ¿Si se provee protección adicional?
	evalúa	¿Si los materiales de reclutamiento son adecuados?
	analiza	¿si los pagos a los participantes están bien justificados?
<b>Consentimiento informado</b>		
El CEI	analiza	¿La forma de información al paciente?
	tiene	¿Una lista que incluya todos los elementos básicos que la forma de información al paciente debe incluir?
	analiza	¿La comprensión de las formas con la ayuda de un miembro del CEI que no sea profesional de la salud?
	exige	¿Adaptaciones a la forma y las justifica (basadas en conocimiento, voluntariedad, y capacidad para decidir)?
	reflexiona o	¿Sobre los posibles problemas durante el proceso de reclutamiento e información?
	insiste	¿En contar con un asesor independiente para los posibles participantes?
<b>Protección de datos</b>		
El CEI	analiza	¿La información que se entrega al participante en relación a la protección de datos y el tiempo que se va a almacenar la información?
	evalúa	¿Las precauciones que se van a tomar para proteger la privacidad?
	analiza	¿Las formas de consentimiento informado de los estudios prospectivos?
	evalúa	¿La forma como se van a utilizar los datos con la ayuda de un abogado?

<b>Criterios relacionados con el proceso de la reunión que la evaluación de los CEI debe incluir</b>		
<b>El presidente del CEI</b>		
El o ella	permite	¿Qué cada miembro del CEI contribuya desde sus competencias específicas?
	aportan	¿El establecimiento y la adherencia de normas para la discusión?
	Organiza	¿La discusión por puntos de interés?
<b>Revisores Designados</b>		
	Se adhieren	¿A las especificaciones detalladas de sus tareas? ¿Incluyendo la lista de documentos relevantes y criterios específicos? ¿Incluyendo la forma y el calendario de comunicaciones?
<b>Revisores no designados</b>		
	Se adhieren	¿A la descripción de sus roles? Que se relacionan con los conocimientos/experiencia/competencias que aportan al CEI?
<b>Discusión y toma de decisiones</b>		
El CEI	sigue	¿El principio del mejor argumento?
El CEI	utiliza	¿Reglas predeterminadas de decisión y votación, que reconocen que pueden haber posturas opuestas y los votos de la minoría?
<b>Reglas de documentación</b>		
El CEI	provee	¿Actas detalladas de la discusión?
	provee	Al comunicar sus decisiones ¿las razones por las que han tomado esa decisión?

**Cuadro 2. Criterios relacionados con la estructura del CEI que se deben incluir en una evaluación del CEI**

<b>Composición del CEI</b>		
El CEI	consta de	¿Al menos 5 miembros, que representan las disciplinas relevantes? ¿Hay miembros que no son científicos? ¿Hay miembros que no pertenecen a la institución? ¿Hay miembros que representen la opinión de los pacientes? ¿Hay equidad de género? ¿Hay miembros que representen las perspectivas de los participantes?
	provee	¿Entrenamiento inicial que incluya los términos que se utilizan en investigación y los conceptos bioéticos?
	provee	¿Formación continuada para sus miembros?
	tiene	¿Personal capacitado y con experiencia en investigación médica
	condiciona	¿Sus reuniones a tener un quorum, que tenga en consideración la presencia de miembros con competencias científicas y éticas?
	provee	¿Procedimientos simples para incluir a expertos externos?
<b>Manejo de los conflictos de interés</b>		
El CEI	mantiene	¿Un registro actualizado y público de sus miembros que incluya declaraciones de posibles conflictos de interés?
	regula	¿Las recusaciones por posibles conflictos de interés?
<b>Oficinas administrativas</b>		
El CEI	tiene acceso	¿A personal de secretaría que incluya profesionales científicos y administrativos?
Secretariado del CEI	provee	¿Oportunamente los documentos del estudio? ¿La agenda de la reunión?
<b>Relación con la institución</b>		
El CEI	dispone	¿De un presupuesto independiente?
	está protegido	¿Por la autoridad de terceros, que confirma su adhesión a los estándares normativos?
	se somete	¿A evaluaciones periódicas?

**Criterios relacionados con la estructura del REC.** Ver Cuadro 2. Según los autores, el REC debe tener al menos cinco miembros que representen a diferentes disciplinas, al menos un miembro tiene que ser externo a la institución y una persona que presente la perspectiva de los pacientes o de los participantes. Además, tiene que haber igualdad de género. Salud y Fármacos considera que ese número es insuficiente, significa que tres personas pueden aprobar ensayos clínicos complejos, y es difícil

que tres personas puedan deliberar desde todos los puntos de vista relevantes.

Los miembros de los CEIs tienen que recibir un entrenamiento inicial y formación continuada. Sin embargo, los autores no ofrecen detalles sobre los contenidos ni la duración de ese entrenamiento inicial.

Quizás lo más difícil de manejar son los conflictos de interés de los miembros del CEI. Un documento básico que debe tener cada CEI es una declaración de conflictos de interés de cada uno de sus miembros, y además se tienen que establecer criterios para determinar cuándo un miembro debe recusarse de la revisión de un protocolo específico. El problema es cómo y quién es responsable por identificar esos posibles conflictos de interés. Los autores proponen que sea responsabilidad de cada uno de los miembros, y como responsable secundario apuntan al presidente del CEI.

El CEI debe tener cierto apoyo administrativo, sus decisiones no pueden estar supervisadas por nadie de la institución, y tiene que tener su propio presupuesto.

Algo que no discute el artículo es como se debe aplicar esta lista de criterios, ni quién debe hacerlo.

#### Fuente

1. Gregor Scherzinger & Monika Bobbert (2017) Evaluation of Research Ethics Committees: Criteria for the Ethical Quality of the Review Process, *Accountability in Research*, 24:3, 152-176, DOI: 10.1080/08989621.2016.1273778

#### Opiniones de los miembros de CEI en Sudáfrica sobre su propio desempeño

*Salud y FÁrmacos*, 28 de julio de 2019

Hay pocos estudios que exploren las perspectivas de los miembros de los CEIs sobre los temas que debaten al evaluar los protocolos de investigación. En un estudio que estos mismos autores habían hecho con anterioridad, documentaron que los temas que más se discuten en dos CEIs de Sudáfrica son los siguientes (en orden descendiente): consentimiento informado, acceso post-ensayo, validez científica, cuestiones administrativas, colaboraciones, errores editoriales, selección justa de los sujetos, razón riesgo/beneficio favorable, revisión independiente y valor social. En esta segunda parte del estudio [1] re-entrevistaron a 9 miembros de esos dos CEIs que habían

estudiado la primera vez para obtener información sobre su reacción a estos hallazgos.

En este caso, los entrevistados estuvieron de acuerdo en que lo que más discutían era el consentimiento informado., y discreparon en la importancia de evaluar la validez científica del estudio. Algunos consideraban que la validez científica no era algo que debiera preocupar al CEI, a pesar de que las guías nacionales e internacionales dicen claramente que un estudio mal diseñado no es ético. Esta posición parecería indicar que la evaluación científica debería hacerla un comité científico, quien supuestamente estaría mejor capacitado para evaluar el nivel de calidad que debe tener el diseño para que los resultados se puedan considerar válidos.

En el caso de los proyectos de investigación financiados por entidades extranjeras, los entrevistados hicieron énfasis en la necesidad de involucrar a la comunidad para evitar la explotación por parte de los países más ricos. Otros estudios también han expresado preocupación por la explotación, y han hecho énfasis en la necesidad de asociarse con otros centros de investigación, siempre y cuando haya transferencia de tecnología y se compartan los beneficios.

Llama la atención que los CEIs tengan que preocuparse por temas administrativos, esto sugiere que el apoyo secretarial del CEI es débil, pero también que los investigadores principales no prestan suficiente atención cuando presentan los documentos. Los autores se preguntan si esta desidia en la presentación de documentos también puede afectar la calidad de los datos recabados.

Los autores de este artículo se sorprendieron de que la evaluación riesgo-beneficio no ocupara un lugar más prominente en las deliberaciones del CEI.

#### Fuente

1. Silaigwana B, Wassenaar MA. Views of South African biomedical research ethics committee members on their own ethics review outcomes. *S Afr J Bioethics Law* 2019; 12(1): 8-13. DOI:10.7196/SAJBL.2019.v12i1.654

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

#### Para ver resultados de ensayos clínicos: TrialAssure

*Salud y FÁrmacos*, 28 de julio de 2019

TrialAssure es un portal de Internet que permite acceder a resúmenes de los resultados de los ensayos clínicos. La ventaja de este portal es que la información se presenta en un lenguaje sencillo, que pueden entender todos los participantes en los ensayos.

Antes los participantes en ensayos clínicos recibían la información de los resultados del estudio por correo. Sin embargo, a veces transcurre mucho tiempo desde la última interacción entre investigadores y participantes hasta que los resultados están disponibles y pueden ser compartidos, y para entonces algunas direcciones son obsoletas. A través de este portal, todos los participantes podrán acceder a los resultados de

los ensayos clínicos en los que hayan participado desde donde quiera que estén.

#### Fuente

Melissa Fassbender. TrialAssure launches portal for plain language clinical trial summaries. *Outsourcing*, 11 de junio de 2019

#### No reportar los resultados de ensayos clínicos amenaza la credibilidad de los publicados (*unreported clinical trials threaten credibility of published studies*)

*Medical Bag*, 22 de mayo de 2019

<https://www.medicalbag.com/home/medicine/unreported-clinical-trials-threaten-credibility-of-published-studies/>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Según un breve informe de investigación y una editorial publicada en *Annals of Internal Medicine*, no informar los

resultados de los grandes ensayos representa una amenaza la credibilidad de los ensayos que se publican y perjudica el proceso científico.

Los investigadores identificaron los 500 ensayos controlados aleatorizados (ECA) más grandes, con fecha de inicio posterior al 1 de junio de 2007 que se concluyeron antes del 1 de junio de 2012, que carecían de resultados informados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y seguían sin estar publicados más de 46 meses después de su finalización. Se excluyeron del análisis los ensayos no aleatorizados, los aleatorizados por conglomerados y los que no habían sido registrados previamente. Los investigadores evaluaron si se habían publicado los resultados o si habían informado algún resultado antes de enero de 2019. Cuando fue posible, se contactó a los investigadores por correo electrónico para verificar el estado de la publicación.

Los investigadores encontraron que, en abril de 2016, 60 de los 146 grandes ECAs que no habían informado sobre publicaciones o enviado resultado a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), de hecho, sí habían publicado resultados. De los 84 ECA que realmente no habían informado resultados en ninguna parte en abril de 2016, solo 14 (17%) lo habían hecho en enero de 2019. Las búsquedas en [Clinicalstudydatarequest.com](http://Clinicalstudydatarequest.com) para los 70 ensayos no publicados no arrojaron datos. Los ensayos que no se informaron fueron típicamente los más grandes y comparaban un tratamiento específico para una enfermedad o afección específica. Como un ejemplo de la transcendencia de no informar resultados, los investigadores encontraron 5 ensayos grandes sobre antidepresivos que no habían sido reportados; el metaanálisis más grande sobre el mismo tema encontró datos de solo 32 ensayos de igual tamaño. Los investigadores concluyen que es poco probable que se publiquen ensayos grandes que no han informado después de 4 años o más de haberse concluido, provocando que se pierda la evidencia que se ha generado a partir de casi 90.000 participantes en el estudio.

Una de las limitaciones del estudio es que solo utiliza un registro, y los investigadores no pudieron determinar la proporción exacta que representan los ensayos no informados del total de la evidencia generada.

En el editorial que acompaña al artículo, los autores expresan preocupación por si la falta de publicación de resultados de ensayos grandes amenaza la credibilidad de la evidencia publicada, ya que hay una gran cantidad de información que no se revela. El hecho de no informar los resultados de los ensayos clínicos también amenaza la confianza del público en la investigación y en la integridad de la literatura médica. Los autores creen que la falta de divulgación debe ser considerada mala conducta académica a nivel individual e institucional. Los participantes que se ofrecieron como voluntarios para participar en los ensayos clínicos se están exponiendo a intervenciones con perfiles de seguridad y eficacia desconocidos, bajo el supuesto de que la evidencia generada informará a la medicina clínica. Cuando los resultados de la investigación no se difunden sistemáticamente años después de que se haya finalizado el estudio, "los pacientes, los comités de ética, los clínicos, los investigadores y el público deben confiar en evidencia incompleta, lo que puede distorsionar la información sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones".

## Referencias

1. Tatsioni A, Karassa FB, Goodman SN, Zarin DA, Fanelli D, Ioannidis JPA. [Lost evidence from registered large long-unpublished randomized controlled trials: a survey](#) [published online May 7, 2019]. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-0440
2. Wallach JD, Krumholz HM. [Not reporting results of a clinical trial is academic misconduct](#) [published online May 7, 2019]. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-1273

## Las universidades europeas no informan los resultados de los ensayos clínicos

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

Según un informe de TranspariMED (UK), BUKO Pharma-Kampagne (Germany), Test Aankoop (Belgium) y Health Action International (Netherlands), 30 universidades de 10 países no han informado resultados de 778 ensayos clínicos, 83% de todos los ensayos que a esa fecha debieran haber informado resultados. Estas 30 universidades están violando las normas de transparencia que ha establecido la OMS.

Solo hay tres universidades que informan más del 80% de los ensayos clínicos: University of Oxford, University College London, and King's College London. Ninguna de las universidades de Francia, Italia, Noruega y Suecia han informado ningún resultado. Algunas universidades de Bélgica, Alemania y Holanda tampoco han informado ningún resultado. En realidad, ninguna de las universidades del continente europeo ha informado los resultados de más del 20% de los ensayos clínicos en los que han estado involucradas.

Country	Clinical trial results posted
United Kingdom	69.0%
Finland	15.4%
Denmark	9.9%
Netherlands	8.7%
Austria	7.9%
Belgium	3.9%
Germany	2.5%
Norway	0%
France	0%
Italy	0%
Sweden	0%

También llama mucho la atención que muchos de los ensayos clínicos que se concluyeron hace años aparecen en el registro europeo como que están en curso. Esta información la deben actualizar las agencias reguladoras, pero hasta ahora solo la agencia reguladora del Reino Unido (MHRA) parece haberlo hecho.

Como saben los lectores de *Salud y Fármacos*, si no se publican los resultados crea un problema para tener conocimientos adecuados para la buena prescripción, puede disminuir la confianza en los resultados publicados y erosiona la confianza en el sistema de salud. Además del impacto negativo que esto puede tener en la salud de los pacientes y de la población en general, representa un malgasto de recursos, ya sean públicos o privados.

