

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 24, número 3, agosto 2021



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
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.
María Cristina Latorre
Amdrea Carolina Reyes Rojas

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
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
Duilio Fuentes, 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@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999 079

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(3)

Sobre los ensayos clínicos con productos Covid-19

Seguir utilizando placebo como control de los ensayos de la vacuna COVID-19 no protege adecuadamente el bienestar de los participantes Bridget Haire	1
Ensayos de vacunas Covid-19 de segunda generación: una nueva revisión del debate sobre el uso de placebo en los ensayos clínicos que se realizan en países en desarrollo Peter Lurie	6
Probar las vacunas durante la epidemia de Covid: cambios de contexto Richard A Cash	11
'No' a los ensayos clínicos de vacunas controlados con placebo Aasim Ahmad, Murtaza F Dhrolia	13
Ensayos relacionados con Covid-19 controlados con placebo: una oportunidad perdida para establecer una guía internacional Urban Wiesing, Hans-Jörg Ehni	16
Un nuevo estudio sugiere que las vacunas COVID-19 se podrían aprobar en función del nivel de anticuerpos inducido, antes de finalizar los ensayos de fase 3 Madeleine Hoecklin	20
Detección de efectos significativos de los antivirales contra COVID-19 en ensayos controlados aleatorios con tamaños de muestra razonables: un estudio de modelación Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, et al.	22
Se cuestionan los ensayos con las plataformas Covid COVID - La velocidad con que se realizan estos ensayos es útil en una pandemia, pero también puede socavar el principio clave de los ECA Crystal Phend	23
Demasiado bueno para ser verdad Salud y Fármacos,	24
Vasily Vlassov: La Sputnik V y la carrera rusa por tener una vacuna contra la COVID-19 The BMJ, 6 de mayo de 2021	25
La mayoría de los ensayos clínicos sobre el COVID-19 no tienen en cuenta las diferencias entre hombres y mujeres Infobae, 14 de Julio de 2021	27
Argentina: Coronavirus: el dilema de los voluntarios que participaron en ensayos clínicos Telam, 13 de junio de 2021	28
Cómo serán los ensayos clínicos para combinar vacunas en la Ciudad de Buenos Aires Perfil, 2 de Julio de 2021	30
Brasil autoriza los ensayos clínicos de la vacuna Butanvac contra el coronavirus Agencia Anadolu, 8 de Julio de 2021	31
Las autoridades de salud de Pakistán se niegan a permitir ensayos con vacunas COVID-19 controlados con placebo por 'motivos éticos' Geo TV, 26 de junio de 2021	31

Globalización y Ensayos Clínicos

Ensayos clínicos con medicamentos en Brasil: un análisis de sus principales características Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Rafael Santos Santana, Cecília Menezes Farinasso et al.	32
El reto de la investigación clínica en México Maribel Ramírez Coronel	33

Ensayos Clínicos y Ética	
Evaluación de ensayos con medicamentos en países de ingresos altos, medianos y bajos, y disponibilidad comercial de medicamentos recientemente aprobados en esos mismos Miller JE et al	34
Según una encuesta holandesa, los investigadores comprometen los resultados de sus estudios con frecuencia Salud y Fármacos	35
Investigación clínica en entornos con recursos limitados CIOMS, junio de 2021	35
Conflictos de interés en ensayos clínicos presentados en congresos médicos brasileños Milton Luiz Nascimento	36
Cuarto investigador acusado de falsificar ensayos clínicos sobre asma Teller SE	37
Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados	
Registro europeo de ensayos clínicos: muy pocos resultados registrados Rev Prescrire 2020; 40 (440): 466	38
Diretrizes para notificar los protocolos de ensayos y los ensayos que se han completado con modificaciones debido a la pandemia COVID-19 y otras circunstancias atenuantes. La Declaración CONSERVE 2021 Orkin A M et al for the CONSERVE Group	39
La OMS y la Coalición Internacional de Agencias Reguladoras solicitan que la industria publique los informes de ensayos clínicos Salud y Fármacos	40
La mayoría de los ensayos oncológicos no informan los resultados oportunamente. Sin embargo, la situación ha ido mejorando constantemente desde la aprobación de la FDAAA Mike Bassett	41
Es hora de mejorar la notificación de daños en los ensayos controlados aleatorios Daniela R. Junqueira DR, Phillips R Zorzela et al.	42
Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes	
La FDA dice que hay que incluir a más pacientes con cáncer terminal en los ensayos Mike Bassett	43
Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés	
Ensayos clínicos: las variables primarias de resultado se modifican con frecuencia Rev Prescrire, 2020; 40 (441): 546	44
La locura de las CROs continúa mientras un grupo de compradores respaldado por Goldman Sachs desembolsa US\$8.500 millones por Parexel Kyle Blankenship	44
Avances en ensayos descentralizados en oncología. Se puede aprender de las bases de datos de ensayos COVID-19 FDA, 12 de abril de 2021	45
Riesgos y responsabilidades relacionadas con la aparición de ensayos clínicos descentralizados Nicole Callahan	47
Los ensayos clínicos que utilizan modelos computacionales están en camino The Economist, 3 de julio de 2021	48

Sobre los ensayos clínicos con productos Covid-19

Seguir utilizando placebo como control de los ensayos de la vacuna COVID-19 no protege adecuadamente el bienestar de los participantes

(The continued use of placebo arms in COVID-19 vaccine trials does not adequately protect the well-being of participants)

Bridget Haire

Indian Journal of Medical Ethics, 20 de marzo de 2021.

<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.020>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: Vacunas contra Covid-19, ética, placebo, equipoise, OMS, equiponderación, CIOMS, Helsinki, doble estándar, confianza en la ciencia, confianza en la investigación, derechos de los participantes en ensayos clínicos

Resumen

Las vacunas contra el Covid-19 son una herramienta clave para controlar la pandemia. Aunque se han desarrollado vacunas seguras y eficaces, se espera que siga investigando durante muchos años para determinar la estrategia óptima de aplicación de las vacunas existentes en entornos específicos, y para desarrollar vacunas de segunda generación que ofrezcan ventajas en términos de eficacia o facilidad de aplicación. En este contexto, algunos comentaristas sostienen que los nuevos ensayos de vacunas contra el Covid deberían poder controlarse con placebo, y que los estudios existentes deberían poder mantener el enmascaramiento de los participantes para recabar información de gran calidad y libre de sesgos.

Este artículo, a partir del análisis de las guías internacionales de ética en investigación, argumenta en contra de los controles con placebo, teniendo en cuenta la existencia de intervenciones de eficacia probada, y en contra del enmascaramiento prolongado una vez se han alcanzado los objetivos de seguridad y eficacia. Más bien, aboga por el diseño de estudios que permitan la comparación directa entre las vacunas aprobadas y las experimentales, lo que facilita tanto la recolección de datos como el acceso a las vacunas.

En el momento de escribir estas líneas, ha transcurrido poco más de un año desde que se descubrió el nuevo coronavirus que se transmite entre las personas y que ocasiona un abanico de patologías que van desde la infección asintomática hasta la enfermedad grave y la muerte. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recibido informes de casi 2,5 millones de muertes [1], y la pandemia mundial ha provocado una gran crisis en todo el mundo, se han tenido que cerrar fronteras, se ha obligado a la gente a quedarse en casa y se han impuesto cuarentenas en una escala nunca vista. A lo largo de este periodo se ha reconocido que el desarrollo de una vacuna segura y eficaz es la única forma de empezar a restablecer la normalidad. El despliegue rápido y la cobertura de toda la población mundial es la forma más eficaz de, no sólo reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el Covid-19, sino también de prevenir el desarrollo de nuevas variantes del SARS-CoV-2 que podrían ser más contagiosas (como ya ha ocurrido con las nuevas cepas que se detectaron por primera vez en el Reino Unido y Sudáfrica) [2], y/o más patogénicas. Menos virus en circulación equivale a menos oportunidades de mutación [3].

El desarrollo de vacunas ha avanzado a una velocidad sin precedentes [4]. Actualmente, la FDA ha aprobado cuatro vacunas para uso en emergencia [5], y se han publicado datos revisados por pares sobre tres de ellas [6, 7, 8]. Otras seis vacunas cuentan con aprobación condicional y hay 20 candidatos a vacuna que se están testando en ensayos de eficacia a gran tamaño, y más de 100 en otras fases menos avanzadas de desarrollo [5]. Por lo tanto, hay muchos planes para estudiar vacunas, y una gran cantidad de candidatas a vacunas en desarrollo, algunas de las cuales entrarán pronto a la fase de ensayos clínicos.

El nacionalismo de las vacunas

En este momento, la distribución de vacunas es muy desigual. El programa COVAX de la OMS pretendía garantizar la equidad de acceso a nivel mundial, al menos en referencia al tamaño de la población, pero el nacionalismo de las vacunas ha llevado a que algunos países de ingresos altos entablaran contratos individuales con los fabricantes de vacunas, lo que les permite almacenar vacunas para sus ciudadanos [9]. No es de extrañar que esto haya resultado en un acceso desigual [10].

Como explican Fontanet et al, esta desigualdad impulsará la evolución del virus, ya que una reducción drástica de la infección sólo en los países de altos ingresos mientras las infecciones persisten en los países de bajos ingresos provocará la aparición de nuevas variantes que pueden no ser sensibles a las vacunas [3]. Una de las formas de abordar esta cuestión es desplegar una mayor cobertura de vacunas en las poblaciones de alta incidencia y llevar a cabo estudios que comparen la eficacia de las vacunas de eficacia comprobada y estudios que comparen vacunas comprobadas con las nuevas candidatas a vacunas.

Además del riesgo de evolución viral que puede producirse en entornos con altas tasas de infección y acceso deficiente a las vacunas, existe el riesgo de que los países con acceso limitado sean considerados conejillos de indias por los países ricos. Al igual que ocurrió con los ensayos sobre la transmisión perinatal del VIH, se podrían esgrimir argumentos para probar las nuevas vacunas contra Covid-19 frente al placebo, aduciendo que como las poblaciones no tendrían acceso a vacunas de eficacia comprobada, no se les estaría negando nada al participar en un ensayo controlado con placebo. Más adelante abordaré este argumento sobre el "doble estándar".

¿Qué preguntas de investigación sobre las vacunas contra el Covid-19 persisten y cómo se deben abordar?

Mientras se va ampliando la distribución de las vacunas contra el Covid en algunos entornos y siguen siendo experimentales y/o inaccesibles en otros, van surgiendo preguntas importantes casi a diario. Entre ellas está la cuestión de si algunas de las vacunas son eficaces contra las variantes emergentes (la eficacia de

AstraZeneca cae por debajo del 50% contra algunas variantes [11], el problema de que la eficacia se reduce significativamente en las personas con VIH (la eficacia de Novavax cayó del 60% al 49% cuando se incluyeron personas seropositivas en el análisis) [12] y la preocupación por las muertes de personas mayores que habían sido vacunadas (Pfizer, que ahora ha demostrado que las muertes no estaban relacionadas con la vacuna) [13, 14].

Estas cuestiones emergentes, junto con importantes preocupaciones logísticas, como el número de dosis necesarias para lograr eficacia y las consideraciones relativas a la cadena de frío, son ejemplos de las principales preguntas de investigación que se deben responderse: ¿Qué vacuna es la mejor en una población o entorno determinado? ¿Cómo se comparan las vacunas actuales entre sí y las nuevas alternativas en los estudios de eficacia de fase 3? ¿Cómo se comparan las vacunas en términos de la duración de la protección? ¿Cómo se comparan en su capacidad para evitar el contagio? ¿Hay efectos secundarios poco frecuentes, pero clínicamente significativos que podrían aparecer después de su comercialización?

Un documento reciente del Grupo de Expertos ad hoc de la OMS sobre las próximas etapas en la evaluación de la vacuna contra el Covid-19 (en adelante "Grupo de Expertos ad hoc de la OMS") ha examinado: (i) la variedad de preguntas de investigación que se han quedado pendientes con respecto a las vacunas contra el Covid-19 hace que, a pesar de que hay vacunas de eficacia probada, siga siendo importante hacer ensayos controlados con placebo. Además, examinaron si: (ii) es razonable continuar con el enmascaramiento de los participantes después de que el ensayo haya alcanzado los criterios de valoración de eficacia, a fin de seguir recopilando datos enmascarados y libres de sesgos.

En cuanto a los ensayos controlados con placebo, el grupo examino si la realización de ensayos muy grandes, pero relativamente cortos en los que se prueba la vacuna activa frente al placebo es la mejor manera de obtener datos fiables de seguridad a lo largo del tiempo, detectar cualquier problema de seguridad poco frecuente pero grave, y evitar que los eventos adversos sean atribuidos erróneamente a la vacuna. Con respecto a mantener enmascarados a los participantes en los ensayos de fase 3 durante el período de seguimiento tras haber obtenido los resultados de eficacia, argumentaron que esto facilitaría la obtención de datos imparciales sobre la duración del efecto de la vacuna [15].

En este artículo argumentaré en contra de estos planteamientos y propondré que existen sólidos argumentos éticos, tanto en el ámbito de la salud pública como en el individual, que apoyan un modelo de investigación centrado en el participante, y que el uso de placebo como control y retrasar el acceso de los participantes a intervenciones de eficacia comprobada son contrarios a la distribución equitativa de los beneficios y las cargas de la investigación [16].

Ensayos clínicos de eficacia de fase 3 controlados con placebo

El uso de placebo en los grupos control no suele suscitar controversia cuando no hay una intervención de eficacia comprobada para comparar la intervención experimental [16], por lo que la actual generación de vacunas Covid se compararon con placebo. Una de las razones por las que los placebos son aceptables cuando no hay una intervención eficaz demostrada es

el principio de "equiponderación (*equipoise*)", que significa que entre la comunidad de expertos hay una incertidumbre auténtica sobre si una intervención es mejor que otra o, en el caso de un ensayo controlado con placebo, si la intervención experimental es mejor que el placebo [17]. Este concepto ha sido criticado [18, 19, 20], pero en 2006 Halpern hizo una reformulación útil al sustituir el consenso de la "comunidad de expertos" por un estándar más claro basado en la evidencia:

Existe equiponderación cuando los estudios bien diseñados aún no han respondido a la pregunta de cuál de las dos intervenciones es preferible para una población particular de pacientes [21].

Las normas sobre el uso de placebos tienen como objetivo garantizar que los participantes en los estudios no se vean privados injustificadamente del acceso a intervenciones de eficacia demostrada. Además del principio de equiponderación, el principio de beneficencia respalda ese criterio: los investigadores y patrocinadores deben salvaguardar la salud de los participantes cuando esté en sus manos hacerlo [16]. Este principio se aborda en las guías internacionales de ética en la investigación que elaboró el Consejo de Organizaciones de Ciencias Médicas (CIOMS) [16] y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [22]. La razón es que existe la obligación de proteger la salud y el bienestar de los participantes en un ensayo clínico y de garantizar que los riesgos que estos asumen al participar en el ensayo se equilibren con los beneficios [16].

Historia de los ensayos perinatales del VIH

Seguir utilizando placebo cuando hay una intervención eficaz, aunque se viole el principio de equiponderación y se incumplan las obligaciones de beneficencia no es una idea nueva. A finales de la década de 1990, el uso de controles con placebo pese a la existencia de intervenciones de eficacia demostrada provocó una importante controversia bioética [23]. En los países de bajos ingresos, los investigadores utilizaron placebo en los grupos control de ensayos para probar las intervenciones destinadas a prevenir la transmisión vertical del VIH, a pesar de que en 1994 se había publicado una intervención eficaz para este fin [24]. Se produjo entonces un intenso y polarizado debate: algunos sostenían que los controles con placebo eran éticos porque la intervención probada era demasiado compleja y costosa para los contextos de bajos ingresos [25], mientras que otros argumentaban que se trataba de un doble estándar, y que los participantes en la investigación en países de bajos ingresos debían tener aseguradas las mismas protecciones y beneficios que los de los países de altos ingresos [26].

Posiciones adoptadas en las guías internacionales de ética

El debate ético sobre el uso de ensayos controlados con placebo cuando ya existe una intervención eficaz demostrada pero que no es fácilmente accesible no se ha resuelto del todo [27]. Las revisiones posteriores de la Declaración de Helsinki y de CIOMS adoptan una línea intermedia al respecto: en general, aconsejan que se utilice la intervención eficaz establecida, cuando exista, pero aceptan algunas excepciones [28, 29]. CIOMS afirma:

Resumiendo, cuando existe una intervención eficaz comprobada, sólo puede ser negada o sustituida por una intervención inferior si existen razones científicas de peso

para hacerlo; si los riesgos de negar la intervención comprobada o sustituirla por una inferior no causarán más que un leve aumento del riesgo mínimo para los participantes, y si se minimizan los riesgos para estos [16].

Del mismo modo, la Declaración de Helsinki permite el uso de un placebo o la no intervención sólo en las siguientes circunstancias:

Cuando por razones metodológicas convincentes y científicamente sólidas sea necesario el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor comprobada, si se necesita usar placebo o la no intervención para determinar la eficacia o la seguridad de una intervención, y si los pacientes que reciban cualquier intervención menos eficaz que la mejor comprobada, el placebo o la no intervención, no estarán sujetos a riesgos adicionales de sufrir daños graves o irreversibles por no recibir la intervención que ha demostrado ser mejor.

Hay que tener mucho cuidado para evitar que se abuse de esta opción [22].

Como se puede observar, para justificar la excepción, ambas guías requieren una justificación científica convincente y un riesgo mínimo para los participantes. (Hay que tener en cuenta que el “mejor estándar comprobado” que exige la Declaración de Helsinki es más estricto que la “intervención eficaz establecida” que exige CIOMS, pero discutir este matiz está fuera del alcance del presente documento). A continuación, analizaré si el uso de placebo en los ensayos de la vacuna contra el Covid-19 se adhiere a los estándares que establecen estas guías para justificar las excepciones.

¿Existe una justificación convincente para seguir usando placebos?

En medio de una emergencia global de salud pública, la investigación sobre la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el Covid-19 tiene un valor social irrefutable; pero ¿hay razones científicas convincentes que apoyen los ensayos en curso controlados con placebo? Como se ha señalado anteriormente, entre las preguntas científicas básicas que se plantean en la actualidad están las de establecer qué vacuna es mejor en determinadas poblaciones y/o entornos concretos y si las ventajas de tener unos requisitos menos estrictos para la cadena de frío pueden hacer que una vacuna con un nivel de eficacia inferior pueda, en la práctica, tener mayor nivel de efectividad al ser más fácil de distribuir. ¿Qué vacuna funciona mejor si sólo se administra una dosis en lugar del régimen completo? ¿Cómo se compara la nueva generación de candidatas a vacunas con la primera generación de vacunas probadas?

La mejor forma de responder a este tipo de preguntas es mediante ensayos comparativos, como los diseños de no inferioridad y los estudios de implementación [30]. Incluso las cuestiones sobre la seguridad a largo plazo y sobre la duración del efecto de la vacuna que plantea el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS -quienes sugirieron que se mantuviera el enmascaramiento para que los participantes en el grupo placebo no recibieran una vacuna de eficacia probada mientras durara el estudio- se pueden responder haciendo un estudio observacional

o mediante estudios diseñados para comparar las vacunas de eficacia demostrada con las nuevas, en lugar del placebo. Por lo tanto, podemos concluir que no existe ningún argumento científico convincente.

En segundo lugar, usar como comparador un placebo en lugar de una vacuna que haya demostrado ser eficaz ¿no presenta ningún riesgo adicional de daño grave o irreversible? Imaginemos un nuevo estudio de eficacia de fase 3 con una posible vacuna contra el Covid-19. Si este hipotético ensayo se llevara a cabo en una población de adultos jóvenes y sanos, sin factores de riesgo de sufrir un caso grave de enfermedad por Covid-19, se podría argumentar que el uso de placebo como control sólo supondría un riesgo mínimo para los participantes. Pero ¿tendría sentido limitar un ensayo de fase 3 a dicha población? Ya se ha criticado a la vacuna de Oxford, una de las de primera generación, por no incluir en los ensayos a un número suficiente de personas vulnerables [31]. Dada la urgente necesidad de evaluar las vacunas en personas con factores de riesgo de sufrir Covid grave, como los que tienen afecciones preexistentes y/o la edad avanzada, es difícil justificar científicamente el ensayo en una población de este tipo. Si la población de un ensayo incluyera a las personas que más necesitan una vacuna, es decir, los mayores de 70 años y los que tienen comorbilidades, el riesgo de negar una vacuna eficaz comprobada al grupo de comparación acarrea un riesgo grave y potencialmente mortal.

Aunque el análisis anterior sugiere que los ensayos de la vacuna contra el Covid-19 no se ajustan a las excepciones que especifica la guía internacional, se podría argumentar a favor del uso de placebos teniendo en cuenta el precedente de los ensayos perinatales sobre el VIH controlados con placebo: aunque las vacunas contra el Covid-19 han demostrado su eficacia y se están administrando en muchos países del mundo, todavía no están disponibles en todos los lugares y, por lo tanto, no se han establecido universalmente como “estándares de atención”. La premisa de este argumento es que las normas son específicas para cada contexto y que no se puede afirmar que los participantes resulten perjudicados si se les niega una intervención a la que de todas formas no tendrían acceso. Volviendo a las guías internacionales, cabe destacar que no se utiliza la expresión “estándar de atención”: la Declaración de Helsinki -que desde 1996 se ha revisado tres veces prestando especial atención a esta cláusula- utiliza “mejor intervención comprobada” [22] y CIOMS utiliza “intervención efectiva establecida” [16].

Ninguno de los dos documentos hace referencia a los “estándares locales”, que podría equivaler a que no hay una intervención efectiva disponible, como ocurrió en los ensayos perinatales. Además, si se considera que los controles con placebo se permiten en entornos en los que no hay acceso a las vacunas fuera de los ensayos, pero no se admiten en lugares en los que sí se han puesto en marcha, se exacerbaría aún más la inequidad en salud a nivel mundial, dadas las desigualdades preexistentes entre los países de ingresos altos y bajos en materia de acceso a las vacunas.

Mantener el enmascaramiento de los participantes después de alcanzar las metas de seguridad y eficacia

Además de defender seguir utilizando placebos, el Grupo ad hoc de expertos de la OMS sostuvo que hay razones científicas a

favor de mantener el enmascaramiento de los participantes una vez que se hayan alcanzado las metas previamente especificadas de eficacia y seguridad. El grupo sostuvo que desenmascarar rápidamente a los participantes y suministrar la vacuna activa a los que recibieron el placebo pondría en peligro la obtención de datos importantes y libres de sesgo [15].

Esta oportunidad de obtener pruebas fiables sobre los efectos a más largo plazo se frustraría si se retirara tempranamente el enmascaramiento y se vacunara inmediatamente a los participantes del grupo placebo. Aunque cada participante puede optar por cualquier intervención disponible, si un número considerable de participantes decidiera no hacerlo, mantener el seguimiento encubierto de una población a la que no se está aplicando ninguna vacuna autorizada podría arrojar resultados importantes e inesperados que de otra forma serían difíciles de obtener de manera fiable [15].

Esta postura contrasta fuertemente con la perspectiva de los participantes en los ensayos de la vacuna contra el Covid, un grupo de los cuales hizo pública una carta que enviaron a la FDA sobre las políticas de desenmascaramiento. En primer lugar, el grupo de participantes pedía que se desenmascarara a los sujetos del ensayo que pudieran recibir una vacuna en el marco de la autorización para uso en emergencia, de modo que pudieran optar por ser vacunados en caso de estar actualmente en un grupo placebo (lo cual pone sobre la mesa la cuestión de los "estándares": para los participantes estadounidenses que ahora reúnen los criterios de acceso a la vacuna, dicho acceso puede considerarse un estándar, aunque se trate de una autorización para uso en emergencia).