Clinical trial reporting performance by university						
University	Country	Total trials listed	VERIFIABLY DUE TRIALS			
			Total due	With results	Missing results	Reported %
Copenhagen University and Hospital	Denmark	447	175	14	161	8%
Medical University of Vienna	Austria	375	188	14	174	7%
University of Paris (AP-HP)	France	229	8	0	8	0%
KU Leuven	Belgium	226	16	2	14	13%
Karolinska Institutet	Sweden	205	24	0	24	0%
Radboud University	Netherlands	198	3	1	2	33%
Charité-Universitätsmedizin Berlin	Germany	189	66	1	65	2%
Erasmus University	Netherlands	178	3	0	3	0%
University of Amsterdam	Netherlands	175	5	0	5	0%
Aarhus University	Denmark	151	63	11	52	18%
Agostino Gemelli University Poly	Italy	148	11	0	11	0%
VU University Medical Centre	Netherlands	141	4	0	4	0%
Leiden University	Netherlands	139	1	0	1	0%
Utrecht University	Netherlands	136	7	1	6	14%
Ghent University	Belgium	133	29	0	29	9%
University of Oxford	UK	129	29	27	2	93%
University College London	UK	126	32	26	6	81%
AOU di Bologna, P.S. Orsola-Malp.	Italy	125	1	0	1	0%
Imperial College London	UK	124	32	8	24	25%
Medical University of Graz	Austria	112	56	5	51	9%
Helsinki University	Finland	106	13	2	11	15%
Odense University Hospital	Denmark	96	35	2	33	6%
King's College London	UK	95	43	40	3	93%
University of Birmingham	UK	92	19	6	13	32%
Université libre de Bruxelles	Belgium	90	6	0	6	0%
Hospices Civils de Lyon	France	88	9	0	9	0%
Heidelberg University	Germany	86	23	0	23	0%
Vita-Salute San Raffaele University	Italy	84	6	0	6	0%
University of Oslo	Norway	79	2	0	2	0%
University of Munich (Ludwig Max.)	Germany	73	31	2	29	7%
<b>TOTAL</b>		<b>4,575</b>	<b>940</b>	<b>162</b>	<b>778</b>	<b>Avg. 17%</b>

El informe completo está disponible en:

[https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d\\_d08691e79d704850afdb7ff3aa5321f7.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_d08691e79d704850afdb7ff3aa5321f7.pdf)

Fuente:

Melissa Fassbender: Not a minor misdemeanor: new report finds more than 80% of trials are still unreported. Outsourcing, 30 de abril de 2019  
Till Bruckner. European universities: 778 clinical trial results missing from EU registry. Transpari MED, 29 de abril de 2019

<https://www.transparimed.org/single-post/2019/04/29/European-universities-778-clinical-trial-results-missing-from-EU-registry>

Canadá. **Health Canada fomenta que se presenten estudios RWE** (*Health Canada encourages RWE submissions*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 17 de abril de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/4/health-canada-encourages-rwe-submissions>

Traducido por Salud y Fármacos

Al igual que sus contrapartes en EE UU, esta semana Health Canada anunció que está tratando de utilizar mejor la evidencia del mundo real (RWE), al tiempo que aborda ciertos aspectos específicos relacionados con el desarrollo de los protocolos y las preocupaciones por la calidad de los datos.

A medida que aumentan las fuentes de datos del mundo real (RWD), tanto en cantidad como en calidad, Health Canada explica cómo "los ensayos clínicos prospectivamente planificados han sido y siguen siendo considerados como la herramienta más sólida para proporcionar evidencia sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos", sin embargo, dicen que cuando los ensayos clínicos controlados no son factibles o son difíciles de realizar, la RWE tiene el potencial de aportar un valor significativo.

"Alentamos la presentación de solicitudes con RWE cuando: (1) tienen como objetivo ampliar las indicaciones basadas en la evidencia a poblaciones a menudo excluidas de los ensayos clínicos (por ejemplo, niños, adultos mayores y mujeres embarazadas); (2) son para medicamentos / enfermedades donde los ensayos clínicos son inviables, como puede ser el caso de enfermedades raras; y / o (3) cuando no sería ético hacer ensayos clínicos, como puede ocurrir durante emergencias en las que es posible que se deban extrapolar dosis de estudios en animales para tratar a los seres humanos potencialmente expuestos a amenazas químicas o biológicas", dice Health Canada.

Pero "el potencial de sesgo (por ejemplo, los factores de confusión), y otros problemas que pueden afectar la solidez de los hallazgos" son motivo de preocupación, agrega el regulador. Health Canada ofrece a los patrocinadores 15 elementos clave que deben tener en cuenta en cada protocolo de investigación, incluyendo la gestión de datos y el control de calidad, y cuestiones éticas y de protección de datos.

Utilizando dos técnicas principales de recopilación de datos para la creación de RWE, Health Canada explica cómo la recopilación prospectiva de datos "requiere un rigor similar al que se anticiparía en un ensayo clínico controlado", mientras que la recopilación de datos retrospectiva "tiene elementos adicionales que deben abordarse.

"Debido a la naturaleza retrospectiva de estos diseños, los supuestos estadísticos pueden requerir pruebas para garantizar su validez (por ejemplo, la comparabilidad de los brazos del estudio). Todos los procedimientos deben estar claramente explicados y deben ser transparentes. La validación de los conjuntos de datos debe describirse claramente e incluir información que aborde la integridad de los datos (por ejemplo, la metodología para abordar los datos faltantes)", agrega Health Canada.

Health Canada también explicó cómo está colaborando con sus socios de Health Technology Assessment para emitir un documento conjunto durante este año que optimizará y formalizará el uso de RWE a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos.

De igual manera, la FDA reveló su marco de RWE en diciembre pasado para proporcionar una visión de amplia sobre cómo ve el uso de RWD y RWE. Y a principios de este mes, la FDA aprobó una nueva indicación para un medicamento contra el cáncer gracias al uso de los datos de las historias clínicas electrónicas.

Optimizing the Use of Real World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/optimizing-real-world-evidence-regulatory-decisions.html>

Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html>

**EE UU. La FDA publica 5 guías para ampliar la elegibilidad para los ensayos clínicos oncológicos.** (*fda unveils 5 guidances on broadening cancer clinical trial eligibility*)

Zachary Brennan

*Regulatory Focus*, 12 de marzo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/3/fda-unveils-5-guidances-on-broadening-cancer-clini?>

Traducido por Salud y Fármacos

Como parte del esfuerzo por transformar los criterios de elegibilidad de los ensayos clínicos que durante mucho tiempo han sido aceptados sin una justificación científica o clínica clara, la FDA publicó el martes cuatro borradores de guías que explican los criterios de elegibilidad para los ensayos clínicos oncológicos, y la versión final de una guía sobre la inclusión de adolescentes en ensayos oncológicos de adultos.

Los cuatro borradores, desarrollados por la FDA con aportes de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y Amigos de la Investigación en Cáncer, se centran en la edad mínima para los pacientes pediátricos; pacientes con VIH, virus de la hepatitis B o C; pacientes con disfunción orgánica o neoplasias previas o actuales, y pacientes con metástasis cerebrales.

"Los criterios de elegibilidad demasiado restrictivos pueden atrasar la inscripción de pacientes, limitar el acceso de los pacientes a los ensayos clínicos puede ocasionar que los resultados de los ensayos no sean representativos de los efectos del tratamiento en la población de pacientes que finalmente recibirá el medicamento", dijo el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, señalando cómo los borradores de las guías ofrecen nuevas recomendaciones para ampliar los criterios de elegibilidad en los ensayos oncológicos.

#### **Edad mínima para pacientes pediátricos**

Esta guía preliminar de siete páginas explica cómo los patrocinadores que quieran incluir a pacientes pediátricos en ensayos de cáncer en adultos deben evaluar las formulaciones pediátricas, teniendo en cuenta la edad, el tamaño, la condición fisiológica y las necesidades de tratamiento de los pacientes pediátricos.

El borrador señala los tipos de evidencia que podrían apoyar la inclusión de pacientes de entre dos años a menos de doce años, aclarando que los niños menores de dos años "pueden ser particularmente vulnerables a la toxicidad esperada y no anticipada, dado el nivel de desarrollo y maduración de los sistemas enzimáticos y funciones orgánicas propios de esa edad, por lo que los niños menores de 2 años no deben incluirse en los ensayos de cáncer en adultos. En raras ocasiones, los bebés más allá del período neonatal pueden ser candidatos apropiados para algunos medicamentos nuevos. Sin embargo, la inscripción de niños menores de 2 años se reserva mejor para casos excepcionales y solo después de consultar con la FDA".

Además, el borrador presenta posibles formas de incluir a pacientes pediátricos en ensayos de fase temprana una vez se haya evaluado a un número suficiente de pacientes adultos para tener datos adecuados de seguridad y toxicidad.

Para los ensayos de fase tardía, el borrador dice: "La edad mínima de elegibilidad especificada en los ensayos de fase tardía

debe adaptarse a la biología de la enfermedad en estudio, los objetivos científicos del ensayo y los datos existentes relacionados con el mecanismo de acción y el perfil de seguridad del medicamento".

#### **Pacientes con VIH, o infecciones por el virus de la hepatitis B o C**

Esta guía preliminar de ocho páginas explica cómo, en muchos casos, se justifica ampliar la elegibilidad para los ensayos clínicos sobre el cáncer e incluir a pacientes con infecciones por VIH, VHB o VHC, ya que puede acelerar el desarrollo de terapias efectivas en pacientes con cáncer que son portadores de estas infecciones crónicas."

Las recomendaciones en el borrador sobre los criterios de elegibilidad para pacientes con cáncer e infección concurrente por VIH "se centran en la evaluación de la función inmune y la terapia contra el VIH", mientras que las recomendaciones para "pacientes con cáncer que tienen evidencia de VHB crónica o con historia actual o antecedentes de VHC se centran en los resultados de las pruebas de laboratorio relacionadas con el hígado y la terapia VHB / VHC".

#### **Disfunción orgánica o cáncer previo o concurrente**

Este borrador de guía de seis páginas presenta recomendaciones sobre los criterios de elegibilidad para los ensayos clínicos oncológicos de los pacientes con disfunción orgánica, y se centran en la función renal, la función cardíaca y la función hepática. Además hacen recomendaciones sobre los criterios de elegibilidad para los pacientes con cáncer que tienen antecedentes de cáncer o que tienen segundas neoplasias primarias concurrentes.

"Al excluir a los individuos que tienen disfunción orgánica mayor o cánceres previos o concurrentes de los ensayos clínicos oncológicos, el reclutamiento favorece a los pacientes más jóvenes, que pueden no ser totalmente representativos de la población a la que se indicará el medicamento", explica la FDA.

"Por ejemplo, en el estudio inicial para determinar la dosis o estimar la actividad preliminar o en los estudios de prueba de concepto, los pacientes con antecedentes de cáncer u otro cáncer concurrente no deben ser excluidos", dice el borrador.

#### **Metástasis cerebrales**

A alrededor de unos 70.000 pacientes oncológicos que viven en EE UU se les diagnostican metástasis cerebrales, este borrador de guía explica cómo deben incluirse tales pacientes en los ensayos clínicos para comprender mejor la eficacia y el perfil de seguridad del fármaco en investigación mientras se mantiene la seguridad del paciente.

"La incidencia de metástasis cerebrales está aumentando en pacientes con ciertas neoplasias malignas como el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. Sin embargo, los pacientes con metástasis cerebrales históricamente han sido excluidos de los ensayos clínicos por su estado funcional deficiente, menor esperanza de vida o mayor riesgo de toxicidad", dice la guía.

También explica cómo los pacientes con cánceres que metastatizan en el cerebro deben incluirse en los ensayos de fase

temprana, "ya sea en cohortes separadas o en cohortes en las que se haya planificado hacer el análisis por subconjuntos para evaluar la eficacia preliminar y la toxicidad en pacientes con metástasis cerebrales. Cuando haya una razón sólida para su exclusión, el protocolo del ensayo debe explicar esas razones".

### La inclusión de pacientes adolescentes en estudios clínicos de oncología en adultos

Esta guía definitiva de cuatro páginas proporciona recomendaciones sobre los criterios de inclusión, las evaluaciones de dosificación y farmacocinética (PK), el monitoreo de seguridad y los requisitos éticos para inscribir a pacientes adolescentes en ensayos de oncología en adultos.

La FDA dice que los adolescentes solo deben inscribirse en los ensayos que se realizan por primera vez en humanos o de escalada de dosis después de obtener la PK inicial y los datos de toxicidad en adultos. La agencia también dice que los adolescentes solo deben inscribirse en los ensayos de fase temprana cuando tienen cáncer recurrente o refractario, o un cáncer sin tratamiento curativo estándar disponible.

En cuanto a los cambios entre el borrador y la versión final, la FDA dijo: "Se han sido considerados y se han revisado, según corresponda, todos los comentarios del público que hemos recibido sobre el borrador de la guía".

#### Enlaces a las guías

Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Minimum Age for Pediatric Patients: Draft Guidance for Industry  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM633138.pdf>

Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with HIV, Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus Infections: Draft Guidance for Industry  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM633136.pdf>

Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies: Draft Guidance for Industry  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM633137.pdf>

Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases: Draft Guidance for Industry  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM633132.pdf>

Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM609513.pdf>

### La FDA redacta una guía para mejorar la diversidad en la población de ensayos clínicos (FDA Drafts Guidance on Enhancing Diversity in Clinical Trial Populations)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 6 de junio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/6/fda-drafts-guidance-on-enhancing-diversity-in-clin>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA emitió el jueves una guía preliminar dirigida a aumentar la diversidad de los participantes en ensayos clínicos. Esto forma parte de su esfuerzo por alentar a los fabricantes de medicamentos a inscribir a poblaciones que reflejen más de cerca a las poblaciones que consumirán los medicamentos en el mundo real.

"Esta guía recomienda acercamientos que los patrocinadores de ensayos clínicos que se vayan a utilizar para respaldar una solicitud de comercialización de un medicamento nuevo [NDA] o de un producto biológico [BLA] pueden considerar para ampliar los criterios de elegibilidad, cuando sea científica y clínicamente apropiado, y aumentar la inscripción de poblaciones con poca representación en sus ensayos clínicos", escribe la FDA.

La guía, que la sección 610 de la Ley de Reautorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2017 (FDARA) obligaba a publicar, se basa en los esfuerzos anteriores de la FDA y el Congreso para ampliar los criterios de elegibilidad y facilitar la participación de las poblaciones históricamente desatendidas, incluyendo mujeres, ancianos y minorías en los ensayos clínicos.

Si bien los criterios de inclusión y exclusión desempeñan un papel importante en la protección de los pacientes y en asegurar que los resultados de los ensayos sean interpretables, la FDA dice que muchos pacientes están "excluidos de los ensayos sin que haya una fuerte justificación clínica o científica".

Sin embargo, al excluir a pacientes, como los ancianos, las mujeres embarazadas, los niños, los pacientes con comorbilidades o los pacientes que toman otros medicamentos, sin justificación clínica o científica, la FDA dice que los fabricantes de medicamentos pueden no detectar señales de seguridad importantes y terminar con resultados menos generalizables.

#### Guía

En la guía preliminar de 18 páginas, la FDA proporciona recomendaciones sobre una variedad de temas dirigidos a aumentar la diversidad de los participantes en los ensayos clínicos, incluyendo el enriquecimiento, las prácticas y los diseños inclusivos y acercamientos metodológicos que podrían hacer que un mayor número de personas fueran elegibles para un estudio.

Para promover la inclusión, la FDA recomienda que los patrocinadores revisen cada criterio de exclusión y eliminen o modifiquen los que no sean necesarios para garantizar la seguridad del paciente o lograr los objetivos del estudio. La FDA también sugiere que los patrocinadores revisen los criterios de exclusión entre estudios de Fase II y III, ya que es posible que ya no se necesiten algunos criterios de exclusión en función de los resultados de otros estudios tales como por ejemplo de interacción entre medicamentos o entre medicamentos y enfermedad.

"En algunos casos, es posible que el programa de desarrollo incluya estudios específicos en poblaciones de mayor riesgo a realizarse en centros que tienen experiencia de trabajo con dichos participantes", afirma la FDA, señalando que los formularios de

consentimiento deben indicar explícitamente si existe un mayor riesgo para aquellos participantes.

La guía también analiza la ampliación del acceso como opción para incrementar el acceso de los pacientes a medicamentos en investigación. Mientras que la FDA señala que el objetivo principal de la ampliación del acceso es tratar, monitorear o diagnosticar la enfermedad o condición de un paciente, la agencia reconoce que, "En ciertas circunstancias limitadas, los datos del acceso ampliado pueden informar una evolución clínica".

Para los ensayos clínicos de enfermedades raras, la guía proporciona un conjunto separado de recomendaciones para ampliar los criterios de elegibilidad y mejorar el reclutamiento.

"Debido a que las enfermedades raras a menudo afectan a pequeñas poblaciones de pacientes, geográficamente dispersas, con limitaciones de desplazamiento relacionadas con la enfermedad, se pueden requerir esfuerzos especiales para inscribir y retener a estos participantes y asegurar que un amplio espectro de la población de pacientes esté representado", escribe la FDA.

Para eso, la FDA recomienda que los fabricantes de medicamentos se involucren con los grupos de defensa de pacientes desde el principio, para que aporten información para los diseños y los protocolos de sus ensayos.

En circunstancias limitadas, la FDA también sugiere que los fabricantes de medicamentos consideren planes para inscribir a pacientes que ya han participado en las fases tempranas de los ensayos en ensayos de fases posteriores. "Tradicionalmente, los participantes no son elegibles para un ensayo de fase 3 si ya habían estado expuestos previamente al medicamento en un ensayo de fase previa; sin embargo, con tan pocos participantes en ensayos de enfermedades raras, permitir que los participantes se puedan volver a inscribir podría facilitar los análisis de seguridad y eficacia en una población lo más amplia posible", escribe la FDA.

Por último, la FDA dice que los fabricantes de medicamentos deberían considerar ofrecer un estudio de extensión de etiqueta abierta (Nota SyF: son los estudios de seguimiento a un ensayo clínico aleatorizado. En este caso todos los inscritos reciben el tratamiento en investigación, y tanto los investigadores como los pacientes lo saben) después de los estudios de fase temprana "para alentar la participación asegurando que todos los participantes del estudio, incluidos los que recibieron placebo, finalmente tendrán acceso al tratamiento de investigación".

Ver el documento en inglés <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2019-11978.pdf>

**Estudios de medicamentos en mujeres embarazadas y en período de lactancia: la FDA emite directrices preliminares** (*Studying drugs in pregnant and nursing women: FDA issues draft guidances*)

Michael Mezher

*Regulatory Focus*, 8 de mayo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/5/studying-drugs-in-pregnant-and-nursing-women-fda?>

Traducido por Salud y Fármacos

En un esfuerzo por mejorar la disponibilidad de datos sobre el efecto de los medicamentos de venta con receta en mujeres embarazadas y en período de lactancia, la FDA emitió el miércoles dos borradores de guía que detallan las recomendaciones para realizar estudios clínicos en el periodo de lactancia y estudios de seguridad postcomercialización durante el embarazo.

"Los profesionales de la salud y los pacientes tienen dificultades para encontrar información científica de calidad sobre la seguridad de los medicamentos y productos biológicos durante el embarazo o la lactancia. "Los desafíos éticos a menudo surgen al estudiar a las mujeres en estas poblaciones, ya que existen preocupaciones válidas sobre la seguridad materna y fetal", dijo la Comisionada Adjunta Principal de la FDA, Amy Abernethy, y la Directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, Janet Woodcock.

Esta falta de datos a menudo obliga a los médicos y a las mujeres a tomar decisiones sobre los medicamentos de venta con receta sin saber si aumentan los riesgos para la seguridad materna o fetal, o si los medicamentos representan algún riesgo para los lactantes.

La primera guía, Estudios Clínicos de Lactancia: Consideraciones para el Diseño del Estudio (*Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design*), analiza el diseño, la implementación y las consideraciones éticas para realizar los ensayos clínicos durante la lactancia, que se requieren en ciertas circunstancias. Esta guía reemplaza el borrador de guía de la agencia de 2005, Estudios Clínicos de Lactancia - Diseño del Estudio, Análisis de Datos y Recomendaciones para el Etiquetado (*Clinical Lactation Studies – Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling*).

El segundo borrador, Estudios Postcomercialización de Seguridad en el Embarazo (*Postapproval Pregnancy Safety Studies*), aporta recomendaciones sobre el diseño de estudios de postcomercialización para evaluar los efectos de los medicamentos en mujeres embarazadas e incluye consideraciones para aprovechar datos del mundo real, como las facturas de las compañías de seguros y las historias clínicas electrónicas. La FDA dice que esta guía, una vez finalizada, reemplazará la guía de 2002, Para Establecer Registros de Exposición durante el Embarazo (*Establishing Pregnancy Exposure Registries*).

Ambas guías incorporan las aportaciones que la FDA recibió durante los talleres públicos y están alineadas con las recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre Investigación Específica en Mujeres Embarazadas y Mujeres Lactantes (PRGLAC).

**Estudios clínicos en la lactancia**

La FDA dice que su nuevo borrador de guía sobre estudios clínicos en la lactancia "agiliza y simplifica" sus recomendaciones para realizar dichos estudios.



En la guía, la FDA dice que los fabricantes de medicamentos deben realizar estudios clínicos durante la lactancia "cuando se espera que un medicamento también se use en mujeres en edad reproductiva, o si se está buscando una nueva indicación para un medicamento aprobado y existe evidencia de uso o se anticipa el uso del medicamento por mujeres que están amamantando".

La guía discute consideraciones éticas para inscribir a mujeres lactantes en estudios clínicos de lactancia, como por ejemplo cuando una mujer ya está tomando el medicamento en estudio como parte de su atención clínica estándar.

“Si se le recetó a una mujer en período de lactancia y continúa tomando un medicamento médicamente necesario, no es necesario suspender el medicamento para inscribirse en un entorno de investigación. Sería éticamente aceptable inscribir a las mujeres que ya han tomado la decisión de tomar un medicamento médicamente necesario mientras están amamantando y permitirles que continúen amamantando mientras toman el medicamento”, escribe la FDA.

En este caso, la FDA dice que el riesgo para el bebé de la exposición al medicamento se consideraría "un riesgo clínico" y que se debe describir cualquier riesgo relacionado con la investigación.

En el caso de las mujeres que están amamantando y por ser parte de estudios clínicos reciben medicamentos en investigación, la guía establece que hay que considerar si la lactancia materna debe interrumpirse durante todo el estudio o si las participantes deben, temporalmente, extraerse la leche y desecharla.

En el caso de voluntarias sanas que estén amamantando y participando en estudios clínicos de lactancia, la FDA dice que la lactancia debe suspenderse durante la duración del estudio.

#### **Estudios postcomercialización de seguridad en el embarazo**

En la guía sobre estudios postcomercialización de seguridad en el embarazo, la FDA presenta recomendaciones para el diseño y la implementación de estudios postcomercialización utilizando las historias clínicas del embarazo, datos de farmacovigilancia y otras fuentes de datos, como las bases electrónicas de datos y fuentes de vigilancia a nivel comunitario.

“El borrador de la guía *Postapproval Pregnancy Safety Studies* amplía el alcance de los métodos utilizados en la recopilación de información de seguridad para medicamentos y productos biológicos utilizados durante el embarazo, e incluye estudios de bases de datos como las facturas o las historias clínicas electrónicas, estudios de casos y controles, vigilancia poblacional, y otros datos de farmacovigilancia”, dijeron Abernethy y Woodcock.

De acuerdo con la guía, estas fuentes de datos adicionales "pueden ayudar a abordar las limitaciones inherentes a un registro de embarazos

[Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design, Federal Register Notice](https://www.fda.gov/media/124749/download) <https://www.fda.gov/media/124749/download>

[Postapproval Pregnancy Safety Studies, Federal Register Notice](https://www.fda.gov/media/124746/download) <https://www.fda.gov/media/124746/download>

[Statement](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-principal-deputy-commissioner-amy-abernethy-md-phd-and-janet-woodcock-md-director-fdas?) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-principal-deputy-commissioner-amy-abernethy-md-phd-and-janet-woodcock-md-director-fdas?>

#### **Presentaciones de estudios RWE: Borrador de guía de la FDA (RWE submissions: FDA drafts guidance)**

Zachary Brennan

*Regulatory Focus*, 8 de mayo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/5/rwe-submissions-fda-drafts-guidance>

Traducido por Salud y Fármacos

Con miras a realizar un mejor seguimiento del uso de datos del mundo real (RWD) para generar evidencia en el mundo real (RWE), la FDA preparó una guía para ayudar a los patrocinadores a proporcionar información a la agencia, utilizando un formato uniforme, sobre sus actividades de RWD y RWE.

El formato uniforme es para ayudar al Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y al Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) a realizar el seguimiento de ciertos tipos de documentos que utilizan RWE en una solicitud de investigación de un medicamento nuevo (IND), en la solicitud de comercialización de un medicamento (NDA) o de un biológico (BLA).

Las solicitudes relevantes pueden incluir RWE para respaldar los objetivos del estudio, como: “Solicitudes IND de ensayos clínicos aleatorios que utilizan RWD para captar resultados clínicos o datos de seguridad, incluyendo ensayos pragmáticos y ensayos grandes y simples; protocolos nuevos de ensayos de un solo brazo que utilizan RWE como control externo; estudios observacionales que generan RWE para contribuir a respaldar un suplemento de eficacia; ensayos clínicos o estudios observacionales que utilizan RWE para cumplir con un requisito postcomercialización para evaluar aún más la seguridad o la eficacia y respaldar una decisión regulatoria”.

Pero la FDA también dijo en el borrador de 5 páginas que no pretende monitorear las presentaciones de RWE que no están vinculadas a un producto específico o que no están siendo utilizadas para respaldar una decisión reglamentaria con respecto a la seguridad y / o la efectividad.

Las solicitudes que no deben identificarse como que contienen RWE incluyen: “Los estudios de historia natural para el desarrollo de un indicador de resultados clínicos o biomarcadores; estudios de viabilidad que utilizan RWE; estudios que utilizan RWD para realizar análisis exploratorios y generar hipótesis”.

En la carta de presentación que acompaña a los documentos, la FDA explica cómo el patrocinador o solicitante debe identificar la solicitud que contiene RWE incluyendo la siguiente información: razones por las que se usa RWE al hacer una solicitud regulatoria (por ejemplo, como parte de la solicitud de aprobación de un nuevo producto, para proporcionar evidencia para respaldar un cambio de etiqueta o como parte de un

compromiso postcomercialización); diseño del estudio utilizando RWE (por ejemplo, ensayo aleatorizado o de un solo brazo); fuente (s) de RWD utilizadas para generar RWE.

Las fuentes de RWD pueden incluir: "Datos derivados de historias clínicas electrónicas; facturas médicas y/o datos de facturación; datos de registros de productos y / o enfermedades. Otras fuentes de datos que puedan informar sobre el estado de salud (por ejemplo, datos recopilados a través de tecnologías móviles, datos generados por el paciente) ".

La FDA explicó que usará esta información solo para fines de seguimiento interno.

El borrador de la guía también incluye un apéndice con ejemplos de la carta de presentación para las solicitudes que incluyen RWE.

#### Enlace a la Guía

Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics: Draft Guidance for Industry <https://www.fda.gov/media/124795/download>

#### La FDA debería reevaluar los ensayos postcomercialización de medicamentos contra el cáncer aprobados por la vía acelerada, según investigadores (FDA should reassess postmarket trials for cancer drugs approved via accelerated pathway, researchers say)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 28 de mayo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/5/fda-should-reassess-postmarket-trials-for-cancer-d>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA puede tener que volver a evaluar cómo se realizan los ensayos confirmatorios después de que solo una quinta parte de los ensayos para indicaciones oncológicas aprobados por la vía acelerada hayan demostrado mejoras en la supervivencia general (overall survival OS), informaron los investigadores el martes en JAMA Internal Medicine.

Los investigadores analizaron 93 indicaciones de medicamentos oncológicos que recibieron la aprobación acelerada por parte de la FDA entre 1992 y mayo de 2017, identificaron los ensayos confirmatorios e informaron que el 20% había aportado mejoras en la supervivencia general, el 21% había mostrado mejoras en una medida indirecta diferente y el 20% había mejorado la misma medida indirecta que se había utilizado en los ensayos pre comercialización.

"El uso adecuado de medidas indirectas para la aprobación acelerada requiere entender cómo la validez de una medida indirecta puede variar de una indicación a otra. Una estrategia para captar esta variabilidad sería tener una base de datos permanentemente actualizada de las fortalezas de la validación de las medidas indirectas para todo tipo de tumores a medida que vayan surgiendo resultados de los ensayos más recientes", explicaron los investigadores del Programa de Regulación, Terapéutica y Ley (Program on Regulation, Therapeutics, and Law PORTAL), División de Farmacoeconomía y

Farmacoeconomía en Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School.

También pidieron que se adapte a la lista de medidas indirectas que la FDA acaba de publicar para incluir los puntos fuertes de la validación de medidas indirectas. "La confirmación del beneficio clínico de un medicamento contra el cáncer con la misma medida indirecta utilizada en su ensayo precomercialización debe reservarse para cuando se haya validado la medida indirecta para una indicación dada", agregaron.

El autor principal, Bishal Gyawali, explicó a Focus: "Nuestra recomendación a la FDA es utilizar criterios de valoración clínicos en los ensayos confirmatorios. Utilizar el mismo criterio indirecto de valoración, tanto en la aprobación como en los ensayos confirmatorios es una contradicción porque, por definición, la aprobación acelerada significa que la aprobación se basa en medidas indirectas que deben confirmarse en un ensayo confirmatorio. Si la misma medida indirecta es suficiente para la confirmación, ¿por qué obligar a que se hagan ensayos confirmatorios? "

Además, los investigadores se dirigieron a los posibles críticos que podrían no estar de acuerdo con que es importante demostrar un beneficio en la supervivencia general (SG) para verificar un beneficio clínico. Utilizan el ejemplo de imatinib para la leucemia mieloide crónica (LMC), que se aprobó sin la necesidad de informar sobre el beneficio de la SG en los ensayos.

"Sin embargo, el imatinib para la LMC es un ejemplo atípico de un medicamento con beneficios tan grandes que se considera que salva vidas en lugar de prolongar la vida", escribieron. "La mayoría de los medicamentos contra el cáncer prolongan vidas y, como resultado, incluso sus impresionantes efectos en las medidas indirectas pueden no traducirse en beneficios prolongados de supervivencia. Por lo tanto, aunque la mejora en las medidas indirectas por sí sola puede ser aceptable para recibir una aprobación acelerada, los ensayos confirmatorios deben verificar el beneficio clínico en términos de beneficios en la supervivencia general, la calidad de vida o en cualquier medida indirecta válida.

"La reevaluación de los requisitos para los ensayos confirmatorios puede ser necesaria para obtener más información clínicamente significativa", agregaron. "La FDA debe adoptar un enfoque coherente con respecto a los resultados de los ensayos confirmatorios para ayudar a los médicos y pacientes a comprender mejor lo que constituye la verificación del beneficio".

#### Comentarios

En un comentario que acompaña al estudio y un segundo estudio sobre medicamentos oncológicos aprobados en función de las tasas de respuesta, los profesores de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pennsylvania critican a la FDA por considerar que el proceso de aprobación acelerada es un éxito porque solo el 5% de los ensayos confirmatorios fallaron.

Escriben "La FDA se felicita a sí misma, utilizando sus propias medidas de impacto "indirectas", que puede modificar para demostrar que sus políticas están teniendo éxito. Esta baja tasa de retiros no es una medida válida de éxito. No hay una buena razón

para que la FDA confíe tanto en la aprobación acelerada utilizando tasas de respuesta u otras medidas de impacto indirectas, no confiables".

También apuntan a tres cambios necesarios de política: "Primero, la medida de impacto para los ensayos confirmatorios nunca debe ser la misma medida indirecta utilizada en el estudio original, y las medidas indirectas de impacto solo se deben usar si hay una correlación probada entre ese punto final y la sobrevivencia general o la mejora de la calidad de vida. La mayoría de los ensayos confirmatorios deben usar criterios de supervivencia general y / o de calidad de vida.

"En segundo lugar, el permiso de comercialización de los medicamentos debe retirarse rápidamente cuando los ensayos confirmatorios informen efectos tóxicos graves o no informen mejoras clínicas significativas. Finalmente, los ensayos de confirmación deben llevarse a cabo con prontitud, bajo amenazas creíbles de que se puede revertir la aprobación. El que más de una cuarta parte de los estudios estén incompletos años después de que hayan recibido la aprobación acelerada es inaceptable", agregan.