En segundo lugar, los participantes pidieron que, cuando las vacunas sometidas a ensayos de eficacia alcanzaran sus metas de seguridad y efectividad, se desenmascarara a los participantes y se facilitara a los receptores del placebo el acceso a una vacuna de eficacia demostrada [32]. Los participantes sustentaron su posición en motivos éticos y de confianza. Su principal argumento ético fue el de la reciprocidad, es decir, que como los participantes en el ensayo aceptaron voluntariamente el riesgo de participar en él, cuando la investigación produjera una vacuna eficaz deberían ser recompensados. También argumentaron que retrasar el acceso de los participantes en los ensayos a las vacunas eficaces, en particular para aquellos con un alto riesgo de Covid grave, socavaría la confianza en la FDA y, por inferencia, en la investigación clínica [33].

Comentarios a las afirmaciones que los participantes hacen en su carta abierta

Al evaluar las afirmaciones de los participantes, hay que reconocer que el riesgo que conlleva la participación en la investigación clínica es real; por ejemplo, en el campo del VIH, en 2007 se interrumpió un ensayo de fase 2 con una vacuna porque la candidata a vacuna aumentaba el riesgo de infección con VIH [33]. Otros dos ensayos para la prevención del VIH (microbicidas vaginales) también aumentaron el riesgo de infección de los participantes [34, 35].

Aunque la investigación y el desarrollo de la vacuna contra el Covid-19 han avanzado rápidamente y sin problemas, los riesgos asumidos por los participantes en los ensayos fueron reales, sobre todo porque los problemas de seguridad en los estudios de

prevención del VIH antes mencionados sólo surgieron en ensayos a mayor escala; por lo tanto, en dichos ensayos pueden producirse, y de hecho se producen, eventos adversos inesperados. También es importante señalar que el acceso de los participantes en ensayos clínicos a las intervenciones de eficacia comprobada es un criterio ético respaldado por las guías internacionales sobre ética en la investigación [16, 22, 36].

De los tres ensayos de eficacia de fase 3 que se han publicado, los autores del estudio de Pfizer abordan específicamente la cuestión de las obligaciones para con los participantes en la investigación.

Aunque el estudio se diseñó con un periodo de seguimiento de los participantes de dos años tras la segunda dosis para poder determinar la seguridad y la eficacia de la vacuna, dado el elevado nivel de eficacia obtenido, hay obstáculos éticos y prácticos que impiden dar seguimiento a los receptores del placebo durante dos años sin ofrecerles una vacuna activa, una vez que esta haya sido aprobada por los organismos reguladores y recomendada por las autoridades de salud pública [6].

Esta cita demuestra claramente que una expectativa realista y normativa es que, cuando las pruebas de eficacia sean sólidas, no es justo ni razonable mantener a los participantes en un grupo de placebo.

Aunque mantener el enmascaramiento de los participantes después de alcanzar los estándares de seguridad y eficacia podría permitir la recopilación de otros datos relevantes, como la duración del efecto y el impacto de la vacuna en la capacidad para contagiar [37], es problemático hacerlo, tanto desde el punto de vista ético como logístico. Para empezar, estos datos se pueden recoger dando seguimiento a todos los participantes en el ensayo, después de administrar la vacuna activa a los que recibieron el placebo. Un buen precedente de esto es el ensayo de prevención del VIH, que evaluó el impacto del tratamiento antirretroviral temprano en la prevención de la transmisión entre las parejas sexuales, y que siguió recogiendo datos durante varios años después de que se hubiera establecido su eficacia [38].

La carta de los participantes en el ensayo aborda directamente el hecho de que algunos de los que participaron (radicados en EE UU) serían ahora elegibles para recibir una vacuna para uso en emergencia, porque forman parte de los grupos prioritarios, pero permanecen enmascarados respecto a si recibieron la vacuna activa o el placebo [32]. Aunque, como ya se ha dicho, hay argumentos científicos para mantener el enmascaramiento, como la posibilidad de obtener datos de gran calidad sobre la duración del efecto de la vacuna [15], desde el punto de vista ético, no desenmascarar después de haber alcanzado metas de eficacia concluyentes es problemático. En primer lugar, viola el principio de equipoderación (equipoise), porque ya no hay incertidumbre sobre qué intervención es más eficaz. En segundo lugar, no protege el interés de los participantes, como lo requiere el principio de beneficencia, ya que al menos algunos de ellos (en particular los de poblaciones prioritarias con mayor riesgo de infección y/o enfermedad grave) se beneficiarían si pudieran acceder a la vacuna. La autonomía también se vería comprometida, ya que la negativa a desenmascarar impide que los participantes puedan tomar decisiones de importancia para

sus propias vidas teniendo en cuenta toda la información disponible. Aunque algunos podrían argumentar que los participantes en el ensayo aceptaron participar en el estudio de forma autónoma y conociendo sus condiciones, esto es discutible, ya que la información que sale a la luz durante un ensayo, como la evidencia de eficacia, puede cambiar la forma en que un participante analiza los riesgos y beneficios de su participación en el mismo.

Una posible solución a este problema es que, en los ensayos de vacunas, se desenmascare a los participantes cuando, según los planes nacionales de vacunación sean elegibles para recibirlos. Esto significaría que aquellos que tuvieran acceso prioritario a una vacuna serían desenmascarados y, si estuvieran recibiendo placebo, podrían acceder a la vacuna activa. En el futuro inmediato, con la cobertura global de la vacuna apenas comenzando, este parece un término medio razonable, si estamos dispuestos a darle menos importancia al argumento de que todos los participantes en el ensayo han asumido los riesgos y todos merecen compartir los beneficios. Podría justificarse respondiendo que, si bien mantener el enmascaramiento tras alcanzar los objetivos de eficacia definitivos viola el principio de equiponderación, si se limita a los participantes de bajo riesgo, es poco probable que aumente el riesgo de enfermedad grave muy por encima del mínimo.

¿Qué pasa con el principio de equiponderación y el placebo?

Uno de los problemas que plantea la justificación de mantener a los participantes enmascarados una vez alcanzadas las metas definitivas de eficacia es el riesgo de que se aplique un razonamiento similar a futuros ensayos controlados con placebo. Es decir, si los participantes en el ensayo no pueden acceder a una vacuna de eficacia comprobada en su contexto actual, se podría considerar admisible reclutarlos para un ensayo controlado con placebo aunque haya intervenciones de eficacia demostrada en otros lugares del mundo.

Si imaginamos que dentro de unos años algunos países ricos tendrán una cobertura de vacunación óptima, o casi óptima, y algunos países de ingresos bajos y medios seguirán con un acceso muy inferior al óptimo, vemos cómo este énfasis en la disponibilidad local podría propiciar la aceptación del doble estándar. Los especialistas en ensayos clínicos podrían aprovechar la desigualdad mundial en el acceso a las vacunas para realizar ensayos con placebo en los países pobres que serían inadmisibles en los países ricos. Esto supondría un gran fracaso moral, ya que significaría que los habitantes de los países más pobres acabarían asumiendo de forma desproporcionada los riesgos de la investigación, mientras que los países ricos cosecharían los beneficios.

Conclusión

El Covid-19 ha sido una pandemia como ninguna otra, por su alcance e impacto global, y las vacunas ofrecen una oportunidad para controlarla. Aprovechar el potencial de las vacunas requiere tanto un sistema eficaz de gobernanza a nivel mundial para garantizar la equidad en el acceso a intervenciones de probada eficacia en todos los contextos, como seguir con la investigación para determinar la mejor manera de utilizar las vacunas disponibles y establecer si las vacunas en fase de desarrollo ofrecen ventajas con respecto a las que están disponibles actualmente. La confianza del público en la seguridad y la

eficacia de las vacunas es, por supuesto, fundamental para garantizar su aceptación, y la confianza del público en la investigación es fundamental para garantizar que el público esté dispuesto a participar en los ensayos en curso.

Tras considerar los argumentos a favor de nuevos ensayos con placebo y de mantener el enmascaramiento de los participantes más allá del logro de metas clave en materia de seguridad y eficacia, he demostrado que, en el contexto de las vacunas contra el virus Covid-19, estas medidas no cumplen las normas establecidas en las guías internacionales de ética en investigación. Reducir los beneficios para los participantes en la investigación, además de ser, sin duda, una práctica explotadora, puede desincentivar seriamente la participación como sujetos de investigación.

Para preservar la confianza del público en la investigación como una actividad ética, hay que defender la adhesión a las normas éticas internacionales, y los participantes actuales o potenciales en los ensayos de vacunas contra el Covid-19 deben estar seguros de que sus intereses no serán desatendidos. Los estudios de vacunas a gran escala en los que todos los participantes reciben vacunas de eficacia comprobada, además de producir datos importantes, pueden ser un mecanismo de acceso.

References

1. World Health Organisation. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard: Geneva: WHO; 2021, updated 15 February 2021 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. van Oosterhout C, Hall N, Ly H, Tyler KM. COVID-19 evolution during the pandemic – Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *Virulence*. 2021;12(1):507-8.
3. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Feb 11. Doi: 10.1016/s0140-6736(21)00370-6.
4. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet*. 2021;397(10269):72-4.
5. Zimmer C, Corum J, Sui-Lee W. Coronavirus vaccine tracker New York: New York Times; 2021 [updated 11 February 2021. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Feb 4;384(5):403-16
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111
9. Herzog LM, Norheim OF, Emanuel EJ, McCoy MS. Covax must go beyond proportional allocation of covid vaccines to ensure fair and equitable access. *BMJ*. 2021;372:m4853.
10. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, et al. Coronavirus (COVID-19) vaccinations 2021. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
11. Mahase E. Covid-19: South Africa pauses use of Oxford vaccine after study casts doubt on efficacy against variant. *BMJ*. 2021 Feb 8;372:n372.

12. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial [press release]. Novavax, 2021 Jan 28.
13. Torjesen I. Covid-19: Doctors in Norway told to assess severely frail patients for vaccination. *BMJ*. 2021;372:n167.
14. Kresge N. Pfizer Vaccine Safe for Elderly Despite Norway Scare, WHO Says. *Bloomberg*. updated 2021 Jan 22 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-01-22/pfizer-vaccine-safe-for-elderly-despite-norway-scare-who-says>.
15. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines — Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):e2. Doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2.
16. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva; CIOMS; 2016.
17. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987 Jul 16;317(3):141-5.
18. Miller F, Brody H. A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep*. 2003 May-Jun;33(3):19-28.
19. Gifford F. So-called “clinical equipoise” and the argument from design. *J Med Philos*. 2007 Mar-Apr;32(2):135-50.
20. London AJ. Clinical Equipoise: Foundational Requirement or Fundamental Error. In: Steinbeck B, editor. *Oxford Handbook of Bioethics*: Oxford University Press; 2009.
21. Halpern SD. Evidence-Based Equipoise and Research Responsiveness. *Am J Bioeth*. 2006 Jul-Aug;6(4):1-4.
22. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza, Brazil: WMA; 2013 Oct.
23. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):853-6.
24. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O’Sullivan MJ, et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
25. Varmus H, Satcher D. Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries. *N Engl J Med*. 1997 Oct 2;337(14):1003-5.
26. Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):847-9.
27. Macklin RJ. After Helsinki: Unresolved Issues in International Research. *Kennedy Inst Ethics J*. 2001 Mar;11(1): 17-36
28. Skierka A-S, Michels KB. Ethical principles and placebo-controlled trials – interpretation and implementation of the Declaration of Helsinki’s placebo paragraph in medical research. *BMC Med Ethics*. 2018;19(1):24
29. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Counc*. 2019;17(4).
30. Dunn DT, Copas AJ, Brocklehurst P. Superiority and non-inferiority: two sides of the same coin? *Trials*. 2018 Sep 17;19(1):499.
31. Boytchev H. Why did a German newspaper insist the Oxford AstraZeneca vaccine was ineffective for older people—without evidence? *BMJ*. 2021 Feb 12;372:n414.
32. COVID-19 vaccine trial participants. An open letter from COVID-19 vaccine trial participants. 2020[cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://docs.google.com/document/d/1vJdmMbtb8XS2NJJowVhfqlwoTUCitB3Fn7jSbw2kTT8/edit>
33. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*. 2008 Nov 29;372(9653):1881-93.
34. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Sep 28;360(9338):971-7.
35. Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, Guédou F, Solomon S, Becker ML, et al. Lack of Effectiveness of Cellulose Sulfate Gel for the Prevention of Vaginal HIV Transmission. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31;359(5):463-72.
36. Haire B, Jordens C. Mind the gap: An empirical study of post-trial access in HIV biomedical prevention trials. *Dev World Bioeth*. 2015 Aug 15(2):85-97. doi: 10.1111/dewb.12039. Epub 2013 Nov 8.
37. Friesen P, Caplan AL, Miller JE. COVID-19 vaccine research and the trouble with clinical equipoise. *Lancet*. 2021;397(10274):576.
38. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 2016 Sep 1;375(9):830-9.

Ensayos de vacunas Covid-19 de segunda generación: una nueva revisión del debate sobre el uso de placebo en los ensayos clínicos que se realizan en países en desarrollo

(Trials for second generation Covid-19 vaccines: Revisiting the debate over placebo use in developing country clinical trials)

Peter Lurie

Indian Journal of Medical Ethics, 23 de marzo de 2021.

<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.023>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: Covid-19, ensayos de vacunas, ética, placebo, países en desarrollo

Resumen

Este artículo compara el debate actual sobre el uso de placebos en los ensayos clínicos de vacunas Covid-19 de segunda generación que se realizan en los países en desarrollo con los debates sobre casos paradigmáticos previos que plantearon cuestiones similares. En comparación con los anteriores ensayos de zidovudina y Surfaxin, es probable que los ensayos de la vacuna Covid-19 confieran un menor riesgo a los grupos placebo y haya un mayor número y variedad de diseños alternativos de estudio. Sin embargo, recurrir al mundo en desarrollo para llevar a cabo estudios que serían inaceptables en los países desarrollados, simplemente por el hecho de que las vacunas

Covid-19 no suelen estar disponibles en los países en desarrollo, no es justificable desde el punto de vista ético. Esto es así, tanto si la justificación se basa en la ausencia total de vacunas en un país determinado como en las prácticas de priorización de vacunas de los países en desarrollo, porque en el fondo ambas cosas se derivan de condiciones económicas, no científicas. Sin embargo, la aparición de variantes que pueden generar verdadera incertidumbre respecto a la eficacia de la vacuna aprobada podrá justificar un control con placebo, dependiendo de las características de la vacuna, la prevalencia de las variantes, el grado de resistencia de estas y la aceptabilidad de los estudios de puente inmunológico. Estos factores se deben considerar conjuntamente al evaluar la justificación ética de cualquier ensayo, que necesariamente se tendrá que hacer caso por caso,

Hemos llegado a un momento crítico en la evolución de la pandemia de Covid-19: se han autorizado 13 vacunas en al menos un país, normalmente en base a los resultados de ensayos aleatorios controlados con placebo [1]. Aunque no todos estos productos han recibido la aprobación reglamentaria completa, el elevado grado de eficacia que han demostrado -hasta del 95% en el caso de algunas vacunas [2, 3] - y su seguridad general sugieren que es probable que se aprueben. Por lo tanto, ya no estamos en un periodo en que el uso de un placebo en futuros ensayos de vacunas pueda justificarse simplemente con el argumento de que no existe un producto eficaz.

En este contexto, un Grupo Especial de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró recientemente el uso de placebos en la evaluación de las vacunas Covid-19, concluyendo que "los países con acceso limitado o nulo a una vacuna eficaz conocida podrían, por tanto, permitir éticamente los ensayos controlados con placebo de vacunas de potencial relevancia para ellos, incluso cuando las vacunas eficaces ya se estuvieran comercializando en otros lugares" [4]. No se proporcionó ninguna justificación ética.

En gran medida, el debate sobre el uso de placebo como control en los ensayos clínicos que se realizan en los países en desarrollo cuando ya se ha demostrado la eficacia de una intervención se remonta a la controversia sobre el uso de placebo en los estudios para prevenir la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de las mujeres embarazadas infectadas a su descendencia [5, 6]. En 1994, tres años antes de que estallara la polémica, un ensayo controlado con placebo del fármaco zidovudina demostró en EE UU y Francia que un tratamiento de aproximadamente US\$1.000 podía reducir la transmisión del VIH en aproximadamente las dos terceras partes. En los 15 estudios que fueron centro de la posterior controversia, los investigadores trataron de evaluar la eficacia de un tratamiento más reducido de zidovudina, un antiviral diferente o un tratamiento no antimicrobiano para reducir la transmisión del VIH, utilizando como control productos placebo u otros regímenes de eficacia desconocida.

Justo cuando la controversia sobre los ensayos con zidovudina amainaba, se propuso otro ensayo relacionado con el uso de placebos en los ensayos de la vacuna Covid-19. El fármaco en cuestión era Surfaxin, un surfactante sintético producido por Discovery Laboratories, una empresa farmacéutica estadounidense. Los surfactantes son fármacos que se administran a los bebés con síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal, una causa importante de mortalidad neonatal en todo el mundo. En el momento en que se propuso el ensayo, en el año 2000, docenas de ensayos aleatorios y controlados, muchos de ellos con placebos, habían logrado que la FDA aprobara cuatro surfactantes. Casi una década antes de la investigación propuesta, el *New England Journal of Medicine* describía a los surfactantes como "sin duda la nueva terapia más estudiada en la atención neonatal" [7], y un metaanálisis de Cochrane sobre los surfactantes sintéticos publicada el año 2000 calculaba que podían reducir la mortalidad a los 28 días en un 34% en comparación con el placebo y concluía que "ya no se justifican más ensayos de surfactantes sintéticos controlados con placebo" [8]. Sin embargo, los Laboratorios Discovery propusieron llevar a cabo precisamente un ensayo de este tipo en Bolivia y otros países a designar posteriormente.

Algunos observadores (no este autor) hicieron una distinción ética entre estas dos situaciones, a pesar de que ambas implicaban un seguimiento prospectivo de pacientes que no recibían una terapia óptima debido a la falta de acceso derivada de una situación económica, para muchos estaba claro que los investigadores en los estudios sobre la zidovudina, que contaban principalmente con el apoyo de agencias de investigación del mundo desarrollado y entidades multilaterales, estaban comprometidos de buena fe con un esfuerzo por identificar terapias asequibles adaptadas a las condiciones del mundo en desarrollo. Pero para esos observadores el caso de Surfaxin era más sospechoso, porque el afán de lucro de la empresa era fácilmente perceptible (como lo sería en el caso de las empresas que producen vacunas contra el Covid-19). Como declaró la Comisión Consultiva Nacional de Bioética de EE.UU. refiriéndose al Surfaxin, "en estudios de este tipo, que involucran una enfermedad potencialmente mortal y para la que existe un tratamiento establecido y eficaz, no está permitido utilizar placebo como control" [9].

La controversia sobre los ensayos con zidovudina provocó la revisión de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que en su actual versión afirma que se pueden utilizar placebos tras la identificación de una intervención probada cuando "por razones metodológicas convincentes y científicamente sólidas sea necesario el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de placebo o ninguna intervención para determinar la eficacia o la seguridad de una intervención" y los que participen en dichos ensayos "no estarán sujetos a riesgos adicionales de daños graves o irreversibles como resultado de no recibir la mejor intervención probada" [10]. La guía ética internacionales que rige la investigación relacionada con la salud en seres humanos, que ha elaborado el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), declara que "Como norma general, el comité de ética en investigación debe garantizar que los participantes en el grupo control de un ensayo con una intervención diagnóstica, terapéutica o preventiva reciban una intervención eficaz ya establecida" [11] pero prevé excepciones que en términos generales son similares a las de la Declaración de Helsinki.

La cuestión que se nos plantea, por tanto, es si existen motivos éticos que justifiquen el uso de placebo en los países en desarrollo, cuando se haya demostrado la eficacia de las vacunas Covid-19. ¿Se pueden aplicar las limitadas excepciones a la prohibición del uso de placebo cuando se ha identificado una intervención eficaz? Dicho de otro modo: si usted es alguien que se opuso al uso de placebo en los ensayos con zidovudina o Surfaxin (como lo hizo este autor) ¿puede diferenciar la situación actual de la vacuna Covid-19 de esos ensayos anteriores con la suficiente claridad como para justificar el uso de placebos en la actualidad? (Esta evaluación asume que se cumplen las condiciones adicionales necesarias para la realización ética de ensayos clínicos en países en desarrollo: la investigación es relevante para las necesidades del país anfitrión y cualquier vacuna que se demuestre efectiva se pondrá a disposición de los participantes en el grupo placebo y de los habitantes locales, de manera más general, bajo condiciones razonables).

Comparación de los riesgos

Cuando se considere el uso de placebo hay que intentar estimar la magnitud del riesgo asociado a su uso. Algunos riesgos pueden ser tan mínimos que se puede justificar el placebo incluso cuando se dispone de terapias eficaces (por ejemplo, los antihistamínicos para la alergia estacional). Pero la estimación de este riesgo es una tarea intrínsecamente complicada en el marco de Covid-19, ya que la propia naturaleza de una pandemia incluye cenit y nadir, y por la variabilidad de la incidencia per cápita entre las regiones. Pero, utilizando los datos de los primeros ensayos de la vacuna, podemos estimar el exceso de incidencia de la enfermedad como resultado de la falta de vacunación. En concreto, podemos estimar la diferencia entre los porcentajes de individuos que experimentan un evento (Covid-19 sintomático) en los grupos de placebo y los que tuvieron la misma experiencia estando en los grupos vacunados.

En el caso de las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna esas diferencias fueron del 0,84% [2] y del 1,24% [3] respectivamente, durante los dos meses de duración del estudio, lo que implica que uno de cada 119,0 ($[1/0,84]*100$) y uno de cada 80,6 ($[1/1,24]*100$) participantes en los grupos placebo contrajeron una infección sintomática por el SRAS-CoV-2 que se habría evitado si se les hubiera asignado al azar la vacuna en estudio. Si partimos de la base de que el 1% de estas infecciones son mortales, podemos suponer que en un futuro ensayo, aproximadamente uno de cada 10.000 participantes en el grupo placebo podría morir por no haber recibido la vacuna. De hecho, entre los 32.398 pacientes tratados con placebo en los dos ensayos mencionados anteriormente, solo hubo una víctima mortal que se consideró que había sido resultado del Covid-19.

¿Cómo se comparan estos riesgos con los de los ensayos con zidovudina y Surfaxin? En el estudio original sobre la zidovudina, las tasas de infección perinatal en los grupos tratados y los grupos placebo fueron el 8,3% y el 25,5%, respectivamente, lo que significa que se salvó la vida de un recién nacido cada 5,8 veces ($[1/(25,5-8,3)]*100$) que se administró el tratamiento [12]. Esta eficacia y rentabilidad es muy superior a la de la gran mayoría de las intervenciones de la medicina moderna. En el ensayo con Surfaxin, se estimó que por cada 19,1 veces que se utilizó un placebo en lugar de un comparador eficaz conocido, se perdería la vida de un neonato [13]. Claramente, aunque existe un riesgo para los sujetos en los ensayos de la vacuna contra el Covid-19, es considerablemente menor que en los ensayos anteriores.

Disponibilidad de diseños alternativos de estudio

En el análisis ético de cualquier diseño de ensayo clínico, es fundamental considerar diseños alternativos al ensayo aleatorio controlado con placebo, que generalmente se considera el referente para tales evaluaciones. Estos diseños alternativos deben ser capaces de responder a una pregunta de investigación pertinente para la salud pública, y también deben ser factibles en el contexto en el que se va a realizar el ensayo. En la medida en que no se cumplan estas condiciones, se refuerza el argumento a favor de un ensayo controlado con placebo.

En los ensayos con zidovudina, un diseño alternativo consistía en un ensayo de no inferioridad en el que, en lugar de intentar demostrar la superioridad con respecto a un placebo, los investigadores intentaban establecer que un nuevo candidato a

tratamiento no es inferior a la terapia aceptada en más de un porcentaje preestablecido (es decir, el "margen de no inferioridad"). De hecho, en los ensayos con zidovudina, un estudio financiado por los Institutos Nacionales de la Salud realizado en Tailandia comparó tres regímenes de zidovudina más sencillos con el régimen completo, sin recurrir a un placebo [14]. Partiendo de supuestos realistas (como que, para demostrar la no inferioridad, la nueva terapia podría permitir la transmisión perinatal en no más de un 6% más de embarazos que el régimen estándar), un estudio de no inferioridad habría requerido un 24% más de pacientes que uno controlado con placebo, una diferencia modesta y probablemente insignificante en el contexto de la distribución de medicamentos antivirales en los países en desarrollo en aquella época [5].