Otro comentario de un profesor de la Escuela de Medicina de Yale y un profesor de la Universidad de Birmingham en el Reino Unido explica cómo los hallazgos de los dos estudios "se basan en una cantidad de datos que va en aumento y que, en conjunto, demuestra que el proceso de evaluación postcomercialización no está funcionando bien, ni para los pacientes ni para la sociedad".

### **La FDA ignoró las alertas rojas en las pruebas realizadas por un fabricante de un medicamento nuevo para la depresión**

*(FDA overlooked red flags in drugmaker's testing of new depression medicine)*

Emmarie Huetteman

*Kaiser Health News*, 11 de junio de 2019

<https://khn.org/news/fdas-approval-of-new-depression-drug-overlooked-red-flags-in-its-testing/>

Traducido por Salud y Fármacos

La ketamina, un anestésico que puede calmar el dolor sin suprimir la respiración y un alucinógeno que puede producir efectos con un riesgo muy bajo de sobredosis mortal, es uno de los productos favoritos de los médicos en zonas de combate y situaciones parecidas.

En la medicina convencional, los médicos también lo han recetado a algunos pacientes como tratamiento para la depresión, pero ese uso no ha sido aprobado por la agencia federal responsable de determinar qué tratamientos son "seguros y efectivos".

Eso cambió en marzo, cuando la FDA aprobó a una prima de la ketamina llamada esketamina, que se administra como aerosol nasal, para pacientes con depresión intratable. Con eso, el aerosol nasal de esketamina, bajo la marca Spravato, se introdujo como un medicamento milagroso: se anunció en comunicados de prensa, se celebró en las noticias de la noche y fue adoptado por importantes proveedores de atención médica como el Departamento de Asuntos de Veteranos.

El problema, dicen los críticos, es que el fabricante del medicamento, Janssen, proporcionó a la FDA, en el mejor de los casos, evidencia modesta de que funcionó y solo en ensayos limitados. No presentó ninguna información sobre la seguridad del uso de Spravato a largo plazo, más de 60 semanas. Y tres pacientes que recibieron el fármaco murieron por suicidio durante los ensayos clínicos, en comparación con ninguno en el grupo de control, lo que provocó la alarma de Janssen y la FDA.

La FDA, que está bajo presión política para autorizar medicamentos para tratar condiciones que amenazan la vida, lo aprobó de todos modos. Y, aunque la aparición de Spravato en el mercado fue recibida con agrado, KHN descubrió que, según grabaciones públicas, documentos y entrevistas con los participantes, se expresaron algunas dudas en la reunión de un día para su revisión, y en los propios materiales informativos de la agencia.

El Dr. Jess Fiedorowicz, director del centro de trastornos emocionales de la Universidad de Iowa (Mood Disorders Center de la Universidad de Iowa) y miembro del comité asesor de la FDA que revisó el medicamento, tras escuchar la evidencia describió su beneficio como "casi seguro que lo han exagerado".

Fiedorowicz dijo que esperaba al menos una decisión dividida por parte del comité. "Y luego fue fuertemente favorable, lo que me sorprendió", dijo en una entrevista.

La trayectoria de aprobación de esketamina muestra, paso a paso, cómo los fabricantes de medicamentos pueden aprovechar los atajos en el proceso de la FDA, con la bendición de la agencia, y maniobrar a través de las revisiones de seguridad y eficacia para comercializar un medicamento lucrativo.

Paso 1: A fines de 2013, Janssen consiguió que la FDA designara a la esketamina como una "terapia innovadora" porque mostró el potencial de revertir la depresión rápidamente, un santo grial para los pacientes suicidas, como los de la sala de emergencias. Ese potencial se basó en un estudio de dos días durante el cual 30 pacientes recibieron esketamina por vía intravenosa.

La designación de "terapia de gran éxito" pone a los medicamentos en la vía rápida para su aprobación, y la FDA aporta consejos con mayor frecuencia.

Paso 2: Pero las discusiones entre los reguladores y los fabricantes de medicamentos pueden afectar la cantidad y la calidad de la evidencia requerida por la agencia. En el caso de Spravato, se hicieron preguntas como, ¿cuántos medicamentos deben fallar antes de que la depresión de un paciente se considere intratable o "resistente al tratamiento"? ¿Y cuántos ensayos clínicos exitosos son necesarios para lograr la aprobación de la FDA?

Paso 3: Cualquier acuerdo anterior puede limitar la capacidad de los comités asesores de expertos de la FDA para llegar a un veredicto. Fiedorowicz se abstuvo en el caso de Spravato porque, aunque consideraba que el diseño del estudio de Janssen era defectuoso, la FDA lo había aprobado.

El panel de expertos aprobó el medicamento en base a la evidencia que la agencia y Janssen habían determinado que sería

suficiente. El Dr. Matthew Rudorfer, director asociado del Instituto Nacional de Salud Mental, concluyó que los "beneficios superan los riesgos". Al explicar su voto "a favor", dijo: "Creo que todos estamos de acuerdo en la trascendencia de la depresión tratada de forma inadecuada, que a veces puede marcar la diferencia entre vida y la muerte, y yo tuve en cuenta estos factores en mi evaluación".

Pero otros que también votaron "sí" fueron más explícitos en sus reparos. "No creo que realmente entendamos lo que sucede cuando alguien toma este producto semana tras semana, durante semanas, y meses y años", dijo Steven Meisel, director de seguridad de medicamentos del sistema de Fairview Health Services con sede en Minneapolis.

### **Su administración como aerosol nasal ofrece la posibilidad de una patente**

Spravato solo está disponible para ser administrado bajo supervisión en un establecimiento certificado, como el consultorio de un médico, donde los pacientes deben ser monitoreados durante al menos dos horas después de tomar el medicamento para detectar efectos secundarios como mareos, desconexión con la realidad y aumento de la presión arterial, así como para reducir el riesgo de abuso. Los pacientes deben tomarlo con un antidepresivo oral.

A pesar de estos requisitos, Janssen, parte de Johnson & Johnson, defendió su nueva oferta. "Hasta la reciente aprobación de Spravato por parte de la FDA, los proveedores de servicios de salud no han tenido la opción de utilizar ningún otro medicamento nuevo", escribió Kristina Chang, portavoz de Janssen, en un comunicado enviado por correo electrónico.

Esketamina es el primer nuevo tipo de medicamento aprobado para tratar la depresión severa en aproximadamente tres décadas.

Aunque la ketamina se ha usado fuera de etiqueta durante años para tratar la depresión y el trastorno de estrés postraumático, los fabricantes de medicamentos no vieron posibilidades de beneficio económico si hacían estudios que demostraran a la FDA su efectividad para esa indicación. Pero un aerosol nasal de esketamina, que se deriva de la ketamina y ha sido más potente (en algunos estudios), podría patentarse como un nuevo medicamento.

Aunque Spravato cuesta más de US\$4.700 el primer mes de tratamiento (sin incluir el costo del monitoreo o del antidepresivo oral), las aseguradoras tienen más probabilidades de reembolsar por Spravato que por la ketamina, ya que esta última no está aprobada para la depresión.

Poco antes de que el comité comenzara la votación, una participante en el estudio que se identificó solo como "Paciente 20015525" dijo: "Estoy ofreciendo una prueba de su eficacia en el mundo real, y eso quiere decir que estoy viva y que hoy estoy aquí".

El medicamento no funcionó "para la mayoría de las personas que lo tomaron", dijo Meisel, el experto en seguridad de medicamentos, en una entrevista. "Pero para el subconjunto de aquellos para quienes funcionó, fue dramático".

### **Preocupaciones acerca de los antecedentes del ensayo**

Esas consideraciones aparentemente ayudaron a superar varias alertas científicas que los miembros del comité comentaron durante la audiencia.

Aunque el medicamento había alcanzado su estatus de "medicamento de gran éxito (breakthrough)" por sus posibles resultados durante las primeras 24 horas, los ensayos no fueron lo suficientemente convincentes para que la FDA lo calificara como de "acción rápida".

Por lo general, la FDA exige que los solicitantes proporcionen al menos dos ensayos clínicos que demuestren la eficacia del medicamento, "cada uno debe ser convincente por sí solo". Janssen proporcionó solo un ensayo doble ciego exitoso a corto plazo para la esketamina. Otros dos ensayos que se ejecutaron para probar su eficacia no lo lograron.

Para alcanzar el umbral de dos ensayos, la FDA rompió su precedente para los medicamentos psiquiátricos y permitió que la compañía incluyera un estudio realizado para estudiar un tema diferente: las tendencias de recaída y remisión. Pero, por definición, cada paciente en el ensayo ya había tomado y visto una mejoría con la esketamina.

Además, ese único ensayo de eficacia positiva, en la escala de 60 puntos que algunos médicos utilizan para medir la gravedad de la depresión, mostró solo una mejora de 4 puntos en los síntomas de depresión en comparación con el tratamiento con placebo. Algunos miembros del comité notaron que el ensayo no era realmente ciego, ya que los participantes podían reconocer que estaban obteniendo el medicamento por los efectos secundarios, como una sensación temporal de estar fuera del cuerpo.

Finalmente, la FDA bajó el umbral de "depresión resistente al tratamiento". Inicialmente, para ser incluidos, los participantes en el ensayo habrían tenido que ser refractarios a dos clases de antidepresivos orales.

Menos de dos años después, la FDA debilitó esa definición, diciendo que un paciente solo necesitaba haber tomado dos píldoras diferentes, sin importar la clase.

Cuarenta y nueve de las 227 personas que participaron en el único ensayo de eficacia exitoso de Janssen habían consumido solo una clase de antidepresivos orales, a la que no habían respondido bien. "Eliminaron a los verdaderos pacientes resistentes al tratamiento", dijo el Dr. Erick Turner, ex revisor de la FDA que forma parte del comité, pero que no asistió a la reunión.

Seis participantes murieron durante los estudios, tres por suicidio. Janssen y la FDA descartaron que las muertes estuvieran relacionadas con el medicamento, y señalaron el bajo número y la ausencia de un patrón entre cientos de participantes. También señalaron que el comportamiento suicida se asocia a la depresión severa, a pesar de que aquellos que tuvieron una ideación suicida con alguna intención de actuar en los seis meses anteriores, o una historia de comportamiento suicida en el año anterior, fueron excluidos de los estudios.

En un comentario reciente en el American Journal of Psychiatry, el Dr. Alan Schatzberg, investigador de la Universidad de Stanford que ha estudiado la ketamina, sugirió que podría haber un vínculo debido a "una reacción prolongada de abstinencia, como se ha informado con los opioides", ya que la ketamina parece interactuar con los receptores opioides del cerebro.

Kim Witczak, representante de los consumidores del comité, encontró que la conclusión de Janssen sobre los suicidios era insatisfactoria. "Siento que fue una especie de cepillado rápido". Ella votó en contra de su aprobación.

**Las clínicas de células madre cooptan el registro de ensayos clínicos para comercializar terapias no probadas, dicen los críticos** (*Stem cell clinics co-opt clinical-trials registry to market unproven therapies, critics say*)

Eric Boodman

Stat, 11 de junio de 2019

<https://www.statnews.com/2019/06/11/stem-cell-clinics-clinical-trials-dot-gov/>

Traducido por Salud y Fármacos

Hace unas semanas, si hubiera estado revisando la cantidad cada vez mayor de documentos federales digitalizados, podría haber notado una contradicción.

Por un lado, la FDA emitió una carta en la que afirmaba que lo que vendía un distribuidor de Arizona como terapias con células madre no estaba "aprobado" y acarrearía "problemas de seguridad". Por otro lado, una base de datos de los Institutos Nacionales de la Salud: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) - continuó incluyendo los estudios del mismo comerciante, con un enlace al sitio web de la compañía y la palabra "Reclutamiento" aparecía de forma atractiva en verde.

Escenarios similares han estado apareciendo como hongos después de la lluvia. Cuando un juez dictaminó la semana pasada que la FDA podría detener el trabajo de U.S. Stem Cell, los ensayos clínicos de la firma permanecieron en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); la información ya no decía que estuvieran reclutando pacientes activamente, pero tampoco mencionaba que las inyecciones que había administrado la compañía habían causado ceguera en al menos cuatro personas.

El record de un estudio terminado, patrocinado por Cell Surgical Network, tampoco incluyó ninguna referencia a que la FDA hubiera solicitado una orden judicial contra esa compañía.

Las cinco entradas de StemGenex tampoco indicaron en ninguna parte que los reguladores hubieran considerado en 2018 que el marketing de la clínica era ilegal.

Lo que preocupa a los bioeticistas y biólogos no solo son las contradicciones de las agencias gubernamentales. También es la cooptación por parte de estas compañías de una base de datos financiada por los contribuyentes para comercializar terapias que no han demostrado ser seguras y no han superado la revisión regulatoria. Dejar que estos vendedores dudosos publiquen en un sitio web federal, dicen los críticos, es darles un aire de legitimidad que no merecen.

"Puede inventar esta apariencia falsa de ciencia, llamarlo un estudio clínico, reclutar a personas que paguen para participar en su estudio, y no solo eso: realmente puede registrarse en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y pedirle al gobierno federal que le ayude a promover lo que está haciendo", dijo el especialista en bioética de la Universidad de Minnesota Leigh Turner, una persona que critica desde hace tiempo estas clínicas malintencionadas. "Eso me pareció peligroso y brillante a la vez".

[Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) es un poco como la Wikipedia de experimentos en humanos, a la vez útil y arriesgado por su enorme amplitud democrática. Se hizo público en 2000, en respuesta a una ley de 1997 que exige el registro de los ensayos clínicos. El sitio web es para pacientes, médicos e investigadores por igual. Su objetivo, en cierto sentido, ha sido dejar al descubierto los aspectos internos de la investigación biomédica, permitiendo que cualquiera pueda ver qué terapias experimentales se han probado, cuáles han funcionado y, quizás lo más importante, cuáles no.

Aunque, según el NIH, cada uno de los 308.000 ítems de la lista han superado auditorías tanto humanas como automatizadas, la calidad de cada publicación, como en Wikipedia, depende en gran medida de quien lo escribe. [Nota de Salud y Fármacos: cuando nosotros hablamos hace varios años con la persona de la Biblioteca Nacional de Medicina responsable de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) nos dijo que no tenían capacidad para supervisar la calidad de la información publicada, y que en realidad el registro pertenece a los patrocinadores, y son ellos los que alimentan la base de datos. En otoño 2018, el Congreso aprobó una ley autorizando a la FDA a multar a los patrocinadores si encuentran información falsa en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). No sabemos si la FDA ha ejercido este derecho]

Y, como Turner y otros han documentado, algunas de las entradas no son exactamente precisas. Las preocupaciones de estos críticos se extienden más allá del sombrío mercado de los tratamientos anunciados como células madre, también se relacionan con los regímenes de homeopatía científicamente sospechosos y hasta con las respuestas poco confiables al autismo. Pero las clínicas autodescritas como de células madre se encuentran entre las más frecuentes y, como tales, han suscitado algunas preguntas difíciles. En un momento en que los legisladores castigan a los gigantes de la tecnología por sus algoritmos de difusión de información errónea, ¿qué responsabilidad tienen las agencias gubernamentales sobre los datos que aparecen en sus propios repositorios en línea? ¿Y dónde se debe trazar la línea entre lo que está permitido y lo que no?

Si bien hay algunas zonas grises, dijo Turner, también hay algunos casos en los que la respuesta es bastante clara: a saber, si las actividades de una clínica son lo suficientemente preocupantes como para desencadenar una advertencia o acción legal de la FDA, es probable que sus estudios deban eliminarse de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Los NIH dijeron en un correo electrónico a STAT que [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) incluye información "sobre los riesgos y beneficios potenciales de participar en un ensayo e insta a las personas a hablar con sus médicos sobre si participar o no en un estudio". Agregó que la agencia "está explorando medidas

adicionales" para mejorar la comprensión pública de la investigación en humanos y cómo utilizar el sitio web.

El peligro que plantean algunos ensayos de la base de datos no es teórico. En 2015, un puñado de pacientes quedaron legalmente ciegos después de que se les extrajera una porción de su propia grasa, se modificaran las células y se inyectaron en sus ojos en una clínica operada por US Stem Cell en Sunrise, Florida. Dos de ellos habían llegado a la compañía a través de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Esa clínica en particular no respondió a las solicitudes de comentarios, pero el CEO de otra, también sujeto a acciones de la FDA, habló con STAT en condición de anonimato. Su compañía obtiene algunos clientes a través de [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov), pero esa no es la razón principal por la que su personal publica allí. "La mayor parte de lo que obtengo de [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) es un poco molesto ... pacientes que esperan procedimientos gratuitos", dijo. "No diría que es un método efectivo para reclutar pacientes".

Sin embargo, el sitio web lo ayuda a aumentar la credibilidad de su compañía. "Si la clínica hace una presentación o yo hago una presentación, y un consumidor educado va a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), y quiere ver los detalles del estudio, es importante tenerlo allí", dijo.

Eso es exactamente lo que preocupa a la neurocientífica Sally Temple. Como directora científica del Instituto Neural Stem Cell, una organización sin fines de lucro, en Rensselaer, Nueva York, sabe que los ensayos clínicos legítimos generalmente no involucran a pacientes que pagan para recibir tratamiento.

No solo no es ético cobrar a las personas por una terapia no probada; a menudo también significa que el estudio no implicará comparar el tratamiento con un placebo u otra intervención, que es lo que permite a los investigadores decir si el remedio que se está probando realmente tuvo o no un efecto.

Parte del problema es que existen usos científicamente válidos para ciertas células madre. En cierto sentido, son las materias primas del cuerpo, capaces de cambiar de forma y reparar los tejidos dañados. Las células madre de la médula ósea ya se usan para tratar la leucemia, la anemia de células falciformes y otras enfermedades, y los investigadores están investigando miles de otros posibles usos.

Temple, por ejemplo, está solicitando permiso a la FDA para probar si las células madre que viven dentro de la retina podrían funcionar para rejuvenecer las capas de células oculares que están muriendo e impidiendo la vista en los ancianos. A ella le preocupa que los pacientes puedan ingresar a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y confundir su propio trabajo meticuloso, que involucra estudios en animales, aprobaciones regulatorias y ensayos en humanos cuidadosamente diseñados y financiados con becas, con aquellos de los vendedores no certificados de "células madre", algunos de los cuales podrían de hecho no proporcionar ninguna célula madre, dado que sus productos a menudo no se han evaluado.

"Las clínicas que realizan este tipo de procedimiento quirúrgico, que toman grasa y la colocan en otro lugar sin ningún fundamento real, son una gran amenaza para grupos como nosotros que intentamos hacerlo de la forma que pensamos que

abrirá caminos hacia terapias seguras y efectivas", le dijo a STAT. "Los pacientes que han oído hablar de esto pueden decir: 'Bueno, las células madre, si se inyectan son causa de ceguera, así que no voy a participar en un estudio'. ¿Eso va a reducir la posibilidad de que podamos reclutar pacientes?"

Pero el simple hecho de eliminar los estudios que no cumplan con las regulaciones de la FDA de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) es más complicado de lo que parece. Como explicó Tania Bubela, decana de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad Simon Fraser, en las afueras de Vancouver, "se ha convertido en el repositorio de referencia para los ensayos clínicos a nivel internacional. ... Muchos de los sitios donde se realizan ensayos a nivel internacional no están dentro de la jurisdicción de la FDA, por lo que la FDA no tiene la capacidad para desear o tomar medidas contra las organizaciones que realizan ensayos fuera de EE UU".

También le preocupa que retirar estudios suscite desconfianza en algunos pacientes. "Si simplemente hacemos que estas cosas desaparezcan, puede comenzar a parecer como una gran conspiración del gobierno", dijo.

En cambio, sugirió que cuando alguien escribe términos de búsqueda específicos, como "células madre", por ejemplo, podría salir una advertencia de que probablemente aporte resultados cuestionables. Si bien Turner preferiría que se eliminaran los records potencialmente peligrosos, dijo que marcarlos como tales sería la segunda mejor opción.

Por ahora, la advertencia que es más probable que encuentren los posibles pacientes al hacer clic desde los datos de cualquier ensayo es la misma para todos: "La seguridad y la validez científica de este estudio es responsabilidad del patrocinador del estudio y de los investigadores. La inclusión de un estudio no significa que haya sido evaluado por el Gobierno Federal de EE UU".

Es el equivalente legal a un encogimiento de hombros, tal vez el movimiento definitorio de la era de Internet, en la que estamos constantemente invitados a publicar y examinar a nuestro propio riesgo. Sabemos que en esas montañas de datos hay oro y pirita, y sospechamos que alguien nos dirá dónde podemos y no podemos excavar. El problema es que a menudo sobreestimamos nuestra capacidad para identificar lo que hemos encontrado.

Como lo han señalado los historiadores de la ciencia y los psicólogos, expresar el conocimiento en capas de desinformación puede ser una forma efectiva, voluntaria o no, de difundir la ignorancia. "La paradoja parece ser que las personas que más necesitan consejos no saben cuándo los necesitan", explicó David Dunning, un psicólogo de la Universidad de Michigan que estudia qué tan bien podemos evaluar lo que no sabemos.

Es por eso que, Dennis Clegg, quien estudia las terapias oculares basadas en células madre en la Universidad de California en Santa Bárbara, ha dejado de remitir a las personas a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). "Solía decirle a la gente todo el tiempo, 'Vaya a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), y puede ver lo que está pasando", dijo. "Pero si están listando la llamada investigación financiada por el paciente, donde los pacientes tienen que pagar US\$5.000 o

US\$10.000 ... ahora el mejor consejo que puedo dar es "Hable con su oftalmólogo".

### **ICH redacta una guía revisada sobre consideraciones generales para estudios clínicos** (*ICH drafts revised guideline on general considerations for clinical studies*)

Zachary Brennan

*Regulatory Focus*, 9 de mayo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/5/ich-drafts-revised-guideline-on-general-considerat>

Traducido por Salud y Fármacos

El jueves, como parte del proceso de modernización, el Consejo Internacional de Armonización (ICH) presentó a consulta pública una versión preliminar de su guía E8 (R1) sobre las consideraciones generales para los ensayos clínicos.

La guía revisada de 33 páginas, que es parte de la renovación más amplia de las buenas prácticas clínicas que se inició en 2017, identifica los factores críticos para asegurar la calidad que pueden adaptarse a diferentes tipos de ensayos (con ejemplos seleccionados), aborda una gama más amplia de diseños de ensayos y fuentes de datos, e incluye referencias cruzadas actualizadas a otras pautas relevantes de la ICH relacionadas con la planificación de estudios clínicos.

E8 (R1) se desglosa en secciones sobre como infundir calidad en los ensayos clínicos, la planificación del desarrollo de fármacos, los elementos del diseño de los estudios clínicos, la implementación e información de resultados y las consideraciones a tener en cuenta al identificar factores críticos para la calidad.

El ICH establece cuatro objetivos para el documento:

- Describir los principios y prácticas relacionadas con el diseño y la realización de estudios clínicos para garantizar que los reguladores aceptan los datos y los resultados;
- Proporcionar orientación sobre las consideraciones que hay que tener en cuenta en relación a la calidad en el diseño y la realización de ensayos, incluyendo la identificación de los

factores críticos para la calidad en la fase de planificación del estudio y cómo gestionar ciertos riesgos;

- Proporcionar una visión general de los tipos de estudios realizados, así como describir cómo determinar qué factores de calidad pueden garantizar la protección del sujeto del estudio, la integridad de los datos, la confiabilidad de los resultados y la capacidad de los estudios para cumplir sus objetivos;
- Proporcionar una guía a los documentos de eficacia del ICH en dos anexos.

se debe incluir la perspectiva del paciente en algunas de las discusiones sobre cómo se establecen y realizan los ensayos.

"Involucrar a los pacientes en la etapa inicial del diseño del estudio es probable que aumente la confianza en el estudio, facilite el reclutamiento y promueva la adherencia, que se debería mantener durante todo el estudio", dice la guía.

Sobre el enfoque en la calidad, la guía explica cómo la comunicación proactiva de los factores críticos para la calidad y las actividades de mitigación de riesgos apoyarán una mejor comprensión de las prioridades y de la asignación de recursos por parte del patrocinador y de los centros de investigación.

"Un aspecto clave de un enfoque de calidad en el diseño del estudio es preguntar si los objetivos que se abordan en el estudio están claramente articulados; si el estudio está diseñado para satisfacer la necesidad que se propone abordar; si estas necesidades son significativas para los pacientes; y si las hipótesis de estudio son específicas, oportunas y científicamente válidas", agrega la guía.

Varias de las subsecciones de la guía se relacionan con los métodos para reducir o evaluar el sesgo, la adhesión al protocolo, el monitoreo de seguridad y el comité de monitoreo de datos.

#### ICH E8(R1)

[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/E8-R1EWG\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2019\\_0508.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/E8-R1EWG_Step2_DraftGuideline_2019_0508.pdf)

## **Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes**

### **Eliminando barreras para inscribir a pacientes oncológicos en ensayos clínicos**

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

El centro oncológico de la Universidad de Southern California (USC) ha lanzado un proyecto IMPACT (*Improving Patient Access to Cancer Clinical Trials*) que tiene como objetivo documentar las barreras que experimentan algunos grupos de pacientes para participar en ensayos clínicos y determinar si cuando se ofrece asistencia financiera aumenta la diversidad de los que participan en ensayos clínicos oncológicos.

Los investigadores parten de la premisa de que hay barreras sociales, culturales y financieras que impiden la inscripción de ciertos grupos de pacientes en ensayos clínicos y consecuentemente, los resultados de las investigaciones no son

representativos de la población que en el futuro utilizará esos productos.

Testar moléculas en participantes de diferentes etnias o grupos es ahora especialmente importante por el énfasis en la medicina de precisión y en las mutaciones genéticas.

El plan piloto del proyecto IMPACT se realizó en Massachusetts, y a los tres años lograron documentar un aumento del 29% en el número de personas inscritas, y entre las minorías generalmente infrarrepresentadas un aumento del 50%.

Según la nota de Maggie Lynch publicada en Outsourcing, además de las barreras socioculturales, los costos de bolsillo son un escollo importante para muchos pacientes. En muchos casos los pacientes tienen que pagar por el transporte, los hoteles, o por

alguien que cuide de sus hijos; y con frecuencia, a los pacientes oncológicos no se les reembolsan los gastos de bolsillo, aunque la FDA sí lo permite.

Fuente:

Maggie Lynch. Navigating trial enrollment roadblocks for underrepresented population. Outsourcing, 22 de mayo de 2019.

**Los Apps prometen vincular a los pacientes con cáncer con los ensayos clínicos. Un eticista analiza lo que podría salir mal.** (*Apps are promising to match cancer patients to clinical trials. An ethicist digs into what could go wrong*)

Damian Garde, Rebecca Robbins

Stat, 17 de mayo de 2019

<https://www.statnews.com/2019/05/17/apps-cancer-patients-clinical-trials-ethics/>

Traducido por Salud y Fármacos

Si habla con los que investigan tratamientos para el cáncer sobre las barreras al progreso científico, probablemente escuchará esta estadística: solo un 8% de las personas con cáncer participan en ensayos clínicos.

En 2019, muchos piensan que el problema se puede resolver con Apps móviles que conectan a los pacientes con los ensayos para los que podrían ser elegibles. Pero, estando en 2019, el uso de dicha tecnología genera algunas preguntas espinosas sobre la privacidad, el consentimiento y el conflicto de interés.

Stephanie Morain es una eticista médica de Baylor College of Medicine en Houston. Ella es coautora de un artículo, publicado en el Journal of the National Cancer Institute que investiga los problemas éticos que surgen cuando algo tan complicado como el reclutamiento para un ensayo clínico se traslada a un teléfono. Morain recientemente conversó con STAT sobre lo que encontró.

¿De qué tipo de tecnología estamos hablando aquí? ¿Cómo funcionan estos Apps?

Una de las analogías más útiles que he visto para estos Apps es que las personas las comparan con OpenTable o Tinder. Cuando está pensando a qué restaurante ir, puede abrir OpenTable, ver qué restaurantes tienen disponibilidad esa noche y decidir cual prefiere. Algunas de estas Apps pretenden hacer algo similar, le permiten utilizar las funciones de mapeo GPS para identificar qué ensayos existen en su área, porque sabemos que los ensayos tienen cada vez más criterios de inclusión / exclusión, y podría ser que solo estuvieran disponibles en áreas que no están ubicadas geográficamente cerca de los participantes.

Por lo tanto, el objetivo de algunas de estas Apps es agregar todos estos ensayos, pero también ayudar a las personas a identificar para cuales son elegibles, y hacerlo a través de una interfaz fácil de usar en lugar de tener que acudir a las páginas de internet de los centros de cáncer y tratar de ver qué ensayos están disponibles. Se lo ponen en la palma de sus manos, como tantas otras búsquedas que hacemos a diario.

Entonces, ¿qué problema están tratando de abordar estas Apps?

Lo que estas Apps intentan hacer es abordar el hecho de que aproximadamente el 8% de las personas elegibles se acaban inscribiendo en un ensayo clínico sobre el cáncer. Este problema hace mucho tiempo que se ha identificado como una de las barreras clave para el progreso y la investigación. Ciertamente hay problemas prácticos para que el reclutamiento sea tan bajo. Pero también hay desafíos éticos. Los ensayos que no llegan a inscribir el número deseado de pacientes tienen más probabilidades de no ser publicados, y eso significa que los participantes están incurriendo en riesgos y cargas que acaban no teniendo valor social posterior. Entonces, uno de los objetivos de estas Apps es abordar este problema y aumentar el reclutamiento.

Como señala en su artículo, consentir a participar en un ensayo clínico es mucho más complicado y delicado que decidir a donde ir a cenar. Usted describió los problemas éticos que están en juego con estas Apps, incluyendo la privacidad y el costo y los conflictos de interés. ¿Qué problema ético considera usted que es el más preocupante?

Creo que una de las cosas más importantes es el material de reclutamiento que se presenta a los pacientes, y cómo los pacientes están dando su consentimiento, incluso en el momento de utilizar el App. A menudo, cuando los pacientes aceptan usar estos App, usan lo que con frecuencia se conoce como "acuerdos de envoltura de clics" ("clickwrap agreements"). Cuando desea descargar un App en su teléfono, a menudo tiene que desplazarse en su pantalla por un montón de texto diminuto y hacer clic en "Acepto" para poder descargar el App. Algunos de los Apps a los que accedimos en nuestros teléfonos utilizaban el mismo procedimiento para obtener el consentimiento para obtener información y posiblemente ser considerados elegibles para participar en ensayos clínicos de oncología.

Y no es una preocupación nueva, está bien documentado que las personas a menudo no leen los acuerdos de clickwrap. Muchos de los componentes dentro de esos acuerdos de clickwrap que figuran en texto pequeño pueden involucrar acuerdos de intercambio de datos y las personas pueden no estar completamente conscientes de lo que están aceptando compartir. Así que creo que una parte es garantizar que las personas estén conscientes de cómo la información médica potencialmente sensible sobre ellos podría compartirse con terceros.