El dilema del Surfaxin sugería dos alternativas de diseño a un ensayo controlado con placebo. Una opción era un estudio de no inferioridad frente a un surfactante aprobado; de hecho, el patrocinador tenía previsto realizar un estudio de este tipo en Europa. Otra opción era realizar un estudio de superioridad que comparara la eficacia de Surfaxin con la de un surfactante aprobado para determinar cuál era más eficaz. Pero la FDA explicó que "un ensayo de superioridad [de Surfaxin] frente a una terapia aprobada generaba un obstáculo para demostrar eficacia clínica que el patrocinador consideraba demasiado alto para este medicamento" [13].

En el caso de los ensayos de una vacuna contra el Covid-19, puede haber, al menos en teoría, aún más alternativas a un ensayo aleatorio controlado con placebo. En primer lugar, una nueva candidata a vacuna se podría comparar con un producto autorizado para establecer cuál es superior. Este tipo de diseño, aunque proporciona información útil desde el punto de vista clínico, no es práctico si el comparador es una de las vacunas actualmente autorizadas en EE UU, ya que las altas tasas de eficacia (alrededor del 95%) requieren que los tamaños de muestra sean enormes. Y el tamaño de las muestras es importante en el contexto de una pandemia en evolución, que se cobra más vidas por unidad de tiempo que, por ejemplo, la transmisión perinatal del VIH en la década de 1990.

Una segunda posibilidad es un ensayo de no inferioridad, como se ha comentado antes para los ensayos con zidovudina y Surfaxin. Las directrices de la FDA [15] y la OMS [16] sobre los criterios de éxito de una vacuna Covid-19 exigen la demostración de una eficacia mínima del 50%, con un límite inferior de 30%. Estas directrices, publicadas en junio y noviembre de 2020, respectivamente, estipulaban además que los márgenes de no inferioridad en comparación con una vacuna eficaz (ninguna había sido autorizada en ese momento) no fueran superiores al 10%. Pero pocos preveían la eficacia del 95% que demostraron las dos primeras vacunas estadounidenses que se autorizaron [2, 3].

Se puede argumentar de manera convincente que se podrían aceptar márgenes de no inferioridad bastante más amplios que el 10%, sobre todo si la vacuna presenta características deseables, como un mejor perfil de seguridad, un régimen de dosificación de dosis única o requisitos de almacenamiento menos onerosos. De hecho, la vacuna de Oxford/AstraZeneca, con una eficacia global del 70,4% (IC del 95%: 54,8-80,6%) [17] se ha autorizado en unas dos docenas de países por algunas de esas razones. Si se

utilizaran las vacunas de Pfizer/BioNTech o Moderna como control activo, se podría contemplar un margen de no inferioridad de hasta un 30% o más (la vacuna seguiría teniendo al menos un 65% de eficacia).

En una evaluación de una serie de escenarios se encontró que un ensayo de no inferioridad podría requerir de dos a tres veces más años-persona de seguimiento que un ensayo controlado con placebo, lo que podría lograrse mediante una combinación de tamaños de muestra más grandes y un seguimiento más largo [18]. Un ensayo de este tipo "podría permitir evaluaciones aleatorias fiables de la eficacia y seguridad de las vacunas experimentales contra el Covid-19", concluyeron los autores.

Sin embargo, los ensayos de no inferioridad dependen de la "presunción de constancia", es decir, que la eficacia de la vacuna con la que se compare será la misma en el contexto del ensayo de no inferioridad que la que se obtuvo en el ensayo original controlado con placebo. Esta presunción se cumplió en los casos de la zidovudina y el Surfaxin, pero se puede cuestionar cuando intervienen nuevas variantes del virus (véase más adelante).

Una tercera opción sería un ensayo de provocación, en el que se administra una dosis infecciosa de SARS-CoV-2 por vía intranasal. Este diseño plantea una serie de problemas éticos obvios [19], cuya consideración está fuera del alcance de este artículo. El atractivo de este diseño es que los investigadores no tienen que esperar a que los sujetos se infecten en su vida cotidiana (un acontecimiento raro desde el punto de vista epidemiológico), lo que reduce en gran medida el tamaño de la muestra y, potencialmente, la duración del estudio. Suponiendo que se pudiera identificar una dosis infecciosa constante, dicho ensayo podría llevarse a cabo con o sin un control con placebo. Recientemente se ha aprobado en Gran Bretaña un estudio para identificar el inóculo infeccioso [20].

La cuarta opción sigue siendo teórica en la actualidad, pero podría ser importante en el futuro. Si los investigadores pueden identificar "correlatos de inmunidad" -marcadores de una respuesta inmunitaria protectora, como los anticuerpos neutralizantes-, estos correlatos, en lugar de la incidencia de casos, podrían convertirse en la medida de eficacia de la vacuna. El tamaño de estos ensayos se reduciría notablemente y, en algunos casos, podrían realizarse sin un comparador. Hasta la fecha, no se ha confirmado ningún correlato de este tipo.

Reconsideración de la disponibilidad del producto

La evaluación de la disponibilidad de los productos en el contexto de los ensayos con zidovudina y Surfaxin fue relativamente sencilla. La mayoría de los observadores estuvieron de acuerdo en que la falta de acceso a los productos era resultado de una serie de circunstancias sociales y económicas previas a los ensayos. Las discrepancias surgieron alrededor de las implicaciones éticas de estas circunstancias. A menudo, la no administración de zidovudina se justificaba con lo que se denominó el "argumento de la atención estándar": se decía que la gente de los países en los que se realizaban los ensayos no tenía acceso a la zidovudina en los servicios de salud que ofrecía el país, por lo que se justificaba la no administración del fármaco en los ensayos clínicos. (Vale la pena señalar que las personas ricas de los países más pobres sin duda tenían acceso al medicamento, y que el activismo internacional en los años

inmediatamente posteriores a los ensayos condujo a una espectacular expansión de la terapia antiviral en los países en desarrollo).

Es revelador que el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS sobre las vacunas contra el Covid-19 también haga referencia a los estándares locales de atención. Otros, entre los que se encuentra este autor, sostienen que, a pesar de que las condiciones locales puedan amenazar la seguridad o la eficacia del tratamiento, sólo puede haber un estándar de atención: el que haya demostrado ser seguro y eficaz en estudios clínicos debidamente realizados. Si una persona no recibe esa intervención, la situación no debería suavizarse con un término como "estándar de atención", sino que debería reconocerse como lo que es: una atención médica deficiente, sea cual sea la causa, sin importar los esfuerzos que de buena fe realizan los médicos locales. Los investigadores con fácil acceso a medicamentos eficaces tenían la obligación de proporcionarlos, argumentamos, sobre todo si había vidas en peligro y diseños alternativos disponibles.

En retrospectiva, los casos de la zidovudina y el Surfaxin parecen más sencillos en este sentido. En el caso de las vacunas contra Covid-19, la inevitable escasez de vacunas asociada a un producto recién autorizado para el que existe una gran demanda se suma a las arraigadas disparidades, por las que los habitantes de los países en desarrollo carecen de atención médica básica. Según las evaluaciones de los funcionarios de salud pública, es inherentemente ético priorizar la distribución de las escasas vacunas a los más necesitados. En un tema relacionado, he argumentado en otro lugar que los investigadores clínicos que operan en un escenario en que inicialmente las vacunas son escasas se puede mantener el seguimiento enmascarado de los sujetos después de que se autorice cualquier vacuna, siempre y cuando los sujetos no formen parte de un grupo que se haya priorizado para recibir la vacuna [21]. (He sugerido un diseño cruzado enmascarado por el que los pacientes tratados con placebo reciben la vacuna y viceversa, pero se mantiene el enmascaramiento tanto de los investigadores como de los sujetos). Pero si la falta de disponibilidad de una vacuna se debe más bien a la situación económica subyacente de los países en desarrollo que a la escasez por la incapacidad técnica de los fabricantes de satisfacer la demanda, ese no es motivo para negar una intervención de eficacia conocida en un ensayo clínico bien financiado. Por supuesto, separar las causas técnicas de la escasez de las causas económicas es todo un reto.

Las arraigadas desigualdades a nivel mundial se reflejan en los compromisos anticipados de compra, que se establecieron antes de la comercialización de las vacunas entre los países mayoritariamente desarrollados y los principales fabricantes de vacunas. A mediados de noviembre de 2020, los países ricos, que comprenden el 14% de la población mundial, ya habían reservado el 51% de las dosis de vacunas [22], lo que deja pocas oportunidades a los países de ingresos bajos y medios para acceder a estos productos que pueden salvar vidas. En consecuencia, incluso cuando los países en desarrollo comiencen finalmente a obtener vacunas, se verán obligados a designar los escasos suministros a poblaciones de alta prioridad, una priorización impulsada en gran medida por la falta inicial de disponibilidad de vacunas, a su vez producto de las fuerzas económicas. Sin embargo, el reclutamiento de sujetos que aún no son prioritarios para recibir la vacuna en los países en vías de

desarrollo debido a la escasez creada por las condiciones económicas se asemeja mucho a las situaciones de la zidovudina y el Surfaxin. Como lo demuestra la experiencia de EE UU, negar una terapia eficaz durante los estudios clínicos podría afectar la aceptación de las vacunas durante décadas [23].

El impacto de las variantes de Covid-19

Las primeras evaluaciones de la eficacia de las candidatas a vacunas comenzaron a inscribir participantes en el verano de 2020 en el hemisferio norte y continuaron durante los meses siguientes, antes de que se reconociera la aparición de las variantes del SARS-CoV-2, algunas de las cuales parecen ser más contagiosas [24]. En Sudáfrica, un país en el que predominaba la variante emergente B.1.351, un ensayo controlado con placebo de la vacuna Oxford/AstraZeneca, un producto cuya eficacia se había demostrado previamente en otros países [17], no demostró proteger contra el Covid-19 leve-moderado (eficacia de la vacuna = 21,9%; IC del 95%: -49,9%, 59,8%) [25]. Sin duda, la continua aparición de variantes potencialmente resistentes a la vacuna altera el cálculo ético. Si realmente existen dudas sobre la eficacia de las vacunas en un país concreto, podría justificarse un ensayo controlado con placebo. Pero si la comunidad de expertos considera que una vacuna es eficaz, esa vacuna se debe ofrecer a los sujetos. La diseminación continua de estas variantes exigirá una reevaluación frecuente de la justificación ética de cualquier ensayo nuevo o en curso. Por ejemplo, la FDA ha anunciado que una vacuna eficaz conocida que haya sido modificada para tratar las variantes emergentes podría ser evaluada por esta agencia en base a estudios de inmunogenicidad, en lugar de nuevos ensayos clínicos [26].

Conclusión

La comparación con las controversias paradigmáticas de tipo ético en la investigación internacional puede ayudar a evaluar la ética de los ensayos de la vacuna Covid-19 en los países en desarrollo, ahora que se han identificado vacunas seguras y eficaces. En comparación con los ensayos de zidovudina y Surfaxin, es probable que los ensayos de la vacuna contra el Covid-19 conlleven un menor riesgo para los grupos placebo y permitan un mayor número y variedad de diseños alternativos de estudio. Cabe destacar que, en general, no hay ninguna razón en particular por la que no se puedan realizar estudios con diseños alternativos en los países desarrollados.

El argumento de que la falta de disponibilidad de vacunas justifica el uso de placebo no es convincente, ya sea que esa escasez sea el resultado de la ausencia total de vacunas en un país determinado o de las prácticas de priorización de vacunas de los países en desarrollo, porque en el fondo ambas se derivan de condiciones económicas, no científicas. Sin embargo, la aparición de variantes que puedan generar una auténtica incertidumbre en cuanto a la eficacia de la vacuna con la que se pudiera comparar la nueva candidata a vacuna podría justificar un control con placebo, dependiendo de las características de la vacuna, la prevalencia de las variantes, su grado de resistencia a las vacunas existentes y la aceptabilidad de los estudios de puente inmunológico.

Al evaluar, caso por caso, la justificación ética de cualquier ensayo propuesto, se deben considerar estos factores conjuntamente.

Referencias

- Zimmer C, Corum J, Wee S-L. Coronavirus Vaccine Tracker New York. *New York Times*. Updated 2021 Feb [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-16.
- WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines — Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2):e2. Doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2.
- Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337:853-6.
- Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):847-9.
- Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med*. 1993 Mar 25;328(12):861-8.
- Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001149. Doi: 10.1002/14651858.CD001149.
- Shapiro HT, Meslin EM. Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12; 345(2):139-42. Doi: 10.1056/NEJM200107123450212.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki (amended 2013). Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza, Brazil: WMA; 2013 Oct [cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and WHO. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva; CIOMS; 2016. Available at: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3; 331(18):1173-80.
- Lurie P, Wolfe SM. The developing world as the “answer” to the dreams of pharmaceutical companies: the Surfaxin story. In: Lavery JV, Grady C, Wahl ER, Emanuel EJ, eds. *Ethical Issues in International Biomedical Research*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007. pp. 159-70.
- Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus Type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5; 343(14):982-91.
- US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry. June 2020 [cited 2021 Feb 18]. Available at: <https://www.fda.gov/media/139638/download>
- World Health Organization. Considerations for Evaluation of COVID 19 Vaccines. 2020 Nov 25 [cited 2021 Feb 18]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/in-vitro-diagnostics/covid19/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine_v25_11_2020.pdf?sfvrsn=f14bc2b1_3&download=true
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.

18. Fleming TR, Krause PR, Nason M, Longini IM, Henao-Restrepo AM. COVID-19 vaccine trials: the use of active controls and non-inferiority studies. *Clinical Trials*. 2021. Feb 3; 1740774520988244. Doi: 10.1177/1740774520988244.
19. Kahn JP, Henry LM, Mastroianni AC, Chen WH, Macklin R. Opinion: For now, it's unethical to use human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2020;117:28538-42.
20. Adam K. U.K. gets approval to infect healthy volunteers in world's first coronavirus "challenge trial." *Washington Post*. 2021 Feb 17[cited 2021 Feb 17]. Available from: https://www.washingtonpost.com/world/europe/covid-challenge-trial-uk/2021/02/17/a785a80c-7106-11eb-8651-6d3091eac63f_story.html.
21. Lurie P. Testimony before US Food and Drug Administration Vaccine and Related Biologics Advisory Committee on Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, December 10, 2020. Available from: https://cspinet.org/sites/default/files/Lurie_VRBPAAC_Testimony_12-10-2020.pdf.
22. So AD, Woo J. Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis. *BMJ*. 2020 Dec 15;371:m4750.
23. Bajaj SS, Stanford FC. Beyond Tuskegee – vaccine distrust and everyday racism. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4; 384(5):e12. doi: 10.1056/NEJMp2035827.
24. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv.20249034 [Preprint]. 2021 Jan 04[cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>.
25. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. Medrxiv [Preprint]. 2021:2021.02.10.21251247v1.
26. US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry. 2021 Feb 22[cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.fda.gov/media/142749/download>

Probar las vacunas durante la epidemia de Covid: cambios de contexto

(Testing vaccines in the time of Covid: The changing landscape)

Richard A Cash

Indian Journal of Medical Ethics March 15, 2021.

<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.018>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Tags: Vacuna Covid, ECA, placebo, ética de la investigación, ensayos clínicos, OMS, distribución de vacunas, acceso a vacunas, enmascaramiento, integridad de la ciencia, transparencia

Resumen

Los primeros ensayos clínicos de las vacunas contra el SARS-CoV-2 fueron ensayos clínicos aleatorios (ECA) controlados con placebo. Desde el punto de vista ético, el uso de un placebo se justificaba porque, como en el caso de cualquier enfermedad infecciosa nueva y emergente, no había ninguna vacuna contra el Covid. Hoy en día existen al menos ocho vacunas que han demostrado ser eficaces y han sido aprobadas para su uso en caso de emergencia, por lo que el uso de un placebo en el grupo de control ya no se justifica éticamente. Este artículo analiza por qué, en un contexto cambiante hay que evaluar las directrices éticas continuamente y por qué generar confianza es tan importante.

Una evaluación reciente, realizada por un grupo de expertos ad hoc de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1] abogó por seguir haciendo ensayos clínicos controlados con placebo de las vacunas Covid-19. Dijeron que es necesario obtener la siguiente información: una evaluación de los datos de seguridad a corto y largo plazo; la duración de la inmunidad; el impacto de la reducción paulatina en la protección y la posibilidad de que la vacuna intensifique la enfermedad del SARS-CoV 2; el nivel de protección contra la enfermedad clínicamente grave; y la asociación entre el grado de protección y la edad del receptor, así como con la presencia de condiciones coexistentes. La aparición de nuevas variantes del virus (Reino Unido, Sudáfrica, Brasil, etc.) requiere la realización de estudios adicionales de la vacuna. Esta información debería recabarse tanto sobre las vacunas más antiguas como sobre las más nuevas. Eyal y Lipsitch han publicado recientemente una revisión similar, sugiriendo alternativas/estrategias para probar las vacunas [2].

Cada vez que surge una enfermedad nueva, se plantean dilemas éticos en relación con la forma de testar las vacunas, los nuevos medicamentos y métodos de atención. La enfermedad aún no se ha descrito completamente, los tratamientos pueden ser desconocidos y la epidemiología se está definiendo en tiempo real. La información disponible es limitada. La regla de oro del diseño de estudios sigue siendo el ensayo clínico aleatorio controlado con placebo. En las primeras etapas del descubrimiento no hay una terapia o vacuna estándar, por lo que se justifica el uso de un placebo. Este ha sido el caso del Covid-19.

Los ensayos terapéuticos se han centrado en probar medicamentos conocidos que se utilizan para otros fines, más que en el desarrollo de nuevos productos. En el caso de las vacunas, la historia ha sido diferente. Los avances en biología han acelerado enormemente el desarrollo de las vacunas y de los ensayos clínicos, que se han hecho con una rapidez impresionante. Desde que en enero de 2020 los científicos chinos dieron a conocer el genoma hasta que se desarrolló la primera vacuna, sólo pasaron 10 semanas. Los métodos de investigación que se desarrollaron a lo largo de muchos años generaron plataformas que permitieron desarrollar vacunas tan pronto como se caracterizó el nuevo virus.

Moderna y BioNTech (que se asoció con Pfizer) produjeron las primeras vacunas, ambas con tecnología de ARNm. Los ensayos de fase 3 que se hicieron con cada una de ellas, compararon la vacuna con un placebo (con un total combinado de 75.000 sujetos), y se completaron en octubre y noviembre de 2020, y la FDA aprobó estas vacunas para su uso de emergencia en diciembre. También se han estado probando otras vacunas, que utilizan diferentes tecnologías, en estudios de fase 1, 2 y 3, y se han presentado solicitudes de aprobación a la FDA, así como a

otros organismos gubernamentales nacionales. Entre ellas se encuentran las siguientes: Johnson and Johnson; Novavax; Oxford-AstraZeneca (Covishield); Sputnik V (Rusia); Sinopharm y Sinovac (China); y Covaxin (India). Hay casi otras 200 candidatas a vacunas en diferentes fases de desarrollo.

El que se sigan desarrollando y testando vacunas Covid ha generado dilemas éticos que incluyen los siguientes [1, 2]:

- (i) En futuros ensayos con vacunas, el grupo control ¿debe recibir una vacuna o un placebo?
- (ii) Antes de que se inicie el estudio ¿Qué información deben recibir los participantes que reciban la vacuna y los que estén en el grupo control en relación con el diseño del ensayo y el acceso a una vacuna que haya demostrado ser eficaz?
- (iii) Para los participantes de los ensayos en curso ¿Es apropiado mantener el enmascaramiento de los que hay recibido placebo? ¿se debería obligar a los patrocinadores de los ensayos a desenmascarar la asignación de los participantes que desean recibir la vacuna?

Si se autoriza una vacuna eficaz, las candidatas a futuras vacunas ¿deben compararse con la vacuna aprobada? ¿Cómo se define "eficaz" y quién lo determina? ¿La OMS? ¿Un organismo científico nacional? ¿Qué ocurre si la vacuna con la que se debe comparar no está disponible en el país en el que se realiza el ensayo? Esto podría deberse a su costo o a las dificultades para mantener las condiciones para garantizar la viabilidad de la vacuna, como el almacenamiento a temperaturas bajo cero que requiere la vacuna de Pfizer/BioNTech. Una vacuna que sólo requiera una dosis y/o que pueda almacenarse a temperatura ambiente sería mucho más atractiva para los países de renta baja y media (PRMB). ¿Debe esta vacuna compararse únicamente con un producto similar que cumpla estos criterios?

Desde la declaración del Grupo Ad Hoc de Expertos de la OMS, elaborada a principios de noviembre y publicada por primera vez a principios de diciembre de 2020 [1], las cosas han cambiado mucho. Se han autorizado varias vacunas eficaces (70-95% contra la enfermedad clínica) en virtud de las disposiciones de uso en emergencia o de uso compasivo. Una o más de estas vacunas podrían estar ahora disponibles en cualquier parte del mundo, aunque el abastecimiento podría ser limitado. La OMS, así como muchas autoridades nacionales de salud pública, ha publicado recomendaciones al respecto.

Como se ha señalado, al principio de la pandemia no había vacunas eficaces, por lo que se justificaba recurrir a una comparación con placebo. Pero las enfermedades nuevas y emergentes son como un río que fluye. La información cambia constantemente y los parámetros éticos deben cambiar también. En este momento parece difícil justificar el uso de placebo en los ensayos de vacunas utilizando cualquiera de los criterios de excepción de la OMS [3].

Aunque la mortalidad es mayor en los mayores de 60 años (y en algunos otros grupos de alto riesgo), también hay morbilidad y mortalidad entre los grupos más jóvenes, por lo que la edad de los participantes no debe tenerse en cuenta al tomar esta decisión.

El riesgo no es despreciable, por lo que, a partir de este momento, los estudios de vacunas tendrán que diseñarse comparando la nueva vacuna con otra que ya esté aprobada (aunque sólo sea una autorización para uso en emergencia).

Así se determinará si la nueva vacuna es tan segura y eficaz como las que ya están en uso. Al no incluir a un grupo placebo, la duración y el costo de los ensayos seguramente aumentarán [4]. Algunos podrían afirmar que en los ensayos de una vacuna contra una nueva variante del SARS-CoV-2 se justificaría el uso de un placebo en el grupo control; pero algunas de las vacunas actuales parecen ser eficaces en la prevención de las formas graves de la enfermedad que causan las nuevas cepas, que podrían ser más contagiosas.

Como en toda investigación en seres humanos, es de vital importancia prestar atención al proceso y al documento de consentimiento informado. Los participantes deben recibir toda la información pertinente sobre la eficacia del producto que se está probando, los posibles efectos secundarios, la compensación en caso de que se produzcan eventos adversos y la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin perjuicio alguno. En caso de que una vacuna resulte eficaz, se debe informar a los voluntarios, quienes deben poder elegir si quieren recibir la vacuna que se está testando u otro producto probado. Incluso si el participante no está en un grupo prioritario para recibir la vacuna, la mitad del grupo de estudio habrá recibido la vacuna y también deberán hacerlo los sujetos del grupo control. El documento de consentimiento informado debe ser claro en cuanto a estas cuestiones, y el participante debe haberlo entendido (se podría aplicar un cuestionario para verificar su comprensión). Hay que hacer todo lo posible para dar seguimiento a los casos y a los grupos control, por las mismas razones expuestas por el comité de la OMS.

Una vez finalizado el estudio ¿qué información deben recibir los participantes en el ensayo? ¿Es justo o ético no informar a un participante en el ensayo sobre la vacuna que ha recibido? Si las vacunas basadas en diferentes plataformas interfieren entre sí ¿no se debería informar al participante? Por el momento, no hay estudios que permitan saber si las vacunas interactúan entre sí [5]. Si el participante desea utilizar una vacuna distinta a la primera (o placebo), debería tener la información necesaria para tomar una decisión informada. A modo de ejemplo, Moderna desenmascaró su ensayo e informó a los participantes que estaban en el grupo placebo, dándoles la opción de recibir la vacuna. La comparación a largo plazo de la vacuna con el placebo ya no es posible, pero se abre la oportunidad de fortalecer los datos de seguridad y obtener información sobre la eficacia de la vacuna a largo plazo.