Y el otro tema que creo que es importante es prestar atención no solo a si los pacientes son conscientes de cómo se puede compartir la información sobre ellos, sino si estas Apps realmente cumplen con sus propios estándares con respecto a cómo se compartirán los datos con terceros. Hubo un artículo en JAMA Network Open en abril que sugirió que incluso cuando se divulga información a las personas sobre cómo se compartirán sus datos con terceros, la mayoría de las Apps no son realmente coherentes con las políticas de intercambio de datos. Por lo tanto, la información puede compartirse con terceros, incluso cuando a las personas no necesariamente se les dice o explícitamente se les dice que no se compartirán.

Una línea en su artículo realmente destacó: "Incluso si los usuarios del App no están compartiendo información personal deliberadamente, posiblemente la compartirán. El mero uso del App puede ser una fuente rica de datos". Explíquenos a qué se refiere con esto.



Parte de lo que nos interesaba era hacer la distinción: en algunos casos, las personas pueden elegir compartir información a través de la App. Algunas de estas Apps facilitan mucho que las personas compartan información con miembros de la familia o amigos sobre su participación en el ensayo e incluso pueden dar un permiso explícito para que la App comparta esta información con otros grupos. Lo que queremos resaltar es que a veces también se comparte esta información con terceros a través de agregadores de datos y parte de esta información podría estar vinculada a las personas. Creemos que es importante que las personas sepan cómo se pueden usar sus datos y las motivaciones de las personas que desean tener acceso a esos datos.

En su artículo, usa el término "marca falsa terapéutica" (therapeutic misbranding) para describir las formas en que las

Apps de reclutamiento en ensayos clínicos pueden vender falsas esperanzas a los pacientes. Díganos a qué se refiere.

Una preocupación central para la ética en la investigación es garantizar que los pacientes comprendan la distinción entre investigación clínica y atención clínica. El objetivo de la investigación es el desarrollo del conocimiento científico y el objetivo de la atención clínica es el bienestar del paciente individual. Hace mucho tiempo que sabemos que los participantes en investigación a menudo entienden mal los objetivos de la investigación y creen que los procedimientos de la investigación son para el beneficio individual del paciente y no para el objetivo real, que es generar conocimiento socialmente valioso. Y nos preocupaba que algunas de estas Apps, en particular sus materiales de marketing, tiendan a exacerbar esta tendencia porque combinan inadecuadamente la investigación clínica con la atención clínica.

## Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés

**Cómo la transparencia en los costos de los ensayos clínicos mejorará las decisiones de políticas.** (*How transparency of the costs of clinical trials will improve policy making*)

James Love

*Knowledge, Ecology International*, 22 de mayo de 2019

<https://www.keionline.org/30814>

Traducido por Salud y Fármacos

Quizás el tema más difícil en las negociaciones de la 72<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud sobre una resolución de transparencia de la OMS se refiere a la propuesta de exigir que información pública sobre los costos de cada ensayo clínico realizado para el desarrollo de fármacos, vacunas, terapias celulares y genéticas y pruebas de diagnóstico.

Los argumentos de la industria contra la transparencia de los costos de I + D solían comenzar con el argumento de que era imposible distribuir los costos entre varios productos o servicios. Sin embargo, la resolución se centra en los costos de los ensayos clínicos, que siempre se pueden asignar a productos o servicios específicos.

La siguiente línea de ataque por parte de la industria era que los costos no incluirían los fracasos, pero esta es una propuesta para que se informe sobre los costos de todos los ensayos, independientemente de los resultados, y los riesgos de fracaso se pueden estimar y se estiman a partir de datos observables en los ensayos. Los riesgos de los ensayos no son tan controvertidos. Por ejemplo, Joseph DiMasi, en el 2016, estimó que la probabilidad de aprobación los medicamentos que ingresan a la Fase I es de 0.118 y no recibió críticas (a pesar de que su información de costos no fue transparente).

Los argumentos de las compañías farmacéuticas contra la transparencia de los costos de los ensayos clínicos son que los gobiernos extraerán conclusiones erróneas de los datos y, posteriormente, establecerán políticas de precios basadas en costos más un beneficio, que generarán incentivos para gastar excesivamente en I + D (aumentando los gastos siempre que sea posible), sobrecompensando a las empresas ineficientes y infrarecompensando las innovaciones más importantes. Estos son

problemas reales, pero también son resultados poco probables de la transparencia, dada la sofisticación de los análisis por parte de diversos grupos interesados y de los expertos.

Los siguientes son ejemplos de cómo un gobierno podría querer usar la información de costos de ensayos clínicos.

**Ensayos comparativos.** Supongamos que un gobierno o varios gobiernos que colaboran entre sí desean financiar ensayos independientes de efectividad comparativa de un medicamento, o requieren que los que desarrollan medicamentos realicen los ensayos, como condición para aprobar su comercialización o su reembolso. Saber lo que cuesta realizar los ensayos será importante para presupuestar los gastos o evaluar el costo para la empresa.

**Incentivos para desarrollar nuevos antibióticos.** Alemania, el Reino Unido, Suecia, los Estados Unidos y muchos otros países están explorando diversos incentivos para recompensar las inversiones exitosas en nuevos antibióticos, que desvinculan precios y volúmenes de incentivos. Estos incluyen grandes recompensas al salir al mercado. Entonces, ¿qué tan grandes deben ser las recompensas de salida al mercado? Tener datos sobre los costos de los ensayos para el desarrollo de los antibióticos (en combinación con información sobre los riesgos de los ensayos) será útil para determinar la magnitud de la recompensa cuando estos productos salgan al mercado para estimular las inversiones en ensayos.

**Ensayos pediátricos.** Varios países industrializados otorgan extensiones de patentes como incentivo para invertir en ensayos clínicos que involucren a poblaciones pediátricas. Estas extensiones de patentes pueden ser muy costosas para los pacientes (como se exploró en un artículo reciente de JAMA: doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3933). Si los gobiernos saben lo que las empresas están gastando en los ensayos clínicos que son recompensados con extensiones de patentes, pueden (y deben) considerar otras opciones para financiar los ensayos, si los costos para el sistema de salud por la extensión son significativamente más altos que los costos esperados del ensayo

(tenga en cuenta que las extensiones de patente a menudo se otorgan independientemente de los resultados de los ensayos).

**Precios de tratamientos para enfermedades raras.** Con frecuencia se toleran precios extraordinariamente altos en los tratamientos de enfermedades raras por la premisa de que los precios excepcionalmente altos son necesarios para recuperar las inversiones en I + D. A menudo, estas inversiones son solo el costo de los ensayos con productos o servicios cuya investigación inicial se realizó en instituciones de investigación financiadas por el gobierno, como las universidades. Los ensayos para enfermedades raras a menudo son pequeños y también se benefician de créditos fiscales y otros subsidios. Si los gobiernos tuvieran una mejor idea del costo para las compañías de realizar los ensayos, podrían desafiar de manera más efectiva los precios súper altos, particularmente después de que una compañía haya reportado ingresos significativos con el tratamiento de alto precio. Por ejemplo, los países podrían decidir que después de que la compañía ingrese una cierta cantidad de dinero, en todo el mundo, el precio tendría que bajar, ya que la justificación de los precios súper altos siempre se basaba en el supuesto de los altos costos de I + D y pocos pacientes para cubrir esos costos.

**Terapias celulares y genéticas.** Las nuevas terapias celulares y genéticas, como los tratamientos CAR T, Kymriah y Yescarta, o la terapia génica Luxturna, son nuevas tecnologías, y los gobiernos están luchando por encontrar una metodología para determinar sus precios. Estos no son medicamentos, y los ensayos clínicos a menudo son bastante pequeños. La aprobación de Kymriah en EE UU se hizo en base a datos de 63 pacientes. Novartis afirmó haber gastado US\$1.000 millones en esta tecnología (para la que obtuvo la licencia de la Universidad de Pennsylvania), pero el Dr. Carl June, el inventor, estimó los costos de los ensayos CAR T en alrededor de US\$150.000 por paciente, lo que quiere decir que el costo del ensayo sería inferior a los US\$10 millones. La seguridad y eficacia de Luxturna, un tratamiento de US\$850,000 que se desarrolló con becas del NIH, se estableció en un programa de desarrollo clínico con un total de 41 pacientes. Conocer los costos reales de los ensayos CAR T y de terapia génica permitiría a los gobiernos cuestionar más efectivamente los precios excepcionalmente altos. En una conferencia sobre el futuro de las terapias celulares celebrada la semana pasada, los conferenciantes sugirieron que algunos de los nuevos tratamientos serían aprobados después de ensayos clínicos con tan solo 10 pacientes. Saber más sobre los costos de estos ensayos es muy importante ya que los gobiernos luchan con los precios de los tratamientos para poblaciones muy pequeñas de pacientes y para las nuevas tecnologías.

**Análisis de Bayh-Dole 35 USC 209.** La Ley Bayh-Dole de EE UU, 35 USC 209 (a), prohíbe el uso de licencias exclusivas para invenciones financiadas por el gobierno federal, a menos que se pueda demostrar que la exclusividad es "un incentivo razonable y necesario para solicitar el capital de inversión y cubrir los gastos de aplicar la invención en la vida diaria". Y cuando se permite la exclusividad, la Ley exige que "el alcance propuesto de la exclusividad no sea más que el razonablemente necesario para proporcionar el incentivo para hacer que la invención se utilice en la práctica". Saber cuáles son los costos del ensayo es necesario para que agencias como NIH y BARDA cumplan con su ley de buena fe y se aseguren de que el público esté protegido de derechos de monopolio innecesarios o demasiado amplios.

**La burocracia podría terminar con la investigación clínica**  
*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

Rule y LeGouill publicaron una carta en el BMJ, en marzo de 2019 [1], en la que dicen que a pesar de que no ha habido cambios legislativos importantes desde el 2001, la burocracia ha aumentado tanto que podría acabar con la investigación clínica. Más de 1.000 investigadores en hematología de toda Europa han firmado la carta, la mayoría de ellos llevan muchos años haciendo investigación y cuentan con equipos lo suficientemente grandes para absorber las nuevas demandas, algo que es imposible para los investigadores jóvenes.

Año tras año, la carga administrativa, el papeleo y la regulación relacionada con ensayos clínicos que tienen que soportar los equipos de investigación se multiplica exponencialmente. Los que generan estos cambios los justifican diciendo que constituye buena práctica clínica y es para proteger la seguridad del paciente y la integridad de los datos. Sin embargo, nosotros pensamos que está teniendo el efecto opuesto.

Los investigadores reciben montañas de enmiendas, muchas sin relevancia clínica; una gran cantidad de notificaciones de eventos adversos que se conocen desde hace años, sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que no son ni graves ni inesperadas, y todo esto les obliga a llenar cantidad de cuestionarios. Además, todo se gestiona de forma electrónica, a través de portales protegidos por palabras clave, y cada ensayo clínico tiene una plataforma diferente.

Los autores atribuyen este aumento de la burocracia a las CROs, que actúan como intermediarios y es la industria que ha generado muchos de estos procesos. Con mucha frecuencia los representantes de estas compañías tienen conocimientos limitados, lo que genera muchas preguntas innecesarias, que hay que responder con mucho detalle. Todos estos requisitos, que nada tienen que ver con la protección del paciente ni con buenas prácticas clínicas, se traducen en tiempo que los investigadores tienen que invertir, lo que aumenta el costo de los ensayos clínicos y de los medicamentos nuevos.

Una de las probables consecuencias, no intencionadas, de este aumento de la burocracia y del costo de los ensayos clínicos será la desaparición de la investigación académica independiente y mayores dificultades para atraer a nuevos investigadores.

Este artículo lo han firmado casi 1000 investigadores en hematología de todas partes de Europa (para ver la lista completa de los que firman vean <https://blogs-bmj-com.proxy.library.georgetown.edu/bmj/2019/02/26/simon-rule-and-steven-legouill-bureaucracy-is-strangling-clinical-research>). La mayoría han trabajado en investigación clínica durante años y tienen la suerte de trabajar con equipos de investigación que les ayudan con el este incremento de trabajo. Para los nuevos investigadores que no tiene una infraestructura que les apoyen, la investigación se ha convertido en algo que lleva tanto tiempo y un reto para que les atraiga.

Los reguladores justifican el aumento de la burocracia diciendo que es necesario para la seguridad del paciente, en cambio los firmantes opinan que tiene el efecto contrario, y afirman que la investigación que se hace hoy es menos segura que en el pasado,

porque la cantidad de información que se recibe impide que se puedan identificar las señales de alarma.

Algunas de las demandas burocráticas rozan con el absurdo y poco tienen que ver con buenas prácticas clínicas, dicen. Los participantes no entienden las formas de consentimiento informado, y después les pedimos que vuelvan a reconseñtir, a veces en múltiples ocasiones, para verificar que han sido informados del nuevo efecto adverso de un medicamento que tal vez no han recibido, o porque se van a someter a menos pruebas clínicas. A veces esto se prolonga hasta cuando ya no forman parte del estudio. Todo esto no sirve más que para confundir a los pacientes, y en ocasiones asustarlos. Sin embargo, este tipo de consecuencias no suelen reconocerse, y si alguien quiere desafiar el proceso se interpreta como si estuviera cometiendo una mala conducta profesional grave. Es una situación que según los autores, muchos investigadores no quieren seguir tolerando.

La Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas del ICH son muy importantes para la calidad y seguridad de la investigación, y hay que respetarlas. Estos principios no han cambiado, en cambio la cantidad de procesos que se utilizan para asegurar la adhesión a los mismos se ha disparado. Los autores solicitan que las autoridades reguladoras revisen todo el proceso con el objetivo de proteger al paciente y el avance clínico. Proponen que en este proceso de revisión involucren a la industria, las organizaciones que hacen investigación independiente, los patrocinadores de la investigación, los equipos clínicos que realizan los ensayos, y a los pacientes. Terminan la carta con la siguiente frase “Creemos que se necesita un nuevo marco, uno que cambie la forma en que se administra la investigación para reequilibrar el sistema, alejarnos de lo que requiere la industria que ha creado la mayor parte de esta burocracia, para volvernos a centrar en los pacientes y en aquellos cuya responsabilidad principal es cuidarlos”.

Melissa Fassbender habló con los autores del estudio, y en una nota que publica en Outsourcing titulada “Pharma’s dependence on legal departments. CRO to blame? Common sense is completely gone out of research” ilustra con ejemplos los problemas que Rule y LeGouill describen en su carta. Estos se pueden leer en el siguiente enlace (en inglés)

<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/05/01/Pharma-s-dependence-on-legal-departments-CROs-to-blame-Common-sense-is-completely-gone-out-of-research>

#### Referencia.

Rule S, LeGouill S. Bureaucracy is strangling clinical research. *BMJ* 2019;364:11097

#### Los ensayos clínicos oncológicos y su duración

*Salud y Fármacos*, 27 de julio de 2019

El 31 de diciembre pasado, Medscape publicó un comentario en el que Ariel Harsinay atribuye la lentitud de los ensayos clínicos oncológicos a cinco factores (Why are cancer clinical trials so slow? 5 things to know)

<https://www.medscape.com/viewarticle/906795>). A continuación, resumimos el artículo y reproducimos la bibliografía.

El artículo empieza citando lo que el Dr. Ley había dicho durante la reunión anual de la sociedad americana de pediatría en 2012 [1], y que ilustra como se ha ido complicando la realización de ensayos clínicos a lo largo de los años. En 1983, el protocolo de un ensayo clínico con azacitidina tenía menos de 10 páginas y el comité de ética lo aprobó en menos de una semana. Cuando en 2012, el Dr. Ley quiso hacer un estudio con la misma molécula tardó más de dos años en darle viabilidad, y en su opinión las barreras que experimentó no mejoraron la seguridad del paciente, sino que más bien eran de tipo burocrático.