Las autoridades de salud pública están preocupadas, y con razón, por la posibilidad de que muchos rechacen la vacuna, una respuesta que suele denominarse indecisión por las vacunas. La indecisión pondrá a muchos individuos en riesgo de infección y podría limitar la inmunidad general de la población. Las razones que se aducen para dudar de la vacuna son las creencias religiosas, la política, las noticias falsas (que forman parte del panorama infodémico) y la incompreensión del riesgo, tanto individual como comunitario. Una de las razones subyacentes a las dudas relacionadas con la vacuna es la falta de confianza en el gobierno, en la ciencia y en las autoridades de salud pública.

Por lo tanto, es fundamental que las empresas farmacéuticas, los organismos reguladores de medicamentos, el gobierno y la salud pública desarrollen y fomenten la confianza. Si el público siente que se le oculta información y que no se informa plenamente a los participantes en el estudio, la confianza se verá afectada y ninguna cantidad de datos podrá superar esta desconfianza, especialmente a corto plazo. La caída de las tasas de vacunación contra el sarampión y el aumento de casos de sarampión fueron consecuencia de la controversia sobre la vacuna contra el dengue en Filipinas [6]. Si se quiere que estas vacunas lleguen a los brazos del público, los investigadores deben asegurarse de que las pruebas de las nuevas vacunas se realicen con calidad científica y ética, y la información es clara y transparente.

Referencias

1. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Step for Covid-19 Vaccine Evaluation. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines—Why we Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2):e2(1)-e2(3). Epub 2020 Dec 2.

2. Eyal N, Lipsitch M, How to test SARS-CoV-2 vaccines ethically even after one is available. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 26; ciab182. doi: 10.1093/cid/ciab182. Online ahead of print.
3. Rid A, Saxena A, Baqui AH, Bhan A, Bines J, Bouesseau M-C, et al. Placebo use in vaccine trials: recommendations of a WHO expert panel. *Vaccine*. 2014 Aug 20; 32(37): 4708-12. Epub 2014 Apr 25.
4. Cohen J. First vaccine may stymie hunt for better ones, *Science*. 2020 Oct 3 [cited 2021 March 6]; 370(6515): 389-90. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/370/6515/389>
5. World Health Organisation. COVID-19 Vaccines: Surveillance Safety Manual. Geneva, Switzerland; World Health Organization: 2021 [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Establishing_surveillance_systems.pdf
6. Beaubien J. The Philippines is fighting one of the world's worst measles outbreaks. *NPR News*. 2019 May 23 [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/23/725726094/the-philippines-is-fighting-one-of-the-worlds-worst-measles-outbreaks>

'No' a los ensayos clínicos de vacunas controlados con placebo

("No" to placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines)

Aasim Ahmad, Murtaza F Dhrolia

Indian Journal of Medical Ethics, 17 de marzo de 2021. DOI:10.20529/IJME.2021.019

<https://ijme.in/articles/no-to-placebo-controlled-trials-of-covid-19-vaccines/>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: Placebo, ensayos de vacunas, Covid-19, estándar de atención, OMS, explotación, injusticia social, desabastecimiento de vacunas, acceso a vacunas, investigación clínica, ensayos clínicos

Resumen

Recientemente, el grupo de expertos ad hoc de la OMS propuso que es ético continuar con los ensayos clínicos de la vacuna Covid-19 controlados con placebo en los países en los que no hay vacunas disponibles, aun cuando esta vacuna se esté comercializando y utilizando en otros lugares. La razón de esta propuesta es el habitual argumento científico que afirma que estos ensayos son el método más eficiente para obtener resultados fiables, y que en estos países se seguirá aplicando el estándar de atención local, es decir, la no vacunación, por lo que los participantes no quedarán en peor situación. Refutamos este argumento por dos motivos. En primer lugar, la cuestión de la equidad y la justicia global, por la que se considera que la escasez de vacunas en la mayoría de los países ha sido generada por las naciones ricas que han acaparado las vacunas. En segundo lugar, la cuestión de la ciencia frente a la ética de la investigación, que argumenta que existen métodos científicos válidos, como los ensayos de no inferioridad, que pueden aportar resultados fiables, y que la aplicación de un estándar de atención impuesto por las naciones ricas es poco ético y posiblemente podría considerarse una explotación. Por lo tanto, creemos que el grupo de expertos ad hoc de la OMS se equivoca al proponer que se sigan realizando ensayos de vacunas Covid-19 controlados con placebo.

La primera vacuna Covid-19 se administró a principios de diciembre de 2020, y el 18 de enero de 2021, el jefe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, dijo: "Ya se han administrado más de 39 millones de dosis de la vacuna en al menos 49 países de ingresos altos. Sólo se han administrado 25 dosis en un país de ingresos bajos.

Ni 25 millones, ni 25.000; sólo 25". Arremetió contra el comportamiento de los países ricos, porque alargará la duración de la pandemia de Covid-19 y el costo económico de las restricciones necesarias aumentará el sufrimiento humano y económico [1].

Suponemos que para sacar lo mejor de una situación global muy negativa, el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS propuso que "mientras los suministros de vacunas sean limitados... es éticamente apropiado continuar con el enmascaramiento de los que durante los ensayos en curso han recibido placebo y asignar aleatoriamente a los nuevos participantes a recibir la vacuna o el placebo... aun cuando se estuvieran comercializando vacunas efectivas en otros lugares". Lo proponen porque piensan o creen que "existe el riesgo de omitir o exagerar eventos adversos menos frecuentes, pero clínicamente importantes" y "...las personas que se inscriben en los ensayos clínicos por razones altruistas **probablemente** [énfasis añadido por los autores] entenderán el valor de reunir datos que permitan dilucidar mejor la seguridad y eficacia de estas vacunas y su uso adecuado" [2].

Sus argumentos son debatibles en base a dos premisas: la cuestión de la equidad y la justicia globales y la cuestión de la ciencia y la ética en la investigación. Desde ambas perspectivas, creemos que el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS se equivoca.

En lo que respecta a la justicia y la equidad globales, el que el suministro de vacunas en muchos países en desarrollo sea limitado se debe al "nacionalismo de las vacunas" y al acoso económico. Ya en septiembre de 2020, Oxfam advirtió que los países ricos, que representan el 13% de la población mundial, habían comprado el 51% de las posibles vacunas contra el Covid, antes de que se produjeran, e incluso antes de que recibieran la autorización para uso en emergencia [3].

Ahora han comprado más vacunas de las que pueden administrar [4]. La Alianza Popular para las Vacunas (People's Vaccine Alliance) informó que "el año próximo, 70 países pobres sólo podrán vacunar a una de cada 10 personas contra el Covid-19, pues los países ricos ya han comprado la mayoría de los profilácticos" [5]. Los países ricos generaron esta situación de suministro limitado en los países en desarrollo. El Grupo de Expertos ad hoc de la OMS, en lugar de hacer recomendaciones para corregir este error, está dando vía libre para volver a explotar a los países en desarrollo al aprobar el uso de placebo en el grupo control.

La entrega de suministros de vacunas a los países más pobres comenzó en febrero de 2021, a través de COVAX (liderado por Gavi, la Alianza para las Vacunas, la Coalición para la Innovación en la Preparación ante las Epidemias o CEPI, y la OMS). Sin embargo, esta podría no ser una buena noticia para los participantes en investigación, ya que el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS ha declarado que "los patrocinadores de los ensayos no están éticamente obligados a desenmascarar a los participantes que deseen obtener una vacuna diferente que esté en proceso de investigación". Esto eximiría al patrocinador de cualquier obligación ética de desenmascarar a los participantes cuando una vacuna en investigación esté disponible.

Esto nos lleva al segundo dilema sobre la ciencia versus la ética de la investigación. El Grupo de Expertos ad hoc de la OMS afirma que "se necesitará información fiable sobre la seguridad a largo plazo y la duración de la protección... estas cifras deberían ser suficientes para detectar eventos adversos relativamente frecuentes, existe el riesgo de omitir o exagerar reacciones menos frecuentes, pero clínicamente importantes", lo que genera la necesidad de seguir realizando ensayos controlados con placebo. Las dudas sobre la seguridad a largo plazo se pueden abordar mediante el seguimiento de las personas que han sido vacunadas, en una especie de estudio de fase 4. Los autores también han esgrimido los habituales argumentos "científicos" de que "los ensayos aleatorios controlados con placebo son el fundamento de la toma de decisiones clínicas modernas y siguen siendo la manera más eficiente de lograr resultados fiables" [2], justificando así la necesidad de seguir realizando ensayos controlados con placebo. Otro método podría ser el de los ensayos de no inferioridad, en los que se comparan las vacunas ya establecidas con la vacuna del ensayo, de modo que todos los participantes reciben una vacuna, aunque algunos podrían recibir una vacuna de menor eficacia, pero nadie quedaría completamente desprotegido. En su informe, los autores desaconsejan este enfoque debido al "considerable costo en términos de eficiencia". Si la investigación puede realizarse satisfactoriamente de más de una manera, ¿por qué no seleccionar el enfoque que minimice la morbilidad y la pérdida de vidas?

El cuestionamiento ético que plantea este caso es la severidad del daño y la posible explotación de los participantes en el grupo control, así como el tratamiento estándar que se debe aplicar. La pregunta "¿debemos continuar o permitir que se hagan ensayos de vacunas controlados con placebo para la enfermedad de Covid-19 cuando hay vacunas disponibles que a han sido declaradas seguras, eficaces y se están utilizando en muchos países?" se parece mucho a la de "en los ensayos controlados con placebo para el VIH ¿deberían las mujeres de África Occidental

embarazadas y VIH positivas recibir un placebo cuando se ha descubierto que, en otras partes del mundo, la zidovudina es segura y eficaz para la prevención de la transmisión vertical de la infección por el VIH?", o "¿deberían los hombres afroamericanos de Tuskegee, Alabama, quedarse sin tratamiento cuando se ha descubierto que la penicilina es segura y eficaz para el tratamiento de la sífilis?"

Estos contextos históricos (y, posiblemente, los ensayos de la vacuna Covid-19 con placebo) involucran a poblaciones vulnerables que viven en condiciones espantosas, con enfermedades potencialmente mortales, intentando acceder a intervenciones que los investigadores y/o patrocinadores están en condiciones de proporcionar, pero que deciden deliberadamente no hacerlo.

En cuanto a la cuestión del estándar de atención, el argumento a favor de estos ensayos controlados con placebo es que los participantes reciben el tratamiento que constituye el estándar de atención en sus países, que puede consistir en tratamientos no probados o en no recibir ningún tratamiento. Al igual que las recomendaciones actuales del Grupo de Expertos ad hoc de la OMS, en 1994 la OMS justificó el uso de placebo en las mujeres embarazadas infectadas por el VIH que estaban en el grupo de control porque no existía ningún tratamiento alternativo eficaz en esos países y, por tanto, los investigadores no empeoraban la situación de las participantes [6].

A diferencia de algunos ensayos para reducir la transmisión materna del VIH a los bebés, realizados en Tailandia [7] y Uganda [8], que utilizaron placebos como control, hay dos ejemplos históricos, también en Tailandia [9] y Uganda [10], que no utilizaron placebos, ya que los investigadores consideraron que no era ético tratar a un grupo con placebo. Estamos de acuerdo inequívocamente con Lurie y Wolfe en que "[l]as normas éticas aplicadas [en el país en desarrollo] no deben ser menos exigentes de lo que serían en el caso de una investigación realizada en el país [patrocinador]" [11]. Por lo tanto, discrepamos totalmente con los argumentos del Grupo de Expertos ad hoc de la OMS, especialmente en el caso de la vacuna Covid-19, ya que este "estándar de atención" fue impuesto a los países en desarrollo por la injusticia global, y seguir utilizándolo como estándar de atención en la investigación sería evidentemente poco ético y fomentaría la explotación.

Al proponer estos argumentos a favor de los ensayos de la vacuna contra el Covid-19 controlados con placebo, el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS ignora los principales principios que rigen la investigación en seres humanos, que se aclararon de forma explícita en la versión de la Declaración de Helsinki que se aprobó en el 2000, donde se afirmaba que "en la investigación médica en seres humanos, las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto humano deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad" [12].

Este documento, en su versión más reciente de 2013, afirma que "si bien el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca puede primar sobre los derechos e intereses individuales de los sujetos de investigación" [13]. Además, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) ha señalado que el uso de placebo sólo es aceptable "cuando negar una

intervención establecida y eficaz podría exponer a los sujetos, como máximo, a un malestar temporal o a un retraso en el alivio de los síntomas" [14].

Incluso si se considera que la seguridad a largo plazo es una obligación social y ética primordial para superar la actual emergencia mundial, los riesgos de renunciar a la vacunación contra una enfermedad potencialmente mortal son tan altos que negar una intervención sería completamente antiético. Si se aceptara, podría también sentar un precedente para futuras investigaciones, dificultando la protección del bienestar de los participantes en investigación, especialmente en países con acceso limitado o nulo a una intervención eficaz conocida.

Estamos en desacuerdo también con el argumento de que el consentimiento informado y la revisión independiente son mecanismos suficientes para proteger a los participantes en la investigación de riesgos injustificados o excesivos. En muchos países en desarrollo, se considera que la profesión médica tiene la misión sagrada de salvar vidas; por tanto, los médicos se perciben como "próximos a Dios" y se tiene la seguridad de que hacen siempre lo mejor para sus pacientes, lo que convierte a los participantes en personas extremadamente susceptibles al equívoco terapéutico. Los médicos también se consideran figuras de autoridad que ejercen mucho poder y por ende decirles "no" sería muy difícil para los participantes.

A esto se añaden el miedo a la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad de Covid-19 y el acceso limitado o nulo a una vacuna eficaz conocida, por lo que, en los países en desarrollo, en una situación tan vulnerable, es muy improbable que el consentimiento sea verdaderamente informado. Además, en países con pocos recursos, la revisión independiente es muy poco consistente en su capacidad para proteger a los pacientes, especialmente en cuestiones relacionadas con el placebo y el estándar de atención. Así, el comité de ética, que puede no ser muy versado en el tema, acaba tomando decisiones que pueden ser muy diferentes.

Aunque el histórico estudio de Tuskegee y los ensayos para la prevención de la transmisión vertical del VIH controlados con placebo que se realizaron en los países en desarrollo fueron objeto de un acalorado debate con contraargumentos éticos, lamentablemente abrieron la puerta al uso de placebo incluso cuando se disponía de intervenciones eficaces. Con la creciente carga de Covid-19 y las graves limitaciones de recursos en los países en desarrollo, es probable que estos estudios aumenten, especialmente tras la recomendación del Grupo de Expertos ad hoc de la OMS, por lo que se deben someter a debate y posiblemente detenerlos.

Deberíamos esforzarnos por tener un estándar ético único para la investigación, que evite que se pueda seguir utilizando la situación económica global para explotar a los participantes, aprovechando el nivel de atención que prevalece en muchos países en desarrollo, agravado por gobiernos nacionales ineficientes y a veces corruptos.

Como declaró Hans Jonas en 1968 [15], "No olvidemos que el progreso es un objetivo opcional, no un compromiso incondicional... Recordemos también que un progreso más lento en la conquista de la enfermedad no amenazaría a la sociedad, ...

pero que la sociedad sí se vería amenazada por la erosión de aquellos valores morales cuya pérdida, posiblemente causada por una búsqueda demasiado despiadada del progreso científico, haría que sus triunfos más deslumbrantes no valieran la pena".

El jefe de la OMS hizo una declaración similar en 2021, al calificar la producción de la vacuna "en menos de un año desde el inicio de la pandemia como un 'logro científico asombroso'"; pero añadió que "el mundo está al borde de un fracaso moral catastrófico, y el precio de este fracaso se pagará con vidas y medios de subsistencia en los países más pobres del mundo". Advirtió que es poco probable que las esperanzas de acabar con la pandemia rápidamente fructifiquen si las naciones ricas continúan con el "enfoque de 'primero yo'", ignorando las necesidades de los más pobres y vulnerables del mundo [1].

Declaración: Las opiniones expresadas en este artículo son las de los autores y no representan necesariamente las de la institución afiliada o las del Grupo de Expertos en Ética y COVID-19 de la OMS.

Referencias

1. Deutsche Welle. Coronavirus: WHO chief blasts rich countries for hoarding vaccines. *DW.com*. 2021 Jan 19[cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.dw.com/en/coronavirus-who-chief-blasts-rich-countries-for-hoarding-vaccines/a-56271314>
2. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation. Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines—Why we still need them. *New Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):e2
3. Oxfam International. Small group of rich nations have bought up more than half the future supply of leading COVID-19 vaccine contenders. 2020 Sep 17[cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.oxfam.org/en/press-releases/small-group-rich-nations-have-bought-more-half-future-supply-leading-covid-19>.
4. Cohen R, COVID vaccines: rich countries have bought more than they need – here's how they could be redistributed. *Conversation*. 2021 Feb 9[cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://theconversation.com/covid-vaccines-rich-countries-have-bought-more-than-they-need-heres-how-they-could-be-redistributed-153732>.
5. Rees V. Rich countries buy up majority of COVID-19 vaccine doses, People's Vaccine Alliance says. *Eur Pharm Rev*. 2020 Dec 10[cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/136170/rich-countries-buy-up-majority-of-covid-19-vaccine-doses-peoples-vaccine-alliance-says/>
6. World Health Organisation. Recommendations from the Meeting on Mother-to-Infant Transmission of HIV by Use of Antiretrovirals. Geneva: World Health Organisation; 1994 June 23–25 [cited 2021 Feb 18]. Available from: http://www.columbia.edu/cu/musher/AIDS_case/geneva_conference.htm.
7. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):773-80.
8. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med*. 1996;335:1621-9.
9. Thisyakorn U, Khongphatthanayothin M, Sirivichayakul S, Rongkavilit C, Poolcharoen W, Kunanusont C, Bien DD, Phanuphak P. Thai Red Cross zidovudine donation program to prevent vertical

- transmission of HIV: the effect of the modified ACTG 076 regimen. *AIDS*. 2000 Dec 22;14(18):2921-7.
10. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 1999 Sep 4;354(9181):795-802.
 11. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997 Sep 8;337(12):853-6. doi: 10.1056/NEJM199709183371212.
 12. World Medical Association. Declaration of Helsinki-IV. Edinburgh, Scotland: 52nd WMA; 2000 Oct[cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct2000/>
 13. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Fortaleza Brazil: 64th WMA General Assembly; 2013 Oct[cited 2021 Feb 18]
 14. Council for International Organisations of Medical Sciences, World Health Organisation. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. World Medical Association; 2002. Guideline 11.
 15. Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with human subjects. In: Humber JM, Almeder RF, eds. *Biomedical Ethics and the Law*. Boston, MA: Springer;1979. pp. 219-47.

Ensayos relacionados con Covid-19 controlados con placebo: una oportunidad perdida para establecer una guía internacional (Placebo control in Covid-19 trials: A missed opportunity for international guidance)

Urban Wiesing, Hans-Jörg Ehni

Indian Journal of Medical Ethics, 22 de marzo de 2021.

DOI:<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.022>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Tags: Ética de la investigación, Declaración de Helsinki, Directrices CIOMS, control con placebo, vacuna contra el Covid-19

Resumen

Las vacunas que previenen el Covid-19 se han aprobado en varios países. ¿Sigue siendo éticamente aceptable utilizar placebo como control en el desarrollo de otros candidatos a vacunas? Si se consultan dos de las directrices internacionales más influyentes en la investigación biomédica, la Declaración de Helsinki y la guía de CIOMS, la respuesta es "no". Se discuten las implicaciones para la investigación de vacunas en curso, y cómo a pesar de todo se podría justificar el uso de placebo en el grupo control. Sin embargo, el conflicto ético sigue siendo muy problemático. Se sugiere que, en el futuro, estos dilemas éticos se eviten mediante la introducción de un nuevo sistema de gobernanza global. Una vez aprobadas las vacunas, la normativa mundial debería obligar a los productores a proporcionar la cantidad necesaria de dosis de vacunas para los participantes en los grupos control de las investigaciones de vacunas en curso.

Introducción

De vez en cuando se observa un fenómeno interesante en la ética médica: los especialistas en ética deliberan sobre un problema durante mucho tiempo sin encontrar una solución aceptable para todos. Después, el problema puede desaparecer durante cierto tiempo, para reaparecer de repente y convertirse en el centro de un debate contemporáneo. Uno de estos problemas es la permisibilidad ética del uso de placebo como control en los ensayos clínicos cuando se dispone de una terapia estándar. Esta cuestión está cobrando urgencia una vez más en los ensayos de la vacuna contra el Covid-19, ya que disponemos de vacunas recientemente aprobadas.

Este problema se ha debatido ampliamente en la literatura, en el contexto de los estudios realizados en África subsahariana y en Tailandia [1]. Allí se probó el tratamiento para la prevención de la transmisión vertical del VIH, es decir de la madre al feto, en comparación con placebo, aunque los países ricos disponían de una terapia estándar costosa y algo difícil de administrar. Esta terapia, no estaba disponible en las regiones pobres del mundo. Los defensores del control con placebo argumentaron que, en

esos casos, estos ensayos eran metodológicamente superiores y los investigadores clínicos no tenían la obligación de ofrecer una opción terapéutica como parte de la investigación. Es más, argumentaban que, en las regiones pobres, la relación riesgo-beneficio de la participación en el ensayo no sería peor que la de la no participación. Sin embargo, sus oponentes consideraban que tenían la obligación de ofrecer las opciones terapéuticas existentes al grupo comparador, temían la explotación de los países pobres en beneficio de los ricos, y que se estableciera un umbral muy bajo para determinar lo que se consideran riesgos aceptables en este contexto. Como suele ocurrir en la ética aplicada, ninguno de los dos bandos logró imponerse al otro.

La cuestión detonó varias revisiones de la Declaración de Helsinki (DdH). Tras largos debates, en Fortaleza (Brasil) se llegó a la versión de 2013, que fue aceptada por la mayoría de los delegados presentes en la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial [2]. Las guías de CIOMS también se adaptaron en consecuencia, en el sentido siguiente: si se dispone de una terapia estándar, los ensayos con placebo pueden realizarse sólo por razones científicas convincentes y si involucran riesgos bajos [3]. La verdadera controversia se aplacó sin que se resolviera de forma concluyente.

Ahora ha vuelto a resurgir la cuestión de si el control con placebo es éticamente permisible en el contexto de los ensayos de fase 3 de las vacunas contra el Covid-19. El desarrollo de varias vacunas ha sido extraordinariamente rápido, ya que los ensayos de fase 3 estaban todavía en curso cuando se aprobó el uso médico de una vacuna en diciembre de 2020 y de otra en enero de 2021, cambiando rápidamente la situación. La cuestión también se plantea para los ensayos que se inician después de la primera aprobación de una vacuna: ¿Se debe permitir que los ensayos controlados con placebo que están en curso continúen sin cambios? ¿Se debería permitir la realización de más ensayos controlados con placebo? ¿Qué dice la Declaración de Helsinki (DoH) y la guía de CIOMS al respecto?

Los autores son conscientes de que estos dos documentos tienen un estatus diferente en los distintos países. La gama va desde recomendaciones vagas, pasando por el derecho indicativo, hasta

su adopción completa en la legislación. Por lo tanto, no se puede concluir fácilmente que exista una obligación legal de adherirse a estos documentos en un país determinado. Sin embargo, los principios éticos que subyacen a ambos deben ser discutidos como principios globales, sea cual sea su estatus legal, ya que están entre las directrices internacionales más influyentes en materia de investigación biomédica.

¿Hay que obligar a utilizar las vacunas recién autorizadas como control activo?

El acuerdo que se plasmó en las guías consistió en primero definir el comparador que debe utilizarse como estándar. El artículo 33 de la DoH exige el/los "mejor(es) tratamiento(s) probado(s)"; y la Directriz 5 del CIOMS exige una "intervención eficaz establecida" (3: p 15).

A no ser que las nuevas vacunas entren en la categoría de comparador que hemos definido en el párrafo anterior, los controles con placebo serían válidos. Según la DoH se puede realizar una prueba con un placebo "cuando no exista un tratamiento probado". CIOMS exige que se use como comparador una "intervención eficaz establecida" y, por tanto, define los requisitos de forma algo más amplia. Esto incluye no sólo los "mejores tratamientos probados", sino también las posibles alternativas, que podrían ser ligeramente inferiores, pero que un médico podría prescribir justificadamente en base a las pruebas existentes.

Por lo menos en el caso de la aprobación de una intervención para uso en emergencia, se podría argumentar que ésta no se podría considerar como estándar y que su carácter experimental permanece. Sin embargo, incluso en el caso de la aprobación para uso en emergencia de la primera vacuna contra el Covid-19, se trata de una intervención para la cual no existe ninguna alternativa y, por lo tanto, es la única opción de tratamiento para la que existen al menos algunas pruebas. Sin embargo, con una aprobación ordinaria, se establece un nuevo estándar donde antes no existía ninguna otra opción terapéutica. El tiempo que haya estado en vigor ese estándar, o lo extendido que esté el acceso al mismo, no cambia el hecho de que, según la evidencia científica es un estándar. Actualmente se han aprobado múltiples vacunas contra el Covid-19, y no solamente a través de una aprobación para uso en emergencia. Esto significa que hay al menos un comparador que cumple las condiciones tanto de la DoH como de las guías CIOMS.

Condiciones que deben cumplir las excepciones

Según el DoH y la guía de CIOMS, cuando hay un comparador disponible, solo se puede utilizar placebo como control bajo las siguientes dos condiciones:

- (i) El riesgo de utilizar un placebo en lugar de un comparador no debe ser superior al "riesgo de daño grave e irreversible", según el DoH. La guía de CIOMS fija el límite en un "aumento menor por encima del riesgo mínimo".
- (ii) Debe haber razones científicas convincentes (DoH: "razones metodológicas imperiosas y científicamente sólidas", CIOMS: "razones científicas imperiosas").

¿Se cumplen estas condiciones?

La primera condición no se cumple. Contagiarse de Covid-19, sobre todo en el caso de los participantes en el estudio de mayor edad, es un riesgo mayor de lo que permite cualquiera de las guías. Esto se debe a que es potencialmente letal. Incluso una evolución más leve de la enfermedad se asocia a daños irreversibles a largo plazo, como la pérdida del sentido del olfato o del gusto, y la reducción del rendimiento físico. Dado que ambas condiciones deben cumplirse, ya habría razones suficientes para rechazar los controles con placebo en el presente caso.

Tampoco se cumple la segunda condición. La eficacia de una nueva vacuna se podría determinar comparándola con una vacuna existente. Sólo que sería más laborioso y probablemente produciría resultados claros con menor rapidez. Sin embargo, estas no son "razones científicas imperiosas" ya que por imperioso se entiende necesario o indispensable.

Por lo tanto, no se cumple ninguna de las dos condiciones que CIOMS y la DoH exigen para aceptar excepciones. En consecuencia, tras la primera aprobación de una vacuna, ningún otro ensayo de fase 3 con una vacuna contra el Covid-19 debería hacerse contra placebo. En sentido estricto, también habría que modificar el diseño de los ensayos en curso.

¿Excepciones a la regla?

Sin embargo, la realidad permite refutar estas guías: las vacunas aprobadas son muy escasas, y el mundo se encuentra actualmente en una situación excepcional. La actual pandemia es una emergencia mundial debida a una enfermedad altamente contagiosa que ha provocado y sigue provocando una gran carga de muertes y daños económicos. La pandemia está teniendo un impacto tremendo en la vida de las personas; es lo que más ha afectado la vida de las personas en las últimas décadas. Hasta ahora ha provocado más de dos millones de muertes en todo el mundo, y sólo se puede contener con el distanciamiento social y las cuarentenas. Además, actualmente no existe ningún tratamiento eficaz para las infecciones por Covid-19. Esto implica que el valor social de las nuevas intervenciones terapéuticas y preventivas es excepcionalmente alto. Por lo tanto, cabe cuestionarse si la DoH y la guía de CIOMS se han redactado en términos generales. ¿Están lo suficientemente diferenciadas para adecuarse a esta situación excepcional? Y la pregunta general sigue siendo: ¿Existen suficientes razones éticas para desviarse de las guías? Un Grupo de Expertos Ad Hoc de la OMS en un documento sobre los próximos pasos para la evaluación de una vacuna contra el Covid-19 (en adelante Grupo de Expertos Ad Hoc de la OMS) [4, y Wendler et al [5] han presentado argumentos a favor de más ensayos de fase 3 controlados con placebo.

Se podría argumentar que, en referencia al control con placebo, ambas guías establecen un límite superior absoluto al riesgo que se puede asumir. Para la investigación sin placebo, no especifican un límite superior de riesgo aceptable. En caso necesario, sopesan el riesgo para los participantes en el estudio que no tienen posibilidad de beneficiarse con el beneficio para futuros pacientes y la sociedad. En la situación actual, se podría argumentar que el beneficio de otra vacuna para la sociedad es extraordinariamente importante. Además, una pandemia en la que ni siquiera se dispone de una vacuna aprobada en la mayoría

de los países, y para la que es urgente contar con vacunas alternativas, constituye una emergencia especial.

Asumiendo que los párrafos de la DoH y de la guía CIOMS sobre el placebo sean inadecuados para la situación excepcional actual, se podría intentar mantener el riesgo para los participantes en los estudios lo más bajo posible. Esto no resolvería el problema, pero reduciría el posible conflicto. ¿Qué opciones podrían reducir el riesgo para los participantes en un ensayo controlado con placebo? Entre los acuerdos post ensayo, a los participantes que estuvieron en el grupo placebo se les podría ofrecer la vacuna inmediatamente después de finalizar el estudio, lo que reduciría su riesgo general de contraer el Covid-19. Minimizar el tiempo durante el cual los participantes reciben sólo el placebo y asignar al grupo placebo sólo a los participantes que no tienen mayor riesgo de contraer Covid-19 grave podría reducir los riesgos del estudio. Los ensayos de vacunas podrían incluir sólo a voluntarios sanos. Basándose en el argumento de la consistencia, el riesgo aceptable para ellos se podría establecer en un nivel tan alto como se suele hacer en los ensayos de fase 1. Sin embargo, tanto la interrupción prematura del grupo placebo como la selección de participantes especialmente sanos podrían reducir la fuerza explicativa del estudio y/o sesgar los resultados.

Por otra parte, los nuevos estudios podrían tardar más tiempo, por lo que podría haber una tendencia a reducir los requisitos para la aprobación. Sin embargo, hay que tener cuidado con esto. Desde el punto de vista ético, apoyarse en el "excepcionalismo de la investigación durante la pandemia", como lo describen London y Kimmelman [6] no sería justificable, porque equivale a una renuncia a utilizar "métodos rigurosos" en el diseño de los estudios y, por tanto, reduce la posibilidad de obtener "estimaciones de impacto no sesgadas". Muchas más personas estarían expuestas al riesgo de recibir una vacuna mal experimentada en comparación con las que se enfrentan al riesgo de estar en el grupo control que recibe placebo durante un ensayo. También resultaría perjudicial si los estudios con escasa fuerza explicativa socavaran la confianza en la investigación y en las vacunas aprobadas.

Además de informar sobre las medidas para reducir el riesgo de los participantes en el grupo placebo, también habría que informar sobre el control con placebo. En el caso de los ensayos en curso, habría que informar a los participantes sobre las nuevas circunstancias, darles la opción de salirse, desenmascarar el grupo en el que están o continuar, y hacer arreglos especiales para después del estudio. Los participantes en el grupo placebo deberían recibir después del estudio una vacuna que haya probado con éxito su eficacia.

¿Qué significa para los diferentes estudios?

1) ¿Qué debería ocurrir si se aprueba la vacuna de un competidor durante un ensayo en curso? Cuando se siga realizando un estudio mientras hay escasez de la vacuna aprobada, quizás podría justificarse mantener el control con placebo por el hecho de que no es posible utilizar un control activo y se necesita urgentemente una vacuna alternativa, especialmente por la escasez, la evolución de la pandemia y la eficacia de las diferentes vacunas frente a las diferentes variantes del virus. También podría justificarse un control con placebo, sobre todo para los participantes en el estudio que, como voluntarios sanos, no pertenecen a ningún grupo de riesgo ni a ningún otro grupo

prioritario para recibir la vacuna. El periodo de tiempo hasta que todos los participantes reciban la vacuna debería ser el más corto posible. Sin embargo, de acuerdo con la argumentación anterior, se debe mantener la validez científica de dicho estudio. Sin duda, habría que informar a los participantes sobre cualquier comparador recientemente aprobado.

Si una vacuna estuviera ampliamente disponible durante o al comienzo de un estudio, probablemente muchos menos sujetos estarían dispuestos a la posibilidad de recibir un placebo en lugar de una vacuna eficaz. Muchos podrían abandonar un ensayo en curso. Es probable que solo los sujetos de bajo riesgo participaran en un ensayo nuevo. Esto también podría reducir el poder explicativo de un estudio.

2) Un segundo caso sería el de un estudio que se inicia después de la aprobación de una o más vacunas. En este caso, el control con placebo sería más difícil de justificar, especialmente si es previsible que la(s) vacuna(s) esté(n) ampliamente disponible(s) durante el estudio en curso. El argumento más importante que podría esgrimirse a favor de un control con placebo es la aprobación más rápida de otra vacuna, porque aportaría un beneficio para la sociedad. En principio, esto también se aplica al caso particular de que la vacuna ya esté aprobada y ampliamente disponible en un país, mientras que en otro se acaba de iniciar un ensayo para explorar una alternativa local.

La dimensión internacional

Ni la Declaración de Helsinki ni la guía CIOMS permiten excepciones para el control con placebo por falta de disponibilidad local. Sin embargo, es precisamente esto lo que el Grupo de Expertos ad hoc de la OMS consideró aceptable: "Los países con acceso limitado o nulo a una vacuna eficaz conocida podrían, por tanto, permitir desde el punto de vista ético, la realización de ensayos controlados con placebo de vacunas de posible utilidad para ellos, incluso cuando ya se estuvieran comercializando vacunas eficaces en otros lugares" [4]. Es probable que los permisos para implementar diferentes regímenes de placebo, en respuesta a las diferencias regionales, la mayoría de las cuales también se relacionan con diferentes niveles de riqueza, enfrenten una enérgica oposición política de los países más pobres y entre los grupos de defensa de los derechos de los pacientes, como ocurrió en el caso de los ensayos sobre el VIH mencionados al principio.

Resumiendo, ciertamente se pueden encontrar argumentos en contra de mantener el control con placebo cuando hay un comparador, como también argumentos a favor. Sin embargo, hay que ser conscientes de que en estos casos no se cumplen los requisitos de la DoH ni de la guía de CIOMS. Hay que reconocer que esto es una desventaja importante. Ambos documentos representan un consenso político que se ha conseguido con mucho esfuerzo y no se debe abandonar a la ligera. Las normas específicas para usar placebo como control surgieron como resultado de la importante presión ejercida por los países más pobres, que consideraron que el riesgo de abuso aumentaba al utilizar el placebo como control. Vieron que ellos tendrían un mayor riesgo de abuso si se permitía el control con placebo, mientras que los estudios en los países ricos utilizarían como control la terapia estándar. Además, los pacientes de los países ricos serían los más beneficiados por los resultados de esos estudios. Los países pobres temían la explotación en beneficio de

los países ricos. Esto provocó la redacción de la DoH y de las guías CIOMS. La validez y el prestigio internacional de los documentos podrían verse erosionados si se desviaran de la situación actual, con consecuencias potencialmente perjudiciales para la confianza del público en la DoH y en la guía CIOMS.

Por otro lado, lo que se dijo al principio sigue siendo cierto: los defensores y los detractores del control con placebo cuando existe un comparador probablemente no llegarán a un acuerdo, ni siquiera en esta pandemia. Ambas partes pueden esgrimir argumentos viables en favor de su posición.

Injusticia global

En última instancia, el tema del control con placebo pone de manifiesto el problema básico de toda investigación médica en humanos: ¿cuánto riesgo para los participantes se puede aceptar a cambio de avances en el conocimiento? Si existe un permanente desacuerdo sobre un problema, lo mejor es no dejar que surja el problema. El uso de placebo en los grupos control debido a la escasez de vacunas aprobadas, es decir, con licencia, podría haberse evitado. Un manejo sensato de la investigación de la vacuna contra el Covid-19 habría evitado, desde el principio, los riesgos adicionales para las personas en el grupo control que recibieron placebo. El debate se deriva de un problema fundamental que afecta a la investigación y la atención médica mundial: La OMS se ha quejado de que la vacuna no se distribuyó como parte de un esfuerzo global consolidado, a expensas de los países pobres, y de que no hubo un plan coordinado a nivel mundial para vacunar contra la pandemia. En nuestra opinión, este es un escándalo político y moral.

Esta crítica es aplicable también a la coordinación de la investigación y, por tanto, al problema del control con placebo: una condición previa crucial en este conflicto es la disponibilidad limitada de la terapia estándar. Por lo tanto, ¿qué porcentaje de las dosis actualmente disponibles tendrían que asignarse a los ensayos de fase 3 en curso y a los próximos ensayos para evitar el problema del control con placebo? Seguramente sólo un pequeño porcentaje. No destinar la vacuna a la investigación es un fallo en su distribución. Con varios cientos de millones de dosis, debería ser posible poner a disposición de la investigación unas 100.000 dosis para usar como comparador. Y los participantes que recibieran la terapia estándar como comparador también contribuirían a aumentar la tasa de vacunación en su sociedad. A pesar de todas las ventajas metodológicas que pueda ofrecer un ensayo controlado con placebo, el factor decisivo aquí es si la eficacia de una vacuna nueva se debe comparar con la eficacia de una alternativa ya aprobada y no simplemente con un placebo.

La investigación global carece de regulador competente

El problema era previsible. Se podría haber estipulado en el momento de la primera aprobación que un determinado y reducido porcentaje de una vacuna debe ponerse a disposición para ser utilizada como comparador en investigaciones posteriores. Pero no hay ninguna institución que funcione a nivel mundial que pueda decidir y aplicar esta medida.

En este sentido, estamos ante una falta de capacidad reguladora a nivel mundial. Que no haya una institución global autorizada y con poderes para abordar problemas globales es un fracaso colectivo. Se podría haber resuelto el asunto simplemente poniendo inmediatamente a disposición de la investigación una parte de las vacunas. Pero esto no ocurrió, ya que no existe un organismo responsable. El problema del placebo en los estudios de Covid-19 muestra claramente que para la investigación global no se cuenta con una institución que pueda asumir la responsabilidad a nivel mundial. Si se puede extraer alguna lección de este caso, es ésta: Hay que crear instituciones que tengan competencias adecuadas y puedan responder eficazmente a las estructuras de investigación. Una pandemia global requiere urgentemente que se regule eficazmente la investigación a nivel mundial.

Referencias

1. Ehn H-J, Wiesing U. International ethical regulations on placebo-use in clinical trials: a comparative analysis. *Bioethics*, 2008 Jan; 22(1), 64-74. Doi: 10.1111/j.1467-8519.2007.00587.x
2. World Medical Association, WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013 Oct [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
3. Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS) and World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS and WHO; 2016[cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
4. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines —Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2): e2-3. Epub 2020 Dec 2.
5. Wendler D, Ochoa J, Millum J, Grady C, Taylor HA. COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines. *Science*. 2020 Dec 11; 370(6533):1277-9.
6. London A J, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science*. 2020 May 1; 368 (6490): 476-7. Doi: 10.1126/science.abc1731. Epub 2020 Apr 23.

Un nuevo estudio sugiere que las vacunas COVID-19 se podrían aprobar en función del nivel de anticuerpos inducido, antes de finalizar los ensayos de fase 3 (*New study suggests COVID-19 vaccines could be approved based on antibody levels induced – Before phase 3 trials are finished*)

Madeleine Hoecklin

Health Policy Watch, 7 de julio de 2021

<https://healthpolicy-watch.news/new-oxford-astrazeneca-study/>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: anticuerpos neutralizantes, permisos de comercialización, inmunoglobulina G anti-pico (IgG), dominio de unión a anti-receptor (RBD) IgG, título de neutralización de pseudovirus y título de neutralización en vivo

Los niveles de anticuerpos neutralizantes en individuos vacunados son un indicador importante del éxito de la vacuna COVID-19, y esta información se podría utilizar para impulsar las aprobaciones de vacunas y su administración masiva, incluso antes de completar los grandes ensayos clínicos de Fase 3, sugiere un nuevo estudio realizado por el Grupo de Vacunas de la Universidad de Oxford, Salud Pública de Inglaterra y AstraZeneca [1].

Conocer los biomarcadores inmunológicos podría permitir la autorización de nuevas vacunas en base únicamente a datos de inmunogenicidad y de seguridad, incluso antes de que se completen los ensayos de eficacia a gran escala, que son costosos y requieren mucho tiempo, sugiere un estudio publicado en el servidor de preimpresión, Medrxiv.org.

Por lo tanto, el uso de biomarcadores de anticuerpos para acelerar aún más las aprobaciones de vacunas podría ayudar a satisfacer la enorme demanda insatisfecha que aún existe a nivel mundial, concluyeron los autores del estudio, sugiriendo que se trata de un audaz acercamiento nuevo a las aprobaciones de vacunas.

“Para acelerar el desarrollo de la vacuna, es urgente comprender la relación entre la respuesta inmunitaria a las vacunas y la protección clínica”, observaron los investigadores.

“El poder de las correlaciones en el campo de las vacunas es significativo”, dijo Dan Barouch, director del Centro de Virología e Investigación de Vacunas del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston, autor de un comentario independiente en Nature sobre la nueva investigación [2].

“Si hay una correlación confiable, se puede utilizar en ensayos clínicos para tomar decisiones sobre qué vacunas es probable que funcionen, qué tipo de vacunas es probable que funcionen o cuán duraderas serán las vacunas”, dijo Barouch.

Aun así, la ciencia sobre la respuesta de los anticuerpos no está muy bien establecida, incluso con respecto a la misma vacuna.

“En promedio, la probabilidad de infección disminuye cuando la respuesta inmune es mayor, pero existe una variación sustancial entre los individuos”, reconocieron los autores.

Hasta ahora, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el uso de ocho vacunas [3], incluyendo las dos vacunas fabricadas en China que añadieron en junio. A pesar de un cronograma de I + D muy acelerado, las aprobaciones de las otras vacunas COVID que se están estudiando requieren muchos

meses, ya que deben completarse los ensayos de Fase 3 a gran escala para demostrar su eficacia.

El estudio de Oxford y AstraZeneca comparó las respuestas inmunitarias de 171 personas vacunadas que desarrollaron infecciones sintomáticas con las de 1.404 participantes vacunados que no se infectaron por SARS-CoV2, comparando cuatro biomarcadores clave de los niveles de anticuerpos.

El estudio encontró que los participantes con niveles más altos de anticuerpos neutralizantes tendían a estar mejor protegidos, aunque no completamente, de una infección sintomática.

El riesgo de COVID sintomático disminuyó con el aumento de los niveles de los siguientes biomarcadores de anticuerpos neutralizantes: inmunoglobulina G anti-pico (IgG), dominio de unión a anti-receptor (RBD) IgG, título de neutralización de pseudovirus y título de neutralización en vivo. Los anticuerpos de inmunoglobulina G son la base de la protección a largo plazo.

“Encontrar las correlaciones con la protección ha sido realmente un santo grial para esta enfermedad, como para otras”, dijo Daniel Altmann, profesor de inmunología en el Imperial College en un comentario de Nature. “Es sorprendentemente difícil de hacer”.

Al mismo tiempo, aunque las respuestas de anticuerpos que se documentaron en el estudio demostraron tener un valor predictivo fuerte para el desarrollo de infecciones sintomáticas por COVID, no se comportaron de la misma forma, en absoluto, en la prevención de las infecciones asintomáticas.

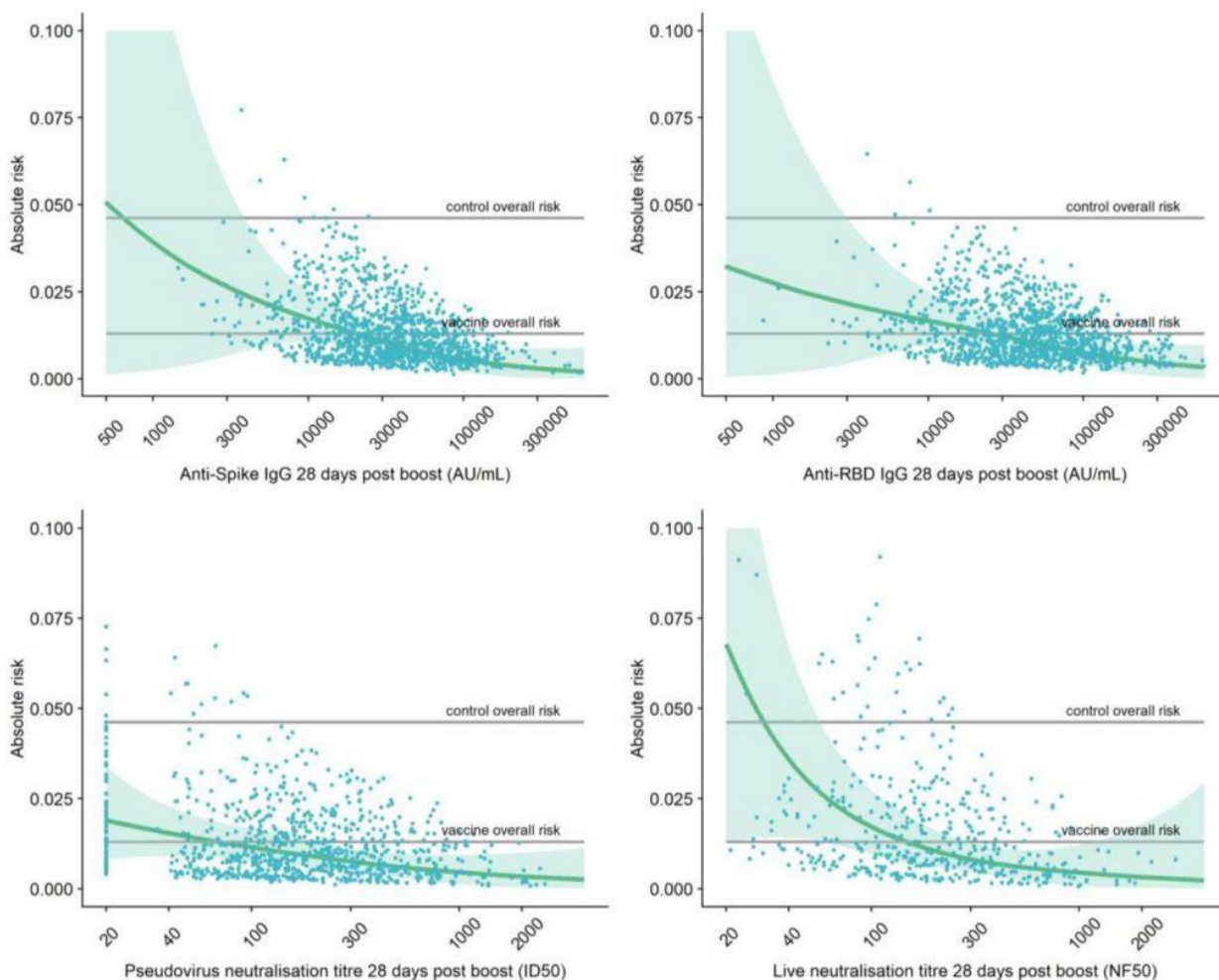
“Las respuestas de los anticuerpos no se correlacionaron con la protección general frente a la infección asintomática”, dijeron los autores, lo que significa que los impulsores de las infecciones asintomáticas siguen eludiendo a los investigadores.