Según el artículo de Medscape, las barreras burocráticas responsables del entencimiento de los ensayos clínicos y sus soluciones se pueden agrupar en cinco temas: 1. Baja participación en los ensayos clínicos; 2. La subcontratación de su implementación; 3. La regulación europea que aumenta el costo y la duración de los ensayos; 4 El costo y mal funcionamiento de los comités de ética en investigación; y 5. Al aumentar el costo de los ensayos clínicos también aumenta el costo de los medicamentos.

**Baja participación en los ensayos clínicos.** Si bien la mayoría de la población (70%) dice que estaría dispuesta a participar en ensayos clínicos y casi todos (92%) creen que benefician a los participantes o a terceros, solo el 2% de los pacientes con cáncer han participado en un estudio patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) [2-3]. El único grupo que parece no verse afectado por los problemas burocráticos que mencionamos a continuación son los niños; el 60% de los niños con cáncer han participado en un ensayo clínico [3].

Denicoff et al [4] discutió las barreras para inscribirse en un ensayo clínico, y encontró que la toxicidad de los tratamientos preocupaba a algunos pacientes y comunidades. Sin embargo, estudios posteriores [3-5] encontraron que solo el 11% de los pacientes que no quisieron participar mencionaron la toxicidad y documentaron que los otros factores sociodemográficos eran irrelevantes. En cambio, estos autores encontraron que el problema principal eran los centros de investigación y su organización (la falta de apoyo institucional, falta de personal, lentitud en el proceso de revisión y otros factores burocráticos). Por otra parte, Comis [2] dijo que el problema no era la actitud de los pacientes sino el que muchos fueran descalificados por las barreras burocráticas y de otros tipos.

**Subcontratación de los ensayos clínicos.** Los requisitos regulatorios y la cantidad de documentos involucrados en un ensayo clínico han provocado que la industria farmacéutica y los centros académicos subcontraten su implementación a organizaciones de investigación por contrato [6] o CROs. Invirtiendo en tecnología y accediendo a bases de datos e información que está fuera del alcance de otros grupos, las CROs logran acortar el tiempo que transcurre hasta que se pueden empezar a reclutar pacientes [7]. (Nota de Salud y Fármacos: Hace unos años lideramos, con SOMO, un estudio sobre el funcionamiento de las CROs a nivel internacional. Los resultados no son halagadores, ni para el mundo en general, ni en América Latina. Los resultados de esta investigación puedes leerse en inglés en este enlace <https://www.somo.nl/putting-contract-research-organisations-on-the-radar/>)

**La regulación europea incrementa dramáticamente el costo y la duración de los ensayos.** La directiva europea de ensayos clínicos de 2001, que fue adoptada en 2004, pretendía simplificar y armonizar los protocolos de ensayos clínicos en la región, pero acabó incrementando mucho sus costos y duración [8]. Se estima que para los patrocinadores no comerciales aumentó el costo administrativo en 98%, se doblaron las necesidades de personal, el precio de las pólizas de seguros aumentó en un 800%, y casi se dobló el tiempo necesario para empezar a inscribir pacientes [10]. Durante este tiempo, se redujo el número de ensayos clínicos, las becas para la implementación de ensayos, y la colaboración entre expertos de la Unión Europea [8,10]. Según Alex McMahon y cols [8], estas regulaciones se escribieron para beneficiar a la industria farmacéutica, lo que explicaría la reducción en el número de ensayos clínicos no comerciales.

Se esperaba que las nuevas directrices de 2006 solucionaran algunos de los problemas, pero no fue así. Por fin, en 2017, emitieron nuevas regulaciones que entrarán en Vigor en 2019 [11].

**Costo y uso inadecuado de los comités de ética.** Se calcula que [en EE UU] mantener un comité de ética (CEI) cuesta más de US\$800.000 al año. Sin embargo, la información existente sugiere que los CEIs son arbitrarios en la forma como protegen a los pacientes, que la mayoría de los cambios en las formas de consentimiento informado son de lenguaje y no se hacen cambios sustanciales al protocolo de investigación [12]. En una ocasión, un CEI rechazó la forma de consentimiento informado porque el tamaño de la letra no cumplía con los estándares de la industria [6].

Si bien los CEIs invierten tiempo analizando el consentimiento informado, muchos se preguntan si esas formas cada vez más largas logran que el paciente esté mejor informado. Desch y cols [13] estudiaron como los participantes leen el consentimiento informado, y documentaron que solo invertían una mediana de 53 segundos en leer un documento que requería como mínimo 10 minutos, y en el caso de formas pediátricas solo 13 segundos.

Muchos centros oncológicos han centralizado los CEIs para mitigar estos atrasos. El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ha contratado un CEI central por US\$3 millones, y solo evalúa los ensayos que se realizan en los centros que colaboran con el NCI.

**El mayor costo de los ensayos clínicos ocasiona precios más altos.** El aumento del costo de los ensayos clínicos permite que la industria suba los precios de los medicamentos, sin que estos sean más eficaces [6]. Además, según algunos autores [15], el mercado de los productos contra el cáncer es monopolístico, lo que permite que los precios sean excesivamente alto; y, como la mayoría de los tratamientos no son curativos, los pacientes tienen que consumir estos productos durante lo que les quede de vida [16].

**Solucionando estos problemas.** Además de subcontratar con las CROs, quejarse con las agencias reguladoras y otros entes burocráticos relacionados, y centralizar la revisión por el CEI, las soluciones propuestas consisten en: que los patrocinadores de ensayos establezcan redes para compartir datos a través de las instituciones y mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos [7]. La plataforma que 19 compañías farmacéuticas han creado para

los investigadores, Trans Celebrate Biopharma, ha logrado acelerar la implementación de los ensayos clínicos. Otra sugerencia es trabajar con los centros con los que ya han colaborado previamente.

El NCI también ha establecido un grupo de trabajo para mejorar la eficacia operativa y según Abrams y cols [17] ha logrado reducir la mediana de tiempo hasta empezar a reclutar en un 18,3% y en el caso de los ensayos fase III en un 45,7%.

El artículo acaba con una cita de Stensma y Kantarjian [6] “Dada la cantidad de burocracia involucrada en los ensayos clínicos, es un milagro que algunos sean exitosos. Imagínese si cada vez que Thomas Edison o uno de sus competidores tuviera una idea, se vieran obligados a esperar nueve meses y dejar que el protocolo del experimento circulara a través de numerosos comités, cada uno con ideas arbitrarias sobre cómo deben hacerse los experimentos, para que les aprobaran esa idea. No tendríamos álbumes de música, ni ventiladores eléctricos. Pero por dramáticos que sean estos cambios tecnológicos, con cambios en el estilo de vida, para los pacientes con cáncer las consecuencias son mucho más trascendentales”.

1. Ley TJ. E. Donnell Thomas lecture. Program and abstracts of the 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 8-11, 2012; Atlanta, Georgia.
2. Comis RL, Miller JD, Aldigé CR, Krebs L, Stoval E. Public attitudes toward participation in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2003;21:830-835.
3. Mannel RS, Moore K. Research: an event or an environment? *Gynecol Oncol.* 2014;134:441-442. doi:10.1016/j.ygyno.2014.08.001
4. Denicoff AM, McCaskill-Stevens W, Grubbs SS, et al. The National Cancer Institute-American Society of Clinical Oncology Cancer Trial Accrual Symposium: summary and recommendations. *J Oncol Pract.* 2013;9:267-276.
5. Wright JR, Whelan TJ, Schiff S, et al. Why cancer patients enter randomized clinical trials: exploring the factors that influence their decision. *J Clin Oncol.* 2004;22:4312-4318.
6. Steensma DP, Kantarjian HM. Impact of cancer research bureaucracy on innovation, costs, and patient care. *J Clin Oncol.* 2014;32:376-378.
7. Lamberti MJ. Clinical trials take a long time to get started. Here's how to speed it up. *Stat News.* March 28, 2018. [Source](#) Accessed August 16, 2018.
8. McMahon AD, Conway DI, MacDonald TM, McInnes GT. The unintended consequences of clinical trials regulations. *PLoS Med.* 2009;6:e1000131. [Source](#) Accessed December 19, 2018.
9. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001. *OJ L.* 2001;121:34-44. [Source](#) Accessed December 19, 2018.
10. Dehlinger-Kremer M. The new EU clinical trials regulation: the good, the bad, the ugly. *SyneractHCR.* [Source](#) Accessed August 16, 2018.
11. European Commission. Clinical trials—Directive 2001/20/EC. European Commission Policies, Information, and Services. [Source](#) Accessed August 16, 2018.
12. Ravina B, Deuel L, Siderowf A, Dorsey ER. Local institutional review board (IRB) review of a multicenter trial: local costs without local context. *Ann Neurol.* 2010;67:258-260.
13. Desch K, Li J, Kim S, et al. Analysis of informed consent document utilization in a minimal-risk genetic study. *Ann Intern Med.* 2011;155:316-322.
14. McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J. The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial

endpoints in oncology. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 1:13-18. [Source](#) Accessed December 19, 2018.

15. Siddiqui M, Rajkumar SV. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:935-943.
16. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:533-545.
17. Abrams JS, Mooney MM, Zweibel JA, et al. Implementation of timeline reforms speeds initiation of National Cancer Institute-sponsored trials. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:954-959.

### Solo el 8% de la investigación oncológica sale adelante

Marta Riesgo

*El Global*, 28 de julio de 2019

<https://www.elglobal.es/industria-farmaceutica/titular-34titular-34titular-34-g-titular-g-34titular-34-JF2160856>

Tan solo el 8% de las investigaciones que se realizan en el área de [oncología](#) logran avanzar hasta llegar al mercado. Así lo asegura el informe *Global Oncology Trends 2019*, publicado por la consultora [IQVIA](#), que desgana los riesgos que implican estas investigaciones durante las diferentes fases de desarrollo. De este modo, sólo el 49% de los ensayos en fase I logran avanzar hacia el siguiente nivel. En el caso de los fase II, solo el 36% tienen éxito. Esta fase marca un punto de inflexión, de manera que el 52% de las investigaciones de fase III siguen adelante, cifra que sube hasta el 87% en las fases de registro.

La creciente complejidad de los ensayos es una de las razones principales que explican estos porcentajes, según la consultora. Además, los [ensayos clínicos](#) en el área de [oncología](#) siguen siendo más largos que los realizados en otras áreas terapéuticas, según el estudio. La duración media de un ensayo oncológico se sitúa en 3,2 años, que contrasta con los 1,8 años del resto de áreas, una diferencia del 40%.

Por otro lado, el informe de [IQVIA](#) analiza la complejidad de estos [ensayos clínicos](#). Según sus estimaciones, ésta ha aumentado un 11% desde 2014 a 2018 y un 22% si se analiza un periodo más amplio (2010-2018). Este aumento de la complejidad se explica, aseguran, por el aumento de los criterios de elegibilidad y los endpoints.

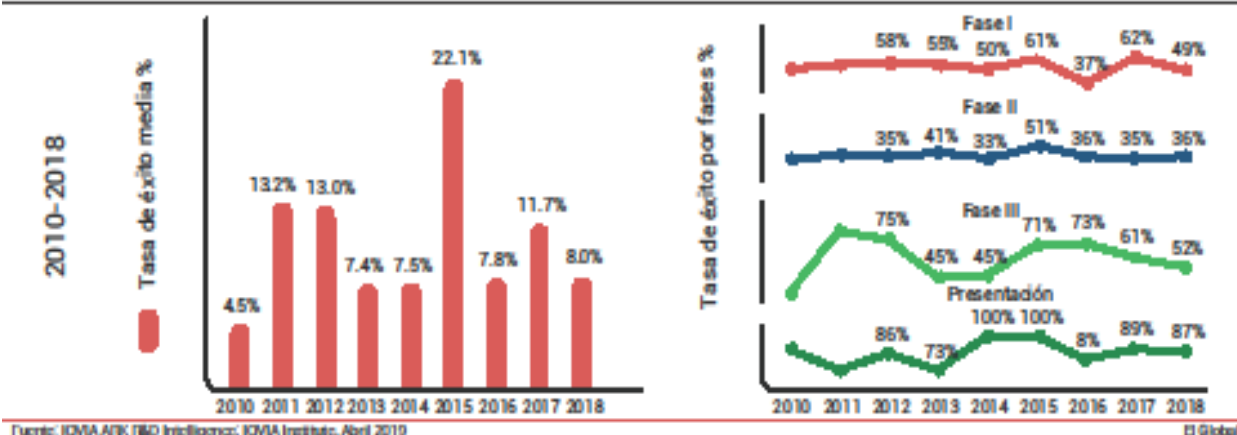
La complejidad de los [ensayos clínicos](#) en fase I ha aumentado un 5,3 por ciento desde 2017 y un 20 por ciento desde 2014, un salto espectacular que se puede atribuir a un aumento en los estudios que utilizan biomarcadores para estratificar a los pacientes susceptibles de respuesta, explica la consultora.

En cuanto a los ensayos de fase II, el nivel de complejidad ha registrado un crecimiento del 23% desde 2010. En las últimas fases de desarrollo (fase III) la complejidad registra un descenso del 16% desde 2010, en gran parte debido a una fuerte disminución de las localizaciones para realizar estos ensayos. Productividad

En cuanto a la productividad de dichos ensayos —entendida por la consultora como la tasa de éxito en relación con la complejidad y la duración del ensayo clínico— el informe apunta a una mejora del 22% desde el año 2010. No obstante, la productividad de estos ensayos, si bien ha mantenido un crecimiento medio anual del 2% desde 2010, está por debajo de la registrada en otras áreas.

Entrando en el análisis de las distintas fases, entre los años 2010 y 2018 se registró una disminución del 16 por ciento en la productividad en los ensayos de Fase I. Este descenso se atribuye, según [IQVIA](#), a un aumento significativo de la complejidad en esta etapa de desarrollo. La productividad registrada en los ensayos de [oncología](#) de fase II aumentó un 16 por ciento desde 2010 hasta 2018 y la de los ensayos en la fase III también se incrementó, aunque de forma moderada.

## Tasa de éxito de transición entre fases de desarrollo en oncología



## Los oncólogos expresan sus prioridades en la reunión anual: RWD, competencia y diferenciación

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

Bethe Snyder Builik escribió en FiercePharma sobre las conversaciones de pasillo que tuvieron los oncólogos que participaron en la reunión anual de la ASCO, algo que debería de ser de gran interés para la industria.

Los médicos quieren datos del mundo real (RWD), y quieren recibirlos de varias fuentes y en forma consolidada, para que sean fáciles de analizar. Por ejemplo, quieren acceder a los datos de otros hospitales y sistemas de salud para obtener información, entre otras cosas, sobre las prescripciones fuera de etiqueta o de indicación, por si eso les ayuda a mejorar los tratamientos que ofrecen a sus pacientes.

La industria farmacéutica también puede usar RWD para obtener permisos de comercialización para nuevas indicaciones, como logró recientemente Pfizer con Ibrance. (Nota de Salud y Fármacos: La FDA ha aprobado el uso de Ibrance en el cáncer de mama masculino únicamente en base a RWE).

La otra dificultad de los médicos es comparar múltiples fármacos de una misma clase. En este momento se están investigando más de 1.000 terapias CAR-T o terapias celulares, y de esas la mitad giran en torno a DC-19. Por lo que, si no se pueden observar claras diferencias en el desempeño clínico de las diferentes terapias, las empresas tendrán que competir, no por el producto, sino en base al paquete de servicios que ofrecen a los prescriptores.

En general, las discusiones en la ASCO han pasado de centrarse en cómo funciona la quimioterapia, a tratar de dilucidar como se puede saber qué medicamento funcionará mejor en qué pacientes.

### Fuente:

Bethe Snyder Builik. ASCO's hot marketing topics: real world data, competition and differentiation, analyst says. FiercePharma, 4 de junio de 2019

## Usos de RWE

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

Maggie Lynch publicó una entrevista en Outsourcing con Dan Riskin, fundador de Verantos, una CRO que utiliza RWE. A continuación, resumimos algunos de los puntos que nos han parecido más importantes.

Riskin empieza diciendo que se entiende que RWE se apoya en datos que describen algo que ocurre en el mundo real. Distingue dos tipos de RWE, el RWE tradicional y el RWE avanzado.

El RWE tradicional se utiliza para buscar patrones de comportamiento, y en el campo de la investigación biomédica puede utilizarse para definir estrategias de reclutamiento, diseñar ensayos clínicos o estrategias de marketing. Por ejemplo, nos puede ayudar a entender el número de pacientes que hay que inscribir en el ensayo clínico, el número de centros de investigación que hay que invitar a participar y algunas

características o patrones de comportamiento que habrá que tener en cuenta.

En el caso de la RWE tradicional, la precisión de la información no es un problema. Si hay que aleatorizar, los sesgos afectarán a ambos grupos.

En cambio, con la RWE avanzada, lo que se está tratando de demostrar es que una intervención o un medicamento funciona mejor que otro, se utiliza para hacer afirmaciones clínicas, que es algo muy diferente y requiere mucha precisión. La RWE intenta documentar como las cosas funcionan en el mundo real, no está inscribiendo a los sujetos en un protocolo, ni los está monitoreando, ni está diciéndoles que tienen que comportarse de cierta manera, solo está proveyendo algo. Es la mejor forma de entender lo que sucederá en el mundo real con otros pacientes.

La RWE avanzada puede utilizarse para obtener permisos regulatorios, por ejemplo, para ampliar las indicaciones de un medicamento, por ejemplo, el caso reciente de Ibrance para el cáncer de mama en los hombres; o se puede usar como grupo control en un ensayo clínico para enfermedades raras. En este caso la precisión de la información es extremadamente importante, y ese es el problema más importante para avanzar. A medida que nos adentramos en la calidad de los datos, vemos que muchas bases de datos están incompletas, a veces faltan más de la mitad de los datos. Por ejemplo, si quiere ver el diagnóstico de un paciente que ha estado tomando cierto medicamento, es muy frecuente que las facturas no indiquen el diagnóstico. La información de las historias clínicas electrónicas también incluye muchos errores, y la mitad de los diagnósticos no aparecen.

Para poder avanzar en el uso de RWE para hacer afirmaciones clínicas, y para que se pueda utilizar en acciones regulatorias, hay que mejorar la calidad de la información, el uso de la tecnología y se requiere más experiencia. Por ejemplo, el 80% de la información que se incluye en las historias clínicas no está estructurada. Se podría usar tecnología de inteligencia artificial para ayudar en el análisis de esas narrativas, pero no es fácil, porque los médicos a veces utilizan hipótesis diagnósticas, o acrónimos que pueden significar cosas diferentes. También se requiere más experiencia porque eventualmente tendremos que utilizar protocolos para hacer los estudios con RWE avanzada, y en esto se ha avanzado muy poco.

### Fuente:

Maggie Lynch. Finding clinical assertions in the world of real-world evidence. Outsourcing, 15 de mayo de 2019.

## Validez de RWE para tomar decisiones regulatorias

*Salud y Fármacos*, 28 de julio de 2019

La FDA ha iniciado un estudio para determinar la validez científica de la RWE y si se puede utilizar en la toma de decisiones regulatorias.

A través de un proceso competitivo, la FDA otorgó el proyecto a Brigham and Women's Hospital de la Universidad de Harvard. El proyecto, RCT Duplicate, fue diseñado para replicar los resultados de 30 ensayos clínicos aleatorizados utilizando RWE, y para ayudar a la FDA a decidir cómo se pueden utilizar los

datos de RWE en las decisiones regulatorias. En este momento, investigadores de la FDA y de Brigham and Women's Hospital están estimando los resultados de siete ensayos clínicos en curso, utilizando RWE.

Todos los análisis estadísticos de RCT Duplicate los hará la Aetion Evidence Platform; y la FDA tendrá acceso a todos los componentes del estudio, procesos y resultados. Aetion también capacitará a funcionarios de la FDA para que puedan hacer sus propios análisis. Los resultados finales no estarán disponibles hasta 2020, pero es posible que tengamos algún resultado preliminar durante este año.

**Fuente:**

Maggie Lynch. FDA's Project uses RWE to estimate trial results. Outsourcing, 15 de abril de 2019.

**Alianza entre Sanofi y Google para usar IA en la salud**

*El Tiempo*, 18 de junio de 2019

<https://www.eltiempo.com/tecnosfera/novedades-tecnologia/usos-de-inteligencia-artificial-en-la-salud-alianza-entre-google-y-sanofi-377238>

La farmacéutica Sanofi anunció una colaboración comercial con el gigante tecnológico Google para utilizar avances de inteligencia artificial en varios desarrollos en el área de la salud.

Según las compañías, Google aportará su capacidad en inteligencia artificial y computación en la nube con el objetivo de acelerar el descubrimiento de nuevos medicamentos, mejorar los conocimientos sobre qué tratamientos funcionan para los pacientes y aumentar la eficiencia en las operaciones de la empresa.

Aunque las empresas no proporcionaron detalles económicos sobre la alianza, se trata de la muestra más reciente de una colaboración cada vez más frecuente mayor entre el sector de la tecnología y el sector médico.

Compañías farmacéuticas como Sanofi se están asociando con especialistas en inteligencia artificial, contratando a expertos en datos e incluso comprando a empresas de tecnología para aumentar la rapidez y eficiencia a medida que aumentan los costes. La nueva sociedad permitirá a Sanofi desarrollar un enfoque de tratamientos más personalizados, dijo la compañía. El fabricante de medicamentos y Google también quieren aplicar inteligencia artificial para pronosticar ventas y mejorar las actividades de marketing y suministros.

**La evolución de la I+D patrocinada por la industria**

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

El director de investigación patrocinada en Tufts University, Ken Getz, hizo una presentación sobre la situación de la industria farmacéutica a principios de abril. En esta nota resumimos los puntos que nos parecen más importantes y que ha destacado Maggie Lynch en Outsourcing el 29 de abril.

El año 2018 se aprobó un número muy alto de moléculas. El 75% se aprobaron por la vía acelerada, el 50% correspondían a enfermedades raras, y el 25% requería biomarcadores y material

genético. Según Getz, estas cifras indican los avances en inmunoterapia, y las terapias celulares y genéticas, y muestran que la industria se va decantando hacia la medicina de precisión.

El 70% de los productos aprobados habían sido elaborados por industrias pequeñas, y para el 60% de esas compañías era la primera que presentaban una solicitud de comercialización.

Entre 1980 y el 2000, la mayor parte de la investigación la realizaban grandes expertos, los líderes, y el 70% se hacía en centros académicos. Ahora, la prioridad de la industria es seguir haciendo buena ciencia, pero que se pueda ejecutar más fácilmente.

Getz dijo: queremos obtener información que se pueda aplicar de inmediato, y queremos utilizar diseños flexibles que podamos ir adaptando según sea necesario. En realidad, queremos que nos pre-autoricen para poder ir adaptando nuestras actividades sobre la marcha. También queremos incluir a los pacientes. Queremos que ellos puedan aportar datos directamente, como y desde donde le sea más fácil.

Al final, habrá una convergencia entre los servicios clínicos y la investigación. Cada vez que una persona utilice un producto comercializado es una oportunidad para aprender. Estos cambios significan que ya no será necesario hacer grandes inversiones en infraestructura, aunque sí en tecnología y analítica.

El presupuesto de I+D ha ido creciendo un 5% anualmente, y es de casi US\$160.000 millones, pero una gran proporción de ese presupuesto es para contratar servicios. La industria farmacéutica es quizás la que más servicios subcontrata, y según Getz esto también se debe a la proliferación de las empresas biofarmacéuticas. Dice que se espera que en 2010 unas 4.100 compañías hagan I+D. en el 2020

Getz reconoció que a pesar de que se invierte más en I+D, de que hay más acceso a información y se utiliza más la analítica, no están saliendo medicamentos al mercado más rápidamente que a mediados de los 90s. Dice que la tasa de fracasos es muy elevada y por eso aumentan los costos de la I+D.

**Fuente:**

Maggie Lynch. Scaling down: clinical research shifts its focus. Outsourcing, 29 de abril de 2019.

**La industria tendrá acceso a información de salud, con la venia de los pacientes**

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

La compañía Humanity Co permitirá que tanto la industria farmacéutica como los pacientes tengan acceso 80% de sus datos de salud, y utilicen tecnología para que consintamos y puedan compartir toda o parte de la información con terceros, primordialmente las industrias farmacéuticas.

Con este fin, Humanity Co ha comprado a otra empresa (Betterpath) que ha desarrollado la tecnología para captar los datos de salud y la ha utilizado en 2.000 pacientes durante cinco años. Al parecer, esta tecnología más allá de la historia clínica electrónica y permite acceder al 80% de la información del

paciente incluyendo la que está disponible en papel o en forma poco estructurada. Humanity Co desarrollará tecnología para permitir que los pacientes puedan dar el consentimiento y se pueda compartir esta información con terceros.

Todo esto hará que los pacientes puedan utilizar el App Humanity.co#My31 para acceder a todos sus datos de salud, no solo a la historia clínica electrónica, y los puedan compartir con sus proveedores de servicios de salud. La industria, por su parte, podrá utilizar esta información para acelerar el reclutamiento en los ensayos clínicos.

Para lograr su objetivo, Humanity Co, está consultando a los gestores de historias clínicas electrónicas y a CROs, para ver cómo se pueden acercar a los pacientes, y establecer una relación que les permita obtener su consentimiento. Va a ser un consentimiento dinámico, que los pacientes pueden cambiar en cualquier momento. Es decir que pretenden establecer una relación sostenida a lo largo del tiempo.

Humanity Co, es parte de un grupo de empresas de tecnología que trabaja por una gestión justa de la información.

Según el director ejecutivo de Humanity Co, la novedad que ellos ofrecen es que, a diferencia de otras empresas de tecnología que fuerza al usuario a consentir, los pacientes podrán optar por No consentir. Es decir, el paciente es el que decide que datos compartir, Humanity Co actúa como intermediario y muestra a la industria como puede utilizar los datos de cada paciente. Es decir, Humanity Co solo permite el acceso a la información que el paciente ha decidido que está dispuesto a compartir, y ese consentimiento puede ser modificado en cualquier momento.

**Fuente:**

Melissa Fassbender. Taking a better path: fair trade data “is better data... there is no question about it” Outsourcing, 2 de mayo de 2019

**Confirman la factibilidad de los ensayos clínicos virtuales**

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

Transparency Life Sciences (TLS) acaba de concluir un ensayo clínico virtual (VISITOR), para comprobar si los pacientes estarían dispuestos a compartir información de calidad, que se pueda utilizar en investigación clínica, a través de medios electrónicos.

Al parecer VISITOR ha sido un éxito. Los participantes sugieren adecuadamente las instrucciones y manifiestan estar muy satisfechos con la experiencia. Los pacientes consintieron a participar en el estudio por videoconferencia e introdujeron la información a través de la página web de Transparency Life Sciences, desde cualquier tecnología electrónica, incluyendo el teléfono móvil.

Es el primer ensayo clínico que ha utilizado únicamente tecnología electrónica y programas de gestión de datos; y que ha logrado integrar las citas para las consultas, los exámenes médicos, el consentimiento informado por vía remota, y la telemedicina para recopilar información sobre seguridad y eficacia.

Como se trataba de un estudio de factibilidad, los pacientes eran personas sanas. La eficacia se evaluó durante las consultas virtuales, y a través de los datos que se iban recogiendo. Uno de los aspectos más importantes era captar la satisfacción del paciente con la experiencia y determinar su nivel de confianza en la tecnología.

Con estos resultados TLS dice estar dispuesto a recopilar información de cualquier parte del mundo, integrando información recopilada a través de cualquier tipo de tecnología electrónica, incluyendo los “wearables” (equipos que llevan las personas y que van recogiendo la información sobre signos vitales, hábitos, y datos de salud).

**Fuente:**

Maggie Lynch. All-digital clinical trial demonstrates the feasibility of siteless studies. Outsourcing, 17 de abril de 2019.

**BMS y Pfizer apuestan por RWD**

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

Pfizer ha establecido un acuerdo con Concerto Health AI para avanzar la oncología de precisión utilizando datos del mundo real (RWD).

Concerto Health AI gestiona la base de datos CancerLinQ, que acumula información de todas las prácticas clínicas de los miembros de la American Society of Clinical Oncology que quieran participar. Se considera que es una de las bases de datos RWD más completas.

Concerto también tiene una plataforma eurekaHealth, que permitirá que las compañías diseñen y generen brazos control sintéticos y estudios prospectivos con RWD tanto pre como post comercialización.

Pfizer espera que este acuerdo le permita obtener más rápidamente información para mejorar sus tratamientos oncológicos de precisión, tanto los que están en investigación como los comercializados, especialmente los tratamientos para tumores sólidos y los cánceres hematológicos.

BMS también ha establecido un acuerdo con Concerto Health AI para potenciar sus opciones de medicina de precisión a través de RWD y lanzar un modelo de desarrollo clínico centrado en RWE.

**Fuente:**

Maggie Lynch. Pfizer partnership uses RWD to advance precision oncology. Outsourcing, 11 de abril de 2019.

**Representatividad de los descubrimientos genéticos**

*Salud y Fármacos*, 29 de julio de 2019

Últimamente se habla mucho de medicina de precisión y terapias génicas, pero hasta ahora se ha hablado muy poco del origen de lo que sabemos sobre enfermedades genéticas. Un estudio reciente ha demostrado que la mayor parte de la información la ha recopilado un número muy reducido de investigadores en unos pocos países. En realidad, el 72% de los participantes en estos estudios provienen de tres países: el Reino Unido (40%),



EE UU (19%) e Islandia (12%, mientras que su población total es de alrededor de 300.000 habitantes). Esto contrasta con la distribución global de la población: el 76% de la población reside en Asia o África.

Es importante tener en cuenta esta información en la medida en que los datos genéticos se utilicen para desarrollar nuevos

medicamentos. Los autores del estudio, sociólogos de la universidad de Oxford, recomiendan que se haga un esfuerzo por diversificar el origen étnico, geográfico, medioambiental, temporal y demográfico de la base de datos; y por analizar como esta falta de diversidad puede afectar los resultados de la investigación.

**Cuadro: Origen étnico de los genomas incluidos en la base de datos de estudios de asociación de genoma (GWAS) 2007-2017**

	Europeos	Asiáticos	Africanos	Hispanos/Latino Americanos	Otros/raza mixta	Afroamericanos Afrocaribeños
2007	95,47	2,14	0,01	0,72	1,18	0,49
2008	95,29	2,95	0	0	1,22	0,54
2009	88,17	7,10	0,26	0,22	3,36	0,88
2010	86,85	9,89	0,27	0,06	2,44	0,49
2011	78,23	15,82	0,16	0,4	1,71	3,68
2012	71,98	19,47	0,31	0,88	2,87	4,48
2013	82,20	11,69	0,39	0,79	0,62	4,32
2014	76,61	18,62	0,25	1,15	0,98	2,4
2015	87,81	9,43	0,28	0,77	0,53	1,18
2016	90,79	4,65	0,17	1,47	1,10	1,83
2017	87,96	6,33	0,57	1,2	0,67	2,13

Mills M & Rahal C. A scientometric review of genome-wide association studies. Communications Biology 2019; 2(9)

**Fuente:**

Melissa Fassbender. Calls for diversity:72% of genetic discoveries have taken place in three countries. Outsourcing, 15 de enero de 2019.