Un estudio previo encontró que las vacunas Pfizer y Moderna producían más anticuerpos neutralizantes que otras vacunas

Otros estudios también han demostrado que los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna [5] son más altos con unas vacunas que con otras [4], lo que explica por qué algunas vacunas alcanzan niveles más altos de eficacia general. En particular, un estudio realizado a fines de mayo encontró que los niveles de anticuerpos neutralizantes inducidos son más altos con las vacunas Moderna y Pfizer, que con las de Johnson & Johnson y AstraZeneca.

Las vacunas de ARNm generaron las respuestas de anticuerpos neutralizantes más fuertes y, como resultado, fueron más protectoras. Las vacunas que indujeron una respuesta más débil proporcionaron niveles más bajos de protección, dijeron los autores.

Vacunas de estudio aprobadas por la OMS – Ahora hay más que se están estudiando



Riesgo ajustado de COVID-19 sintomático primario en función de los marcadores inmunitarios medido a los 28 días de haber recibido la segunda dosis.

Arriba a la izquierda: Anti-Spike IgG 28 días después de haber recibido el refuerzo.

Arriba a la derecha: Anti-RBD IgG 28 días después del refuerzo.

Abajo a la izquierda: títulos de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus, 28 días después del refuerzo

Abajo a la derecha: títulos de anticuerpos neutralizantes vivos 28 días después del refuerzo.

Las líneas grises muestran el riesgo general en el grupo control (MenACWY) y el riesgo general en el grupo que ha recibido la vacuna (ChAdOx1 nCoV-19). Los puntos azules muestran el riesgo absoluto predicho por el modelo a lo largo del rango de valores de anticuerpos incluidos en el análisis, ajustando el riesgo de exposición inicial a la infección por SARS-CoV-2 (covariable lineal transformada por un logit que incluye edad, etnia, IMC, comorbilidades y condición de trabajador en salud). Las áreas sombreadas en verde muestran el intervalo de confianza alrededor de la probabilidad media predicha (línea verde).

En el estudio publicado en Nature, los investigadores encontraron un vínculo entre los niveles de anticuerpos de los participantes registrados en las etapas iniciales de los ensayos clínicos y los resultados de eficacia de la vacuna recabados durante las etapas más tardías de los ensayos.

El estudio estimó que una vacuna tendría una eficacia del 50%, incluso si indujera niveles de anticuerpos un 80% más bajos que los que se detectan en una persona que se haya recuperado del COVID-19.

"Incluso los niveles bajos de anticuerpos, más bajos de lo que pensábamos, probablemente te ayudarán", dijo Altmann

Referencias

- Shuo Feng, Daniel J. Phillips, Thomas White, Homesh Sayal, Parvinder K. Aley, Sagida Bibi, Christina Dold, Michelle Fuskova, Sarah C. Gilbert, Ian Hirsch, Holly E. Humphries, Brett Jepson, Elizabeth J. Kelly, Emma Plested, Kathryn Shoemaker, Kelly M. Thomas, Johan Vekemans, Tonya L. Villafana, Teresa Lambe, Andrew J Pollard, Merryn Voysey, the Oxford COVID Vaccine Trial Group Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2021.06.21.21258528; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21258528>
- Callaway E. Scientists identify long-sought marker for COVID vaccine success. Knowing which signatures in the blood predict protection against COVID-19 could speed the development of new vaccines. Nature 1 de julio de 2021 <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01778-2>

3. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process 2 de julio de 2021
https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02July2021.pdf
4. Mallapaty S. Scientists zero in on long-sought marker of COVID-vaccine efficacy. Nature, 21 de mayo de 2021
<https://doi.org/10.1038/d41586-021-01372-6>
5. Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A. *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

Detección de efectos significativos de los antivirales contra COVID-19 en ensayos controlados aleatorios con tamaños de muestra razonables: un estudio de modelación (*Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study*)

Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, et al. (2021) *PLoS Med* 2021; 18(7): e1003660. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003660>
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003660>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: descomposición de virus, replicación viral, tamaño de muestra, ensayos clínicos, criterios de selección, ECA

Resumen

Contexto. El desarrollo de un fármaco antiviral eficaz para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una prioridad de salud global. Aunque utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* se han identificado varios fármacos candidatos, hay poca evidencia proveniente de ensayos clínicos que sea consistente y convincente. La falta de evidencia de los ensayos clínicos puede deberse en parte al diseño imperfecto de los ensayos.

Investigamos cómo se deben diseñar los ensayos clínicos con antivirales, centrándonos especialmente en el tamaño de la muestra de los ensayos controlados con asignación aleatoria.

Métodos y resultados. Se realizó un estudio de modelos computacionales para ayudar a comprender las razones detrás de los hallazgos inconsistentes en los ensayos clínicos y para mejorar el diseño de los ensayos clínicos. Primero analizamos los datos longitudinales de carga viral en el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sin tratamiento antiviral, utilizando un modelo de la dinámica de virus dentro del huésped. La carga viral ajustada se clasificó en tres grupos diferentes utilizando un enfoque de conglomerados. La comparación de los parámetros estimados mostró que los tres grupos se caracterizaron por tener diferentes tasas de descomposición viral (valor de $p < 0,001$). Las tasas medias de descomposición fueron $1,17 \text{ d}^{-1}$ (IC del 95%: $1,06$ a $1,27 \text{ d}^{-1}$), $0,777 \text{ d}^{-1}$ ($0,716$ a $0,838 \text{ d}^{-1}$) y $0,450 \text{ d}^{-1}$ ($0,378$ a $0,522 \text{ d}^{-1}$) para cada uno de los tres grupos, respectivamente. Tal heterogeneidad en la dinámica del virus podría ser una variable de confusión, si se asocia con la asignación del tratamiento en los programas de uso compasivo (es decir, estudios observacionales).

Posteriormente, hicimos una simulación imitando a los ensayos controlados con antivirales y con asignación aleatoria. Se añadió al modelo el efecto de un antiviral que provoca una reducción del 95% al 99% en la replicación viral. Para ser realistas, asumimos que la asignación al azar y el tratamiento se inician con cierto retraso después de la aparición de los síntomas. Utilizando la duración de la diseminación del virus como resultado, el tamaño de la muestra para detectar una diferencia media estadísticamente significativa entre los grupos que recibieron el tratamiento y placebo (asignación 1: 1) fue 13.603 y 11.670 (cuando el efecto antiviral fue del 95% y 99%, respectivamente) por grupo, si se

inscribe a todos los pacientes independientemente del momento de la aleatorización. El tamaño de la muestra se redujo a 584 y 458 (cuando el efecto antiviral fue del 95% y 99%, respectivamente) al inscribir únicamente a los pacientes que recibieron tratamiento dentro de las 24 horas después de haber experimentado síntomas. Confirmamos que el tamaño de la muestra se redujo de manera similar cuando como variable de resultado se utilizó la carga viral acumulada en una escala logarítmica.

Utilizamos un modelo de dinámica viral convencional, que puede no reflejar completamente los mecanismos detallados de la dinámica viral del SARS-CoV-2. El modelo se debe calibrar tanto en términos de configuración de parámetros como de acuerdo con la estructura del modelo, lo que produciría un cálculo del tamaño de la muestra más confiable.

Conclusiones. En este estudio, encontramos que la asociación estimada en los estudios observacionales puede estar sesgada debido a la gran heterogeneidad en la dinámica viral entre los individuos infectados, y el efecto estadísticamente significativo en los ensayos controlados aleatorios puede ser difícil de detectar debido al pequeño tamaño de las muestras. El tamaño de la muestra se puede reducir drásticamente reclutando pacientes inmediatamente después de desarrollar los síntomas. Creemos que este es el primer estudio que investigó el diseño de los ensayos clínicos para el tratamiento antiviral utilizando el modelo de dinámica viral.

Resumen del autor

¿Por qué realizó este estudio?

La mayoría de los estudios clínicos que han utilizado medicamentos antivirales para el síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) no han logrado detectar un efecto estadísticamente significativo, lo que puede deberse a que los diseños de los ensayos clínicos son deficientes.

El diseño que deberían tener los ensayos clínicos con medicamentos antivirales no se ha estudiado lo suficientemente bien. Especialmente, se requiere establecer una metodología para calcular el tamaño de la muestra.

¿Qué hicieron y qué encontraron los investigadores?

La dinámica del virus SARS-CoV-2 se cuantificó ajustando un modelo de la dinámica de virus a los datos longitudinales de carga viral.

El análisis de conglomerados de las cargas virales ajustadas indicó que había tres grupos distintos, caracterizados por diferentes tasas de descomposición del virus, lo que podría ser un factor de confusión en los estudios observacionales.

La simulación que imita a los ensayos controlados aleatorios demostró que el tamaño de la muestra sería excesivamente grande (> 11.000 por grupo) si no se tienen en cuenta el momento en que se inicia el tratamiento. El tamaño de la muestra

se reduce significativamente al incluir solo a los pacientes inscritos poco después de la aparición de los síntomas.

¿Qué significan estos descubrimientos?

Los ensayos con fármacos antivirales, aleatorios y controlados deben reclutar pacientes lo antes posible después de la aparición de los síntomas o establecer criterios de inclusión basados en el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas para observar resultados estadísticamente significativos.

Los modelos más precisos que reflejan las características de la infección por SARS-CoV-2 pueden proporcionar estimaciones de tamaño de muestra más fiable.

Se cuestionan los ensayos con las plataformas Covid COVID - La velocidad con que se realizan estos ensayos es útil en una pandemia, pero también puede socavar el principio clave de los ECA

(Platform trials called into question — Speed of these trials useful in a pandemic, but can also undermine the key tenet of RCTs)

Crystal Phend

MedPage Today, 21 de abril de 2021

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/92203>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: Recovery, Remap-Cap, ECA, diseño de ECA, sesgo en ECA, tocilizumab, Actemra, sarilumab, Kevzara, Attacc, Activ, Inspiration

Si bien son eficientes, los estadísticos de los NIH cuestionaron la eficacia de los ensayos de plataforma que se han hecho a nivel internacional para obtener resultados sólidos sobre COVID-19.

Este tipo de ensayo clínico aleatorizado (ECA) evita que se tengan que hacer ensayos separados, por lo que ahorran el tener que establecer ensayos clínicos separados, lo que representa una carga de trabajo importante. En su lugar, se comparan múltiples grupos de tratamiento experimental con un solo grupo de control, y los brazos experimentales pueden, en diferentes momentos, ir ingresando y saliendo del ensayo, a medida que se va acumulando información.

La mayoría de los éxitos en la búsqueda de tratamientos para COVID-19 provienen de los grandes ensayos pragmáticos de plataforma, incluyendo los ensayos RECOVERY y REMAP-CAP,

Sin embargo, esta característica que en el caso de una pandemia aporta resultados con una velocidad útil, también puede socavar el principio clave de los ECA: que la aleatorización genera poblaciones de pacientes equivalentes, de modo que las diferencias entre los grupos se pueden atribuir únicamente al tratamiento.

En un entorno clínico que cambia rápidamente como la pandemia por COVID-19, los grupos control no concurrentes pueden ser un problema, dijeron Lori E. Dodd, PhD, del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, y Boris Freidlin, PhD y Edward L. Korn, PhD, ambos del Instituto Nacional del Cáncer, todos ubicados en Bethesda, Maryland.

"Considere la disminución de la mortalidad hospitalaria por Covid-19 que se produjo durante un período de dos meses en la

primavera de 2020, y un ensayo hipotético que comparara un tratamiento control con un nuevo agente ineficaz que no se incluyó en la aleatorización hasta el segundo mes", postularon en una carta al editor del New England Journal of Medicine (NEJM) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2102446>]

"Si se hicieran comparaciones entre los pacientes que recibieron el tratamiento control durante el período de dos meses (abril-mayo de 2020) y los pacientes que fueron asignados al azar para recibir el nuevo agente ineficaz durante el período de 1 mes (mayo de 2020), los resultados sugerirían erróneamente que la mortalidad a los 30 días sería un 37% menor entre los tratados con el nuevo agente ineficaz", anotaron.

Los grupos control no concurrentes pueden generar sesgos, dijo el grupo de Dodd, cuando las proporciones de aleatorización entre los grupos del ensayo cambian a lo largo del tiempo, cuando los países o sitios con diferentes tasas de mortalidad restringen la aleatorización al grupo de control o a ciertos tratamientos del ensayo, o cuando los tratamientos concomitantes difieren entre los grupos tratados que participan en el ensayo.

En su carta, publicada junto con la publicación impresa de los resultados de los ensayos REMAP-CAP y COVACTA [1] sobre los inhibidores de la interleucina-6 para el COVID-19 grave (después de su publicación en línea en febrero), el trío criticó especialmente a a REMAP-CAP [2] por tal sesgo a favor de tocilizumab (Actemra) y sarilumab (Kevzara).

"En este ensayo internacional de plataforma, el grupo de control utilizado en el análisis no se limitó a pacientes que se habían sometido a una asignación al azar simultánea, y se informó que los tratamientos que se utilizaron en el ensayo mejoraron la supervivencia", escribieron Dodd y sus colegas.

"No se puede decir con certeza que el modelo estadístico no haya eliminado el sesgo, especialmente en un ensayo de plataforma complejo y difícil de entender como REMAP-CAP",

concluyeron. "Se puede cuestionar el valor agregado de este ensayo en relación con los otros ensayos aleatorios con controles sencillos y comparables".

Sin embargo, el estadístico senior de REMAP-CAP, Scott Berry, PhD, argumentó que este grupo de autores con un historial de rechazar las innovaciones estadísticas estaba cuestionando lo incuestionable.

"Hay que hacer este tipo de cuestionamientos", dijo a MedPage Today. "Lo que me decepcionó fue que lo adjuntaran a los resultados del ensayo REMAP-CAP sobre tocilizumab y sarilumab, porque estos no tienen este problema".

"Quizás no lo explicamos lo suficientemente bien, pero presentamos exactamente el análisis que querían, que solo incluía a controles concurrentes", señaló, y agregó que "los resultados con los controles concurrentes fueron en realidad un poco mejores".

De hecho, todos los artículos de REMAP-CAP que se publican hacen lo mismo, dijo Berry.

Berry ha participado en el diseño de otros ensayos de plataforma grandes, como ATTACC [3] y algunos brazos de la plataforma ACTIV [4], y argumentó que la carta de NEJM no debería socavar la confianza de los médicos en los resultados.

"Los ensayos de plataforma han aportado resultados increíblemente confiables", dijo. "La mayor parte de lo que sabemos sobre cómo tratar a las personas [con COVID-19] proviene de los ensayos de plataforma. Es lo que el NIH

Operation Warp Speed creó con su programa ACTIV, y realmente ha sido bastante efectivo".

La comunicación es clave para mantener esa confianza, comentó Behnood Bikdeli, MD, del Centro de Investigación y Evaluación de Resultados de Yale, en New Haven, Connecticut, quien ha estado involucrado en el diseño de ensayos clínicos de COVID-19 como INSPIRATION.

"Los resultados finales y sus ventajas e inconvenientes en comparación con los ensayos tradicionales deben comunicarse de manera transparente y comprensible a la comunidad médica, muchos de los cuales pueden no tener un conocimiento detallado del diseño de ensayos clínicos", dijo a MedPage Today. "Dicho esto, antes de que se publiquen todos los detalles, es difícil comprender completamente las fortalezas y limitaciones de los resultados. Sigo entusiasmado con ver los resultados completos de los ensayos de múltiples plataformas".

Referencia

1. Walker, M. Mixed Bag for IL-6 Inhibitors in Severe COVID-19, Medpage Today, 25 de febrero de 2021. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/91369>
2. The REMAP-CAP Investigators "Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19" N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2100433. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>
3. Phend C. Trials Halt Full-Dose Clot Prophylaxis for Severe COVID-19 — Safety concerns cited in ACTIV-4, REMAP CAP, and ATTACC. Medpage Today, 21 de diciembre de 2020 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/90351>
4. Phend C. Trials Halt Full-Dose Clot Prophylaxis for Severe COVID-19 — Safety concerns cited in ACTIV-4, REMAP CAP, and ATTACC. Medpage Today, 21 de diciembre de 2020 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/90351>

Demasiado bueno para ser verdad

Salud y Fármacos, 30 de agosto de 2021

Tags:ECA, ensayo clínico, Brasil, proxalutamida, Covid, tratamiento Covid, Flavio Cadegiani, Applied Biology, CONEP, Kintor Pharmaceuticals, sesgo en ECAs, Topol, dutasterida, bicalutamida

Un comentario publicado en *Science*, en julio de 2021 [1], que resumimos a continuación, critica los resultados de un ensayo clínico realizado en Brasil que, según la primera versión de un artículo que se ha divulgado, pero que todavía no ha sido revisado por pares, afirma que la proxalutamida, un fármaco experimental contra el cáncer de próstata redujo las muertes en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un 77%. Además, según el artículo, el fármaco bloquea la actividad de los andrógenos (hormonas masculinas) y redujo la estancia hospitalaria promedio de los pacientes en 5 días, mucho más que cualquier otro tratamiento probado hasta ahora. Los resultados provisionales de este estudio se anunciaron en una conferencia de prensa en marzo, y lograron que el presidente Jair Bolsonaro promocionara a la proxalutamida como una cura maravillosa, y que los médicos brasileños empezaran a recetar medicamentos similares en sus pacientes.

Sin embargo, a pesar de que la hipótesis detrás del estudio tiene sentido, los hombres son más susceptibles a la hospitalización y

muerte por Covid, muchos no se creen los resultados. El autor del artículo, Flavio Cadegiani, endocrinólogo de la empresa de biotecnología Applied Biology, ha promocionado previamente medicamentos COVID-19 no probados, como la ivermectina, la azitromicina y compuestos antiparasitarios, y muchos consideran que sus afirmaciones con inverosímiles. La Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP) ha iniciado una investigación, y las principales revistas médicas han rechazado la publicación de artículos sobre este estudio.

La proxalutamida es un producto experimental que desarrolló Kintor Pharmaceuticals en China, que se está testando en pacientes con cáncer de próstata. Para el estudio COVID-19, Kintor se asoció con Applied Biology, donde Cadegiani es director clínico. El estudio probó el fármaco en pacientes hospitalizados por COVID-19 en etapas avanzadas. Los médicos de ocho hospitales ubicados en el estado brasileño de Amazonas inscribieron a 645 pacientes. Ninguno había requerido inicialmente ventilación mecánica, y todos estaban recibiendo la "atención habitual", que incluía medicamentos antiinflamatorios aprobados, como la dexametasona, pero a veces también compuestos no probados como la ivermectina. Aproximadamente la mitad también recibió proxalutamida; la otra mitad recibió un placebo durante 14 días.

En marzo, poco más de un mes después de que comenzara el ensayo, Cadeiani y sus colegas anunciaron sus asombrosos resultados provisionales en una conferencia de prensa. El análisis final informa que casi la mitad de los pacientes en el grupo de placebo murieron, en comparación con solo el 11% en el brazo de tratamiento, una reducción del 77% en la mortalidad. Los pacientes que recibieron proxalutamida también tuvieron estancias hospitalarias más cortas, menos necesidad de utilizar ventiladores mecánicos durante el transcurso de su tratamiento, y casi el 81% se recuperó después de 2 semanas, en comparación con el 36% de los que no tomaron el medicamento.

Eric Topol, vicepresidente ejecutivo de Scripps Research Translational Institute dijo "Casi no hay intervenciones médicas en la historia de la medicina que tengan esta magnitud de beneficio, y menos en el caso del COVID-19". Además, en junio, la CONEP inició una investigación porque los autores no informaron las muertes con la celeridad que requiere la regulación de los ensayos clínicos en Brasil. Numerosos investigadores, incluyendo Topol, consideran que el número de muertos es alarmante (un 49% en el grupo control, cuando en EE UU es inferior al 10%); y la velocidad con la que se obtuvieron los resultados también es sospechosa (en febrero se inicia el ensayo y en marzo se anuncian los resultados preliminares).

Cadeiani se defiende diciendo que en ese momento estaba circulando la variante gama del COVID 19 y, en febrero, el 43% de los pacientes del estado de Amazonas hospitalizados por Covid morían. También atribuye parte de sus problemas a los comentarios de Bolsonaro, que contribuyeron a politizar sus hallazgos. Tanto el NEJM como el Lancet se han negado a

publicar artículos sobre sus hallazgos; y el NEJM dijo que los resultados eran demasiado buenos y antes de publicarlos necesitaban acceder a los datos originales para reproducir el análisis.

A pesar de la controversia, algunos médicos brasileños han comenzado a tratar el COVID-19 con otros antiandrógenos y medicamentos para el cáncer de próstata, como dutasterida y bicalutamida. Excepto en el caso del controvertido estudio con proxalutamida, los ensayos con antiandrógenos en pacientes con COVID-19 no han sido alentadores. Un estudio publicado en febrero en el Journal of Urology, dirigido Nima Sharifi de la Clínica Cleveland, encontró que, en 1779 hombres con cáncer de próstata, la terapia de privación de andrógenos (ADT) no tuvo ningún efecto sobre el riesgo de infectarse con SARS-CoV -2. Otro estudio, dirigido por investigadores de la Universidad de Vanderbilt encontró que el tratamiento con ADT en casi 600 pacientes con cáncer de próstata no tuvo ningún efecto sobre el número de personas que murieron por COVID-19.

Es posible que pronto otros ensayos clínicos, con proxalutamida y otros productos similares proporcionen datos adicionales.

Referencia

1. Robert F. Service. "Demasiado bueno para ser verdad": las dudas giran en torno al ensayo que demostró una reducción del 77% en la mortalidad por COVID-19 ('Too good to be true': Doubts swirl around trial that saw 77% reduction in COVID-19 mortality). Science, 7 de julio de 2021. <https://www.sciencemag.org/news/2021/07/too-good-be-true-doubts-swirl-around-trial-saw-77-reduction-covid-19-mortality>

Vasily Vlassov: La Sputnik V y la carrera rusa por tener una vacuna contra la COVID-19

(*Vasily Vlassov: Sputnik V and Russia's covid-19 vaccine race*)

The BMJ, 6 de mayo de 2021

<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/05/06/vasily-vlassov-sputnik-v-and-russias-covid-19-vaccine-race/>

Traducido por Candela Sznajderman

Tags: transparencia, agencias reguladoras, secretismo, comercialización, fraude, ensayos clínicos, Lancet, vacunas, integridad de la ciencia

El desarrollo rápido de las vacunas contra la COVID-19 ha sido un éxito. Sin embargo, en el caso de las vacunas rusas, es un éxito con muchos errores, escribe Vasily Vlassov.

Hace setenta años, la carrera espacial tuvo lugar en países grandes y poderosos que competían entre ellos utilizando la misma tecnología. La tecnología no recibió el nombre de «poder blando (*soft power*)» porque era parte de la Guerra Fría. Pero el primer «Sputnik» y el primer hombre en el espacio eran una especie de poder blando, que durante años, hasta que la URSS invadió Checoslovaquia en 1968, atrajo a muchos hacia las ideas del comunismo. Ahora, en 2021, la carrera de las vacunas contra la COVID-19 tiene lugar en los países que compiten con tecnologías similares. Y nuevamente, el éxito tecnológico se utilizó para hacer propaganda: la vacuna rusa más prometedora recibió un apoyo presupuestario importante del gobierno y se la

llamó SPUTNIK-V, sin dudas para recordar los éxitos del pasado.

Los paralelismos entre la «carrera espacial» y la «carrera por las vacunas» son sólidos. Mientras los Estados Unidos avanzaron en el viaje espacial paso a paso, con vuelos suborbitales, la URSS envió a Yuri Gagarin al espacio con el objetivo de hacer un vuelo orbital completo. Poco tiempo después de utilizar un par de perros para evaluar su seguridad. En 2020, todas las vacunas contra la COVID-19 se han desarrollado con rapidez, y las agencias reguladoras nacionales han acelerado los procesos de regulación de estos productos. Los ensayos de las vacunas también se han simplificado por cuestiones de tiempo. Surgieron dudas sobre la vacuna rusa cuando Vladimir Putin, el presidente de Rusia, anunció que había recibido la aprobación para uso en emergencia antes de que se publicaran los datos obtenidos en los ensayos de fase I y II. La propaganda actual argumenta que Rusia fue el primer país en registrar una vacuna. De hecho, fue China el primer país en registrar una vacuna¹ después de publicar datos limitados de un ensayo, en una población limitada.

¹ Amy Woodyatt. China says it's been vaccinating doctors and border workers since July. CNN, 24 de agosto de 2020

<https://edition.cnn.com/2020/08/24/asia/china-vaccine-doctors-workers-intl/index.html>

¿Cuáles son las preocupaciones en torno a esta vacuna y por qué es importante?

La vacuna Sputnik V se registró después de que se llevara a cabo un pequeño ensayo de fase I y II, que incluyó solamente a voluntarios jóvenes y sanos. Además, eran un grupo selecto de voluntarios del ejército. El patrocinador de la vacuna² y el director del instituto de investigación donde se desarrolló han rechazado las inquietudes por el diseño del estudio y han afirmado que los sujetos no eran reclutas, sino militares contratados. El estudio era muy pequeño: solo 20 sujetos recibieron las dos dosis completas de la vacuna. Al parecer, el ensayo se llevó a cabo sin ningún protocolo preliminar y comenzó antes de haberlo registrado. A los rusos se les dijo que el personal del instituto de investigación y el personal del ejército ya habían recibido la vacuna, y que había sido bien tolerada y había generado inmunidad. En abril y mayo de 2020, a una gran cantidad de personas, que podrían describirse como miembros de la «élite» rusa, se les ofreció la vacuna y un número desconocido de personas se vacunó.

El protocolo original del ensayo de fase I y II nunca se publicó³. La publicación de los resultados en *The Lancet* incitó muchos comentarios y un cierto escepticismo [1]. Enrique Bucci destacó las semejanzas poco realistas entre las figuras que presentaban los datos [2]. Los autores contestaron⁴ que el patrón era extraño, pero real. Muchos científicos, y nuestro grupo de *Russian Society for evidence-based medicine* [Asociación rusa para la medicina basada en la evidencia] (osdm.org), solicitamos los datos originales a los autores, pero, a mi entender, nadie ha obtenido respuesta alguna. En enero de 2021, se publicaron correcciones a los datos numéricos publicados en *The Lancet* [4]. Esto ha provocado un número aún mayor de preguntas y pone de manifiesto la necesidad de tener acceso a los datos individuales de cada paciente.

El 9 de noviembre de 2020, Pfizer y BioNTech informaron los resultados del primer análisis preliminar de eficacia de su ensayo de la vacuna contra la COVID-19 todavía en curso [5]. El análisis se basó en información sobre 94 casos de COVID-19 e informó una eficacia de 90%. Dos días después, los científicos que desarrollaron el Sputnik V anunciaron que su vacuna tenía una eficacia del 92%, a partir del análisis de 20 casos [6]. Cabe destacar que el registro del ensayo en ClinicalTrials.gov no mencionaba la realización de un análisis preliminar de su eficacia (NCT04530396). Aun así, el informe preliminar del ensayo de fase III se publicó en *The Lancet* el 2 de febrero de 2021 [7]. En este artículo, se sostiene que el protocolo se modificó el 5 de noviembre de 2020, pero estos cambios no parecen haber sido registrados en ClinicalTrials.gov. El protocolo del ensayo no se ha publicado. Al igual que la primera publicación, la publicación del estudio de fase III también generó críticas e inquietudes. Los autores informaron que el “estudio fue organizado y supervisado por la oficina de la organización holandesa de investigación por contrato llamada Crocus Medical en Moscú”, una empresa que se dedica al mercado postsoviético de ensayos clínicos [7].

² Kenneth Rapoza. Russian Investment Fund Responds To Allegations Of Vaccine Theft. Forbes, 10 de agosto de 2021 <https://www.forbes.com/sites/kenrapoza/2020/08/10/russian-investment-fund-responds-to-allegations-of-vaccine-theft/>

El estudio de fase III publicado en *The Lancet* incluyó una frase sorprendente sobre el intercambio de datos: “el patrocinador, el departamento de seguridad, así como el investigador y su personal revisarán y aprobarán [las solicitudes], en virtud de su mérito científico y la ausencia de conflictos de interés. Una vez aprobada la propuesta, los datos se podrán transferir a través de una plataforma en línea que es segura, pero solo después de la firma de un acuerdo de confidencialidad y de acceso a los datos”. En mi opinión, esto parece ser una buena manera de garantizar que no se compartan los datos, aunque desconozco por qué una revista aceptaría esto. Incluso el título del artículo (“... un análisis provisional del ensayo aleatorizado y controlado de fase III”) me sorprende, dado que dos meses antes de la publicación se anunció que se había detenido la aleatorización al grupo placebo y se había desenmascarado a todos los participantes que habían recibido placebo. Esto implica que se acabó el ensayo aleatorizado como estudio comparativo.

En Rusia, se están desarrollando otros candidatos a vacunas, pero no han recibido mucha atención, ni el apoyo financiero y comercial del Estado. Dos de estas (CoviVac del Centro Científico Federal de Investigación y Desarrollo de Fármacos Inmunobiológicos M.P. Chumakov y EpiVacCorona del Centro Nacional de Investigación de Virología y Biotecnología VECTOR), se registraron hace poco, tras completar ensayos limitados, al igual que la Sputnik V. Los informes sobre su eficacia y seguridad tardaron un largo tiempo en publicarse. En marzo de 2021, se publicó un informe sobre los ensayos preclínicos de la EpiVacCorona en el diario especializado de Rospotrebnadzor [sic]. Si bien la campaña de vacunación con esta vacuna ya ha comenzado, esto solo agregó motivos para ser escépticos. Los científicos que desarrollaron de EpiVacCorona sostienen que es posible que después de la vacunación los anticuerpos para hacer frente al virus SARS-COV-2 no se identifiquen mediante los métodos habituales. Además, agregan que se deben utilizar los kits especiales de Vector. La patente publicada enumera a varios funcionarios como titulares de patentes, entre ellos al director del servicio nacional de salud pública y del mercado para los consumidores de Rusia (Rospotrebnadzor).

Por supuesto, gran parte de los problemas mencionados anteriormente, como el desenmascaramiento del grupo placebo y la falta de registro de los efectos adversos, se pueden aplicar a otras vacunas. Las publicaciones de esos ensayos han generado fuertes críticas. Pero mi centro de atención es Rusia, mi país de origen, que en 2020 tuvo el exceso de mortalidad más elevado del mundo y donde la calidad de los informes y la confidencialidad de los datos del ensayo han generado una profunda preocupación por la integridad de la investigación.

En Rusia hay una reticencia enorme a recibir la vacuna. En algunas poblaciones, entre el 70 y 80 % no planea vacunarse contra la COVID-19 o dice no estar seguro. Quizás a raíz de esto, el gobierno ruso ha estado ofreciendo la vacuna Sputnik V en todo el mundo (a pesar de los niveles bajos de producción) [9]. Mientras tanto, la vacuna todavía debe obtener el permiso de la

³ Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ* 2021; 372 :n743 doi:10.1136/bmj.n743

⁴ Logunov DY et al. Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: more information needed – Authors’ reply” in *Lancet* 2020; 396:e54

Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), un proceso que ha experimentado un número de torpezas reglamentarias superior a lo normal. En un momento, después de que el patrocinador de la Sputnik anunciara que había solicitado el permiso de la EMA, la agencia declaró públicamente que no había recibido la solicitud. Desde ese entonces, la EMA notificó que la evaluación de la Sputnik V ha comenzado⁵.

En un esfuerzo por comercializar la vacuna Sputnik en el mayor número de mercados posible, el gobierno ruso ha optado por no colaborar con la iniciativa COVAX. Siendo fiel a la tradición soviética, Rusia parece estar creando su propio camino para tener influencia global ofreciendo un producto que salva vidas: una vacuna. Por desgracia, la información sobre esta vacuna es insuficiente y no es muy transparente.

Vasily Vlassov, Vicepresidente, Asociación para la medicina basada en la evidencia, Moscú, Rusia.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Referencias:

1. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomized phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet* 2020; 396: 887-97. (accessed Feb 22, 2021)
2. Note of concern. *Cattivi Sci.* 2020; published online September 7. <https://cattiviscienziati.com/2020/09/07/note-of-concern/> (accessed February 22, 2021). (accessed Feb 22, 2021)

3. Vlassov V, Rebrova O., Aksenov V. Behind the hype are design defects, low study quality, and questionable publication. (Originally published in Russian by «Troitsky Variant – Science» on November 16, 2020 <http://osdm.org/english/2021/02/07/commentary-on-the-publication-of-phase-1-2-sputnik-v-trial/> (accessed Feb 22, 2021)
4. Department of Error. *The Lancet* 2021; January 9. 397: 98. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32721-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32721-5) (accessed Feb 22, 2021)
5. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study. November 09, 2020. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>. (accessed Feb 22, 2021)
6. [Efficacy of the Sputnik V vaccine against coronavirus is 92% in course of the first interim analysis of data from phase III clinical study in RF. November 09, 2020. <https://sputnikvaccine.com/rus/newsroom/pressreleases/effektivnost-vaktsiny-sputnik-v-protiv-koronavirusa-sostavila-92-v-khode-pervogo-promezhutochnogo-an/>. (accessed Feb 22, 2021)
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* 2021; 0. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8). (accessed Feb 22, 2021)
8. Vlassov V, Rebrova O., Aksenov V. Commentary on the publication of preliminary results of the Sputnik-V vaccine phase 3 trial. February 05, 2021. <http://osdm.org/english/2021/02/06/a-commentary-on-the-publication-of-preliminary-results-of-the-sputnik-v-vaccine-phase-3-trial/> (accessed Feb 22, 2021)
9. Collis H, Martuscelli C. Russia's 'geopolitical' vaccine: Is Sputnik too good to be true? *Politico*. February 17, 2021. <https://www.politico.eu/article/russia-sputnik-geopolitical-coronavirus-vaccine/>. (accessed Feb 22, 2021).

La mayoría de los ensayos clínicos sobre el COVID-19 no tienen en cuenta las diferencias entre hombres y mujeres

Infobae, 14 de Julio de 2021

<https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2021/07/07/la-mayoria-de-los-ensayos-clinicos-sobre-el-covid-19-no-tienen-en-cuenta-las-diferencias-entre-hombres-y-mujeres/>

Las muertes por COVID-19 ya superaron los 3,9 millones de personas. Los hombres tienen un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 en comparación con las mujeres según los registros epidemiológicos en todo el mundo. Los hombres desarrollan más neumonías que las mujeres. En cambio, las mujeres suelen tener vómitos, mareos y pérdidas del olfato y el gusto más frecuentemente. El por qué de esa diferencia podría estar relacionado en la reacción inmunitaria del organismo de hombres y mujeres o con características específicas del proceso infeccioso del coronavirus. Pero aún falta mucho por conocer, y uno de los obstáculos es que los ensayos clínicos que se llevan a cabo en el mundo casi no consideran la variable del sexo biológico a la hora de llevar a cabo las investigaciones.

Investigadores de Holanda, Alemania y Dinamarca se pusieron a buscar cuánta atención se le prestaba realmente al sexo biológico y al género en los ensayos clínicos relacionados con COVID-19. Encontraron que la atención sobre el sexo y el género en las fases de registro y publicación de los estudios COVID-19 es “generalmente escasa”. Publicaron los resultados en la revista especializada *Nature Communications*.

Sólo 178 (4%) de los 4.420 estudios de una muestra tomada de ClinicalTrials.gov mencionan un plan para incluir el sexo/género como una variable analítica, informaron los autores. En tanto, 237 estudios (el 5,4%) planean muestras representativas o emparejadas por sexo o enfatizan la información sobre sexo/género y 935 (21,2%) sólo mencionan el sexo/género en el contexto de una declaración de reclutamiento.

La mayoría de la muestra (2946 estudios, 66,7%) no menciona el sexo/género en el registro del estudio. De las 45 publicaciones de ensayos controlados aleatorios de intervenciones farmacológicas para la COVID-19 que identificaron, ocho (17,8%) informan de resultados desagregados por sexo o de análisis de subgrupos.

La escasez en la consideración del sexo y del género en los ensayos clínicos sobre COVID-19 podría ser una barrera para una mejor comprensión de la enfermedad. “La investigación de las diferencias de sexo podría proporcionar conocimientos esenciales sobre la fisiopatología del COVID-19 y posiblemente ayudar a la identificación de intervenciones eficaces. Además del estudio de las diferencias de sexo, se justifica un análisis que tenga en cuenta el género”, escribió el equipo científico liderado por Sabine Oertelt-Prigione, quien es especialista en medicina de

⁵ Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ* 2021; 372 :n743 doi:10.1136/bmj.n743

género y trabaja en el Departamento de Atención Primaria y Comunitaria, del Centro Médico de la Universidad de Radboud, Nijmegen, en Holanda, y en la Facultad de Medicina OWL de la Universidad de Bielefeld en Alemania.

Aclararon por qué no es lo mismo “sexo” biológico y “género”. Señalaron: “El género, una variable multidimensional que describe la identidad, las normas y las relaciones entre los individuos, puede influir en el acceso a las pruebas, el diagnóstico, la atención médica y los tratamientos farmacológicos, y afectar significativamente a la disponibilidad de apoyo social, económico y logístico”.

El género también puede influir en el comportamiento preventivo y de riesgo, y posiblemente en el curso de la infección. Tanto el sexo como el género pueden influir en la farmacocinética, la farmacodinámica y el perfil de seguridad de los medicamentos”.

Antes, se habían publicado varios reclamos que instaban a incluir el sexo y el género en los ensayos COVID-19. “Excluir un sexo de los ensayos clínicos y no desglosar los resultados por sexo puede conducir a un aumento de la incidencia de efectos secundarios no deseados en la población no sometida a ensayo debido a la sobremedicación y otros factores”, alertaron.

También se había advertido que “no abordar la dimensión de género obstaculiza la oportunidad de reducir la desigualdad en la atención sanitaria, promover la acción preventiva y modular el curso de la infección y el acceso farmacológico”. Sin embargo, la inmensa mayoría de las investigaciones científicas que se han realizado sobre el COVID-19 no tienen en cuenta el sexo como una de las variables principales.

Los autores del trabajo en Nature Communications pidieron igualmente tomar sus resultados con ciertas cautelas,

principalmente por tres razones. La primera es que el tamaño de los ensayos condiciona la inclusión del sexo como una variable, ya que segregar los datos puede hacer que las estadísticas pierdan fuerza. “Sin embargo”, dice el informe, “la falta de consideración de estas variables puede socavar la reproducibilidad y generalización de los resultados”.

Además, señalaron que hay que considerar la trayectoria de los investigadores. Aquellos que se dedican a estudios observacionales generalmente están acostumbrados a incluir variables sociales como la pobreza, mientras que los investigadores experimentales no suelen priorizar esos factores. Por último, el factor nacional también desempeña un papel importante. La base de datos de la que se nutren tiene unos requerimientos específicos a la hora de registrar los estudios que pueden no ser más (o menos) restrictivos que en otros países. Como se centraron solo en ClinicalTrials.gov, reconocen que pueden haber pasado por alto una larga proporción de estudios realizados que no están registrados en esa base de ensayos clínicos. Esta decisión puede haber limitado “el valor global de nuestras conclusiones”, reconocieron los investigadores.

“Necesitamos que las agencias regulatorias den un paso al frente y pidan más transparencia, y necesitamos que los medios científicos apliquen reglas más estrictas a la hora de informar”, dijo la doctora Sabine Oertelt-Prigione. Para la investigadora, la falta de datos segregados por sexo y género puede haber enturbiado la conversación sobre las vacunas.

“Posiblemente podríamos haber tenido debates más informados sobre cómo asignar las vacunas, basadas en el riesgo de determinados efectos secundarios y podríamos haber sabido mejor qué esperar. Esto nos habría permitido informar mejor a los usuarios y generar mayor confianza”, considera esta experta.

Argentina: Coronavirus: el dilema de los voluntarios que participaron en ensayos clínicos

Télam, 13 de junio de 2021

<https://www.telam.com.ar/notas/202106/557613-coronavirus-dilema-participantes-ensayos-clinicos.html>

Muchos estudios clínicos no finalizaron y los participantes ya están teniendo turnos para vacunarse por el plan de vacunación del gobierno”, afirmó la presidenta de la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología, Florencia Cahn.

Participantes voluntarios de ensayos clínicos de las vacunas contra el coronavirus en el país se encuentran en la disyuntiva de aceptar la inmunización del plan nacional o continuar con el estudio al que se comprometieron.

“Hay 20 mil personas en el país que participaron de estudios clínicos y, al menos la mitad, están vacunados”, afirmó la médica infectóloga Florencia Cahn, presidenta de la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología, ante la consulta de *Télam*.

“Muchos estudios clínicos no finalizaron y los participantes ya están teniendo turnos para vacunarse por el plan de vacunación del gobierno, entonces ahí se está empezando a hacer en la mayoría de los estudios la apertura del ciego para los que tienen turno para vacunarse”, explicó la doctora.

En esta línea, cinco voluntarios que se encuentran o pasaron por esa situación recientemente conversaron con *Télam* y contaron por qué decidieron continuar con los ensayos.

Al respecto, la médica infectóloga destacó que “está buenísimo el compromiso con los ensayos clínicos y en el 90% de los casos las personas que participan lo hacen con un fin altruista y para contribuir a la ciencia, pero no es recomendable nunca que una persona que tiene más de 60 años o algún factor de riesgo posponga la vacunación. Siempre se recomienda vacunarse lo antes posible”.

Alejandro Isoardi (59) reside en La Plata, es contador en una empresa de productos químicos y decidió participar del ensayo de la vacuna Cansino junto a su hija Patricia (26).

En febrero de este año le dieron una inyección del ensayo en el Hospital Rossi, pero no sabe si recibió vacuna o placebo.

Alejandro contó a *Télam*: “Esta semana me llegó la cita para recibir la vacuna del calendario estatal, pero decidí seguir como

voluntario en el ensayo".

Su motivo principal es que le parece "deshonesto renunciar al estudio por otra vacuna".

"Me dieron la posibilidad de participar y creo que lo que corresponde es seguir con el estudio hasta el final, aunque puedo solicitar abrir el doble ciego", completó.

Además, aclaró que entiende que "una vez aprobada la vacuna la tengo garantizada".

Con respecto al método doble ciego para realizar los ensayos, la doctora Cahn explicó su importancia a Télam. "La evidencia científica que se genera de los estudios de fase 3, randomizado (aleatorio), doble ciego, contra placebo, hace que uno pueda medir la eficacia protectora de la vacuna".

Y agregó: "Es importante que ni los investigadores, ni la persona sepa si recibió vacuna o placebo porque cuando uno sabe qué tratamiento recibió lo puede predisponer diferente o puede tener otro tipo de cuidado". [Nota de Salud y Fármacos: en el caso de esta vacuna no es muchas veces posible que el sujeto de experimentación no sepa si ha recibido la vacuna o el placebo por los efectos secundarios que pueda tener].

En cuanto a la apertura de doble ciego, Cahn explicó que "es un derecho", pero "depende de cada sponsor (como se denomina a las empresas a cargo de los ensayos) la autorización o no de la apertura". [Comentario de Salud y Fármacos: si el sujeto de experimentación tiene ese derecho entonces no debe depender del arbitrio de la empresa. Éticamente la empresa tiene la obligación de hacerlo y así lo han hecho muchas de ellas].

Antes de comenzar los ensayos, los participantes firman un consentimiento informado donde se comprometen, "si bien pueden retirarse del estudio cuando quieran, -señala la médica- la apertura del ciego está estipulada en el consentimiento informado para cuando finaliza el estudio. Los sponsors no autorizan la apertura en todos los casos".

"En el caso de Sinopharm, -ejemplifica Cahn- una vez que se abre el ciego, la persona ya no participa del estudio, para abrir el ciego en Sinopharm necesitamos el comprobante de turno, pero eso depende de cada estudio". [Comentario de Salud y Fármacos: Contrario a esta afirmación no siempre que se abre el ciego el sujeto de experimentación deja de participar en el estudio. Esto no ha sucedido, por ejemplo en el caso de la vacuna de Janssen].

Daniel Cisneros (42) vive en Lanús, es Jefe de Producción en la imprenta del Congreso de la Nación y participa del ensayo de Sinopharm en Fundación Huésped.

En octubre de 2020 recibió dos inyecciones con una diferencia de más de 20 días, pero aún no sabe si fueron placebo o vacuna.

Desde el jueves por la noche le informaron que tiene coronavirus luego de haberse realizado un hisopado por haber presentado síntomas leves, según informó a Télam. Pero aún en esta circunstancia, afirma: "no me parece ético anotarme para darme una vacuna estatal cuando decidí ser parte de un ensayo". [Comentario de Salud y Fármacos: la respuesta de este voluntario

es elogiable. De otra parte, los patrocinadores tienen la obligación ética de explicar en la forma de consentimiento informado que cuando esté disponible una vacuna se abrirá el ciego para que el sujeto de experimentación en caso de que haya recibido un placebo reciba la vacuna si lo desea, y la empresa debe ser responsable de obtenerla. Ver por ejemplo, Emanuel EJ, Boyle CW. Assessment of Length and Readability of Informed Consent Documents for COVID-19 Vaccine Trials. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e2110843. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.10843].

"Está la preocupación como todo porque el virus se viene complicando y ya no hay franja de edad, ni reglas, pero pienso continuar, si abro el doble ciego quedo afuera del estudio", agregó.

Además, sobre el seguimiento que hacen de su estado de salud desde la Fundación, contó a Télam que "hay una aplicación donde voy completando formularios cada 15 días con mis síntomas o en cualquier momento que tenga síntomas".

También especificó que el ensayo "dura aproximadamente un año y, en octubre de 2021, me enteraré si me dieron vacuna o placebo".

Por su parte, Cahn también detalló a Télam cómo funcionan a nivel general la mayoría de los ensayos. "Cada uno de los ensayos clínicos tiene un protocolo que explica paso a paso cómo es el estudio y cómo es el cronograma de las distintas visitas y los procedimientos que se llevan a cabo en cada una de las visitas. Eso no es igual en todos los estudios, se diseña para cada uno".

En esta línea, agregó que en estos estudios de vacunas que se llevan a cabo en pandemia, en la mayoría, "se hizo un mix entre visitas presenciales y visitas telefónicas para minimizar la frecuencia y la asistencia física de las personas a los centros".

Martín Galarza (41), residente de Banfield, es Biotecnólogo y trabaja en un laboratorio farmacéutico. Decidió comenzar a participar del ensayo de Sinopharm el año pasado también en Fundación Huésped.

Si bien entre octubre y noviembre del año pasado le dieron dos aplicaciones, dijo a Télam que, hasta el momento, no sabe si recibió placebo o vacuna. "El estudio dura un año, pero yo lo puedo cancelar si llega el calendario estatal. Por ahora pienso seguir con el estudio", afirmó.

"Si me llaman desde el gobierno y en Sinopharm me dicen 'en dos semanas o un mes te vacunamos', esperaré. Mas que nada para utilizar la vacuna del ensayo y que la que da el Gobierno la pueda usar otra persona", aclara Martín.

Julián Braidá (25) es estudiante de Nutrición, trabaja como administrativo en una universidad y vive en Boedo con su mamá y papá.

Fue voluntario de la primera tanda de ensayos de Pfizer en el país. Su participación en el ensayo comenzó en agosto del año pasado, cuando recibió la primera aplicación, y en septiembre recibió la segunda.

Julián contó a Télam que "en enero, cuando Pfizer terminó la fase 3" le avisaron que le habían dado la vacuna.

Si bien el joven se puede anotar en este momento por el calendario de vacunación nacional como personal estratégico, dijo a Télam "no lo hago porque ya estoy vacunado por el ensayo".

También contó que Pfizer sigue realizando un seguimiento sobre su estado de salud y ante su duda sobre la duración de la inmunidad y la posibilidad de vacunarse con el calendario estatal "les pregunté y me explicaron que, si en algún momento salta en los estudios de sangre que me realizan periódicamente que yo ya no tengo inmunidad, me puedo dar el refuerzo de Pfizer que está aprobado". [Comentario de Salud y Fármacos: a principios de septiembre de 2021, la FDA todavía no había aprobado este refuerzo].

Para las personas que participaron de ensayos clínicos el año pasado y saben que recibieron vacunas, la doctora Cahn aclaró a Télam que, por el momento, no hay ninguna indicación de que se vuelvan a vacunar, "porque todavía no tenemos resultados a largo plazo que digan con qué periodicidad hay que darse la

vacuna".

Por último, Vicente Menniti (59), residente en Boedo, trabaja transportando personas en su remis (taxi) y participa del ensayo CureVac, que comenzó para él hace un mes y medio, y ya recibió dos aplicaciones.

Vicente contó a Télam que a fines de mayo lo convocaron desde la campaña de vacunación estatal y tuvo que solicitar la apertura del doble ciego a CureVac. "Cuando me citaron informé a CureVac y ellos abrieron el doble ciego, fue instantáneo, me confirmaron que me dieron la vacuna ellos, así que desistí de la vacuna de la campaña del Gobierno, prefiero que le den mi vacuna a otro", señaló.

Previamente a la apertura del doble ciego, Vicente había sido contacto estrecho de su cuñado, y ahora que sabe que tiene la vacuna aseguró a Télam: "Yo creo que esta vacuna es efectiva".

Para finalizar, Cahn señaló que aún "no se sabe cuánto dura la inmunidad, está todo en estudio". Y respecto a la eficacia de las vacunas para las variantes, "por lo general son eficaces, pero se requiere de la posibilidad de completar los esquemas".

Cómo serán los ensayos clínicos para combinar vacunas en la Ciudad de Buenos Aires

Perfil, 2 de Julio de 2021

<https://www.perfil.com/noticias/coronavirus/como-seran-los-ensayos-clinicos-para-combinar-vacunas-en-la-ciudad-de-buenos-aires.phtml>

El gobierno porteño abrió inscripciones para recibir voluntarios que ya cuenten con la vacuna Sputnik V, quienes serán inoculados con Astrazeneca y Sinopharma. La postura del gobierno nacional.

La Ciudad de Buenos Aires avanzará en ensayos clínicos para documentar los efectos de la combinación de vacunas, según informó el ministro de salud del gobierno porteño, Fernán Quirós, este viernes 2 de julio.

El estudio comenzará con la participación de al menos 180 voluntarios, residentes, que deberán inscribirse en el sitio oficial del gobierno porteño (buenosaires.gob.ar/combinacionvacunas).

La Ciudad de Buenos Aires abre el empadronamiento de mayores de 35 años para la vacunación contra el COVID 19

Los inscriptos deberán haber recibido la primera dosis de la vacuna Sputnik V con una antelación de al menos 30 días, ser mayores de 21 años y aceptar voluntariamente el seguimiento que realizarán los equipos de salud.

El equipo será coordinado por Daniel Ferrantes, Subsecretario de Planificación Sanitaria. Según indicaron desde el gobierno porteño, quienes hayan sido seleccionados tendrán un seguimiento telefónico y presencial de manera posterior a la aplicación de una segunda dosis, ya sea de Astrazeneca o Sinopharm.

Van a ser seguidos durante cuatro semanas para observar tanto los efectos adversos (reactogenicidad) y para testear la respuesta

inmunológica, según explicó Fernán Quirós en conferencia de prensa.

El gobierno nacional también realizará ensayos clínicos para combinar vacunas

El ministro de Ciencia y Técnica de la Nación, Roberto Salvarezza, informó que el gobierno nacional avanza en la misma dirección: combinar las vacunas disponibles, aprobadas por ANMAT, en Argentina.

"Hubo una convocatoria del ministerio de salud, participaron investigadores de la unidad coronavirus del ministerio de ciencia para hacer ensayos en esta dirección, tener la evidencia científica con las vacunas nuestras, con las que tenemos disponibles", explicó Salvarezza en diálogo con el programa Nobleza Hormiga, de FM La Patriada.

"La experiencia en el mundo es que ya Italia, España, Inglaterra, Alemania, han combinado vacunas, es una estrategia posible", aseguró Salvarezza. [Comentario de Salud y Fármacos: en algún momento se habló de la combinación de vacunas, en julio de 2021 no se puede decir que se haya adoptado como política en ningún país].

En ese marco, Roberto Salvarezza destacó que más de la mitad de la población ya cuenta con al menos una dosis de alguna de las vacunas disponibles contra el COVID 19 y la aplicación del esquema completo "avanza rápidamente".

"A la velocidad que se va, la variante delta no pondría en riesgo la campaña de vacunación, pero hay que ser cuidadoso. Lo

importante es demorar todo lo posible que ocurra y acelerar todo lo posible la vacunación”, manifestó Salvarezza.

“Hay sólo 12 países involucrados en la producción de vacunas contra el COVID 19, Argentina es uno”, destacó finalmente.

Brasil autoriza los ensayos clínicos de la vacuna Butanvac contra el coronavirus

Agencia Anadolu, 8 de Julio de 2021

<https://www.aa.com.tr/es/mundo/brasil-autoriza-los-ensayos-cl%C3%ADnicos-de-la-vacuna-butanvac-contra-el-coronavirus/2298570>

Se prevé una participación de 400 voluntarios a los que se suministrarán dos dosis con 28 días de diferencia, según la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Las autoridades sanitarias brasileñas anunciaron este jueves que la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) autorizó el inicio de la vacunación de aquellos que harán parte de los primeros ensayos clínicos de la vacuna Butanvac contra el coronavirus.

“Anvisa autorizó pruebas en humanos con ButanVac”, declaró en Twitter el instituto Butatan, encargado de desarrollar la vacuna. “Los primeros voluntarios recibirán el agente inmunizante en el Centro de Sangre de la USP, en Ribeirão Preto. La vacuna se produce desde abril. Una gran noticia”.

La autorización permite que el Instituto Butantan empiece a suministrar las vacunas a 400 voluntarios que participarán en los ensayos iniciales, con dos dosis repartidas con 28 días de diferencia.

Después del primer ensayo clínico, que iniciará en los próximos días, se espera realizar más ensayos en los que podrían llegar a participar 6.000 personas, indicó Anvisa en un comunicado.

Los ensayos tendrán lugar en el Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (USP) y en

el Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

El mes pasado fue aprobado el protocolo clínico de Butanvac por Anvisa, Mientras que los ensayos clínicos en humanos fueron aprobados por el Comité Nacional de Ética en Investigación (Conep) el 1 de julio.

El objetivo es que, de ser eficaz contra el virus y obtener la aprobación de Anvisa, la vacuna pueda usarse no solo en Brasil, sino venderse a países de recursos medios y bajos, que en la actualidad enfrentan obstáculos para adquirir los fármacos que ya se encuentran en el mercado. Si se obtiene la aprobación del uso de emergencia, la ButanVac podrá empezar a ser usada en Latinoamérica desde 2022.

Brasil se mantiene como uno de los países más afectados por el virus con 18,9 millones de casos confirmados y 528.611 muertes hasta el momento.

De los más de 186 millones de casos que han sido confirmados, más de 170 millones se han recuperado, mientras que las muertes sobrepasan las 4 millones, de acuerdo con Worldometer, considerado uno de los mejores sitios web de referencia para seguir las estadísticas de la pandemia.

Las autoridades de salud de Pakistán se niegan a permitir ensayos con vacunas COVID-19 controlados con placebo por 'motivos éticos'

(Pakistani health authorities refuse to allow placebo-controlled COVID-19 vaccine trials on 'ethical grounds')

Geo TV, 26 de junio de 2021

<https://www.geo.tv/latest/357122-health-authorities-refuses-to-allow-placebo-controlled-trials-of-covid-19-vaccines-on-ethical-grounds-in-pakistan>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: ECAs, conejillos de indias, valor social, valor científico, conducta de la industria, globalización de ECAs, comité nacional de ética, bioética

- Ya no se puede tratar a los ciudadanos paquistaníes como "conejillos de indias", dice un funcionario de la Comisión Nacional de Bioética (NBC).
- Pakistán va a adquirir la vacuna de ARNm "muy pronto", dice el funcionario.
- El funcionario afirma que inyectar un placebo cuando se están utilizando seis vacunas diferentes sería "éticamente incorrecto".

El Comité Nacional de Bioética de Pakistán (NBC) se ha negado a aceptar la realización de al menos cinco ensayos clínicos de fase III, doble ciego, controlados con placebo de vacunas COVID-19, incluyendo vacunas ARNm y convencionales, por

"motivos éticos", argumentando que los ciudadanos paquistaníes no pueden ser tratados como "conejillos de indias".

"Algunas compañías farmacéuticas locales y multinacionales han [enviado solicitudes] para realizar ensayos controlados con placebo de vacunas COVID-19 de ARNm y convencionales en Pakistán", dijo a The News un funcionario del NBC de Pakistán.

Sin embargo, la NBC les ha dicho a las empresas que no se puede permitir el uso de un placebo en estos ensayos cuando hay diferentes tipos de vacunas convencionales disponibles en el país, dijo el funcionario.

El funcionario dijo que Pakistán adquirirá una vacuna de ARNm "muy pronto".

El funcionario de la NBC dijo que los investigadores principales del Hospital Universitario Aga Khan (AKUH) y la Universidad de Ciencias de la Salud (UHS), Lahore, habían tratado de realizar estudios clínicos de fase III globales y multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar en sus centros la eficacia protectora, la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2 y diferentes vacunas convencionales.

“Estas vacunas con las que se están haciendo ensayos clínicos incluyen una vacuna de ácido ribonucleico mensajero chino (ARNm), así como varias vacunas convencionales que incluyen células Vero inactivadas, vacuna COVID-19 recombinante (células Sf9) y vacuna de proteína de fusión (V-01) con pacientes adultos de 18 años y más”, dijo el funcionario.

El comité de expertos de la NBC sugirió que, en lugar de usar un placebo, se deberían usar las vacunas disponibles en Pakistán, lo cual no es aceptable para los investigadores y fabricantes, agregó el funcionario.

Según los expertos, un placebo es un medicamento o procedimiento prescrito para el beneficio psicológico del paciente, más que para obtener cualquier efecto fisiológico. Es una sustancia que no está diseñada para tener valor terapéutico.

El funcionario de la NBC dijo que inyectar placebos a cientos de personas cuando hay alrededor de seis vacunas disponibles en Pakistán y se están utilizando para vacunar a las personas, sería “éticamente incorrecto” y no se puede permitir. “Una persona que recibe un placebo en lugar de una vacuna puede contraer la infección por coronavirus e incluso morir... Esto no es aceptable por motivos éticos”, agregó el funcionario.

El funcionario explicó que de acuerdo a las recomendaciones del comité de expertos de la NBC se pidió a los investigadores principales que revisaran sus estudios, y se les dijo que, si aceptaban usar alguna de las vacunas disponibles en el país en lugar de un placebo, se les podría permitir que realizaran los estudios. Sin embargo, hasta ahora, no parecían dispuestos a cambiar el diseño de sus estudios por motivos técnicos.

El funcionario de la NBC proporcionó los nombres de las empresas farmacéuticas locales y multinacionales que estaban dispuestas a realizar ensayos clínicos de fase III, son empresas chinas y europeas, pero prefirieron no mencionar más detalles.

El funcionario explicó que “Anteriormente, la NBC permitió ensayos controlados con placebo en el país, incluyendo los ensayos de la vacuna CanSino, y los ensayos clínicos de fase III de una vacuna china de triple dosis llamada ZF-2001, también se están realizando en UHS Lahore, pero se permitieron cuando no había vacunas COVID-19 en el país”.

El vicerrector de la Universidad de Ciencias de la Salud de Lahore, el profesor Javed Akram, confirmó que la NBC no había aprobado los ensayos controlados con placebo y agregó que el equipo universitario cambiará el diseño y los protocolos de los estudios.

El profesor Akram dijo: “Vamos a volver a presentar las propuestas de nuestros ensayos clínicos de fase III de diferentes vacunas, porque la NBC no ha autorizado estudios controlados con placebo. Su argumento de que los sujetos que reciben placebo durante el transcurso de los ensayos, que pueden durar de 6 a 12 meses, permanecerían sin una vacuna, es válido y lo aceptamos”.

Globalización y Ensayos Clínicos

Ensayos clínicos con medicamentos en Brasil: un análisis de sus principales características

(Ensayos clínicos con medicamentos no Brasil: uma análise das principais características)

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Rafael Santos Santana, Cecília Menezes Farinasso et al.

Visa em Debate 2020;8:4

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1514>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: ECAs, ANVISA, ECAs Fase III, regulación de ensayos clínicos, RDC 9, globalización de ECAs

Resumen

Introducción: Las agencias reguladoras de todo el mundo utilizan los resultados de los ensayos clínicos para registrar y permitir la comercialización de medicamentos. La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) es responsable del registro de las tecnologías sanitarias en Brasil, así como de establecer la normativa para el análisis técnico de los ensayos clínicos. Anvisa ha estado trabajando para actualizar el marco regulatorio de los ensayos clínicos con medicamentos en el país, con el objetivo de reducir el periodo de análisis y armonizarlo con la normativa internacional.

Objetivo: Caracterizar los ensayos clínicos fase III, con medicamentos, realizados en Brasil a partir de la publicación por Anvisa del RDC No. 9, del 20 de febrero de 2015.

Método: Estudio exploratorio y descriptivo realizado en tres etapas: (1) análisis cuantitativo antes y después del RDC No. 9/2015; (2) análisis de la población que participa en los ensayos clínicos que se utilizan para apoyar el registro de medicamentos; (3) caracterización de ensayos clínicos realizados en Brasil.

Resultados: Al comparar el período anterior y posterior a la publicación del RDC No. 9/2015 por Anvisa se documentó una reducción en el número de ensayos clínicos realizados en Brasil del 20%; sólo el 33% de los ensayos clínicos que utilizó la agencia reguladora para registrar los medicamentos en el país se realizaron con población brasileña; los fármacos sintéticos y biológicos representan el 96% de las intervenciones estudiadas en los ensayos clínicos; el placebo todavía se usa ampliamente como comparador (37%); la industria farmacéutica es el principal patrocinador de los ensayos clínicos (86%).

Conclusiones: Ante este escenario, es imperativo fortalecer las acciones de farmacovigilancia en Brasil, para conocer los perfiles de efectividad y seguridad de los medicamentos cuando la población brasileña se expone a los mismos.

El artículo se puede acceder en portugués en:

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1514>

El reto de la investigación clínica en México

Maribel Ramírez Coronel

El Economista, 21 de marzo de 2021

<https://www.economista.com.mx/opinion/El-reto-de-la-investigacion-clinica-en-Mexico-20210321-0091.html>

La parálisis de dos años en Cofepris generó un rezago gigante que ahora le toca a su nuevo titular Alejandro Svarch remontar con toda celeridad. Sólo en el rubro de medicamentos innovadores las costosas demoras se reflejan en números claros:

51 moléculas que esperan respuesta del Comité de Moléculas Nuevas (CMN), 816 trámites de ensayos de investigación clínica detenidos, 586 modificaciones y 252 prórrogas a registro sanitario pendientes, al igual que 17 certificados de buenas prácticas y 14 permisos de importación. La Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF) le da seguimiento diario a estos números en el trackercofepris.org conformado el año pasado.

¿Cómo le hará el regulador sanitario para superar este profundo bache? Eso está por verse, pero Svarch tiene disposición de avanzar. Al menos así lo dijo en su reunión en febrero con la industria donde el sector de innovación le hizo ver cómo México tiene todo para convertirse en un centro de investigación clínica a nivel global.

Irma Egoavil y Cristóbal Thompson, presidenta y director de AMIIF, han insistido en el potencial que México tiene para estar entre los 10 principales centros de investigación global, en vez del lugar 30 que hoy ocupa. Si se duplicaran de 300 a 600 millones de dólares la inversión en estudios clínicos, México se colocaría en la posición 12 ó 13 en este ámbito. Y eso es posible.

Las farmacéuticas de patente no cejan en insistir que se aproveche la oportunidad: acelerar las aprobaciones de protocolos repercutirá en beneficio para pacientes y para el sistema de salud, pero también en derrama económica e inversiones.

Se abren puertas de Cofepris y SE, antes cerradas

Ya se lo hicieron ver también a Tatiana Clouthier, la nueva secretaria de Economía, otra puerta que recién se abrió pues con Graciela Márquez en 2 años no fue posible sentarse. Se suma ahora la presencia de Héctor Guerrero como subsecretario -en relevo de Ernesto Acevedo que se fue al Banco Mundial- quien trabajó con Alfonso Romo en la Oficina de Presidencia, y también conoce al sector farmacéutico.

Clouthier se reunió con los de farma hace dos semanas y el punto le fue reiterado: es factible duplicar la inversión en investigación.

El problema es que si los procesos tardan 250 días, y hay más de 800 trámites demorados, se pierde el incentivo. Y es que sucede que cuando arranca un protocolo internacional el cual prevé incluir miles de pacientes de América Latina, otros países como Argentina, Perú y Chile compiten con más fuerza cumpliendo

más ágilmente con los requisitos y terminan jalando dichos estudios.

En cambio México que cuenta con ventajas únicas como acceso a los pacientes, infraestructura médica e instituciones enormes como el IMSS, se queda fuera por la lentitud de procesos internos y autorizaciones. Nos falta ser más competitivos en aprobación de protocolos.

Thompson nos comenta que si este Gobierno logra transformar el contexto y aprovechar esa oportunidad, se podrían ver resultados antes de que termine el sexenio.

Ya le entregaron a Svarch toda la lista de trámites rezagados - Covid y No Covid-, y también ya hubo comunicación con el CMN, el cual salvo las vacunas aprobadas por emergencia, no ha aprobado molécula alguna en dos años. Primero porque cerró por la pandemia, pero desde agosto el CMN reabrió y aun así no ha dado respuesta alguna; la ley indica que en máximo 180 días debería responder, pero desde 2019 no ha habido aprobaciones.

El doctor Svarch reconoció el rezago y les dijo que pondrá particular atención en el tema; busca impulsar un proceso de digitalización para reducir el uso de papel y para ello se ha acercado a su homóloga argentina, la ANMAT.

Semana de la innovación AMIIF

La pandemia le impidió a la AMIIF festejar como hubiera querido sus 70 años de vida en México el año pasado y no pudo llevar su ya tradicional Semana de la Innovación, pero esta semana lo celebrará como su 70 aniversario más 1, con el evento "Innovación en salud más allá de la pandemia." Habrá exposiciones no sólo sobre la historia épica que ha significado tener vacunas y tratamientos para covid-19 a menos de un año de declarada la pandemia, sino sobre la importancia de contar con un ecosistema de innovación que permitió una respuesta jamás vista en la historia.

Será un recorrido por las lecciones aprendidas como industria de innovación, y como actores del ecosistema de salud; y explorando justamente las oportunidades de México si decide apostar por la innovación en tecnologías de la salud.

La compra UNOPS de fármacos de patente avanza

Y hablando de medicamentos de innovación, nos comentan nuestras fuentes que es en este rubro donde la compra de medicamentos que está llevando adelante el organismo United Nations Office for Project Services (UNOPS) sí está más avanzada. Nos informan que en las negociaciones con las farmacéuticas de patente o proveedor único (en el caso de insumos donde no hay competencia) se ha adjudicado cerca del 80%. Es decir, son datos más actualizados que los reportados por

la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (Canifarma) la semana pasada. Nos referimos a la compra priorizada del primer trimestre.

Donde se están atorando las cosas es en la distribución y es donde el cuello de botella puede ser muy costoso, pues ya

negociados y puestos los recursos para esa compra, es inadmisibles que los tratamientos no lleguen a los pacientes sólo porque el Instituto de Salud para el Bienestar (Insabi) no ha actualizado contratos con los operadores logísticos...

Ensayos Clínicos y Ética

Evaluación de ensayos con medicamentos en países de ingresos altos, medianos y bajos, y disponibilidad comercial de medicamentos recientemente aprobados en esos mismos países (*Evaluation of drug trials in high-, middle-, and low-income countries and local commercial availability of newly approved drugs*)

Miller JE et al

JAMA Netw Open. 2021;4(5):e217075. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7075

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779457>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: valor social, ECAs, ética en ECAs, disponibilidad productos testados, conejillos de indias, globalización de ECAs, violaciones éticas, agencias reguladoras, FDA, industria farmacéutica

Puntos clave

Pregunta: ¿Con qué frecuencia se comercializan los medicamentos en los países donde se testaron?

Resultados: Este estudio transversal encontró que 5 años después de su aprobación en EE UU, solo el 15% de los medicamentos nuevos (5 de 34 medicamentos) se habían registrado en todos los países donde se habían testado; entre los 70 países que contribuyeron con participantes en la investigación, solo el 7% (5 países) otorgaron el permiso de comercialización durante los 12 meses posteriores a su aprobación en EE UU a los medicamentos que ayudaron a probar y el 31% (22 países) lo hizo dentro de los 5 años. Las aprobaciones fueron más rápidas en los países de ingresos altos, y los países africanos son los que tuvieron menos acceso.

Significado: Estos resultados sugieren que existen brechas sustanciales entre dónde se prueban los medicamentos y dónde están disponibles para los pacientes, lo que genera preocupación sobre la distribución equitativa de los beneficios de la investigación.

Resumen

Importancia: La investigación clínica que utiliza la FDA para autorizar la comercialización de medicamentos, en gran medida se lleva a cabo fuera de EE UU.

Objetivo: Caracterizar dónde se prueban los medicamentos que fueron autorizados por la FDA y determinar con qué frecuencia y rapidez recibieron el permiso de comercialización en los países donde se probaron, tanto en general como por nivel de ingresos del país y región geográfica.

Diseño, entorno y participantes: Este análisis transversal de los ensayos patrocinados por grandes compañías farmacéuticas que lograron que la FDA aprobara la comercialización de medicamentos nuevos en 2012 y 2014, no involucró a participantes humanos. El contexto fueron los países que albergaron los ensayos que respaldaron la aprobación de los medicamentos en EE UU. Las fuentes de datos incluyeron Drugs

@ FDA, ClinicalTrials.gov, PubMed, Google Scholar, EMBASE y los sitios web de las agencias reguladoras de medicamentos. El análisis de datos se completó entre marzo y septiembre de 2020.

Principales resultados y medidas: Los resultados primarios fueron la proporción de medicamentos que al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años de haber sido aprobados por la FDA recibieron el permiso de comercialización en los países donde se realizaron los ensayos clínicos que merecieron su aprobación de la FDA; y la proporción de países que contribuyeron con participantes a los ensayos que aprobó la FDA y que lograron acceder al mercado de los medicamentos que en los países que ayudaron a probar al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años de haber recibido la aprobación por la FDA.

Resultados: En 2012 y 2014, la FDA aprobó 34 medicamentos nuevos patrocinados por grandes empresas, en base a los resultados de 898 ensayos, 563 de los cuales contaban con información disponible sobre la ubicación geográfica de los ensayos. Cada fármaco se probó en una mediana (rango intercuartílico [IQR]) de 25 (18-37) países, incluyendo una mediana (IQR) de 20 (13-25) países de ingresos altos, 6 (4-11) países de ingresos medio-altos y 1 (0-2) país de ingresos medio-bajos. Se aprobó la comercialización de un medicamento en todos los países donde se había probado en los 12 meses posteriores a su aprobación por la FDA; y el 15% (5 de 34 medicamentos) fueron aprobados en todos los países donde se probaron durante los 5 años posteriores a la aprobación de la FDA. De los 70 países que contribuyeron con participantes en los ensayos clínicos que se utilizaron para obtener la aprobación de los medicamentos por parte de la FDA, el 7% (5 países) tuvieron acceso a los medicamentos que ayudaron a desarrollar durante el año posterior a la aprobación de la FDA, y el 31% (22 países) lo hizo dentro de los 5 años. El acceso en un periodo de 12 meses se produjo en el 13% (5 de 39) de los países de ingresos altos, 0 de los 22 países de ingresos medio-altos (0%) y 0 de los 9 países de ingresos medio-bajos (0%), mientras que en las tasas de acceso a los 5 años fueron del 46% (18 de 39 países), 9% (2 de 22 países) y 22% (2 de 9 países), respectivamente. Después de recibir la aprobación de la FDA, las aprobaciones fueron más rápidas en los países de ingresos altos (mediana [IQR], 8 [0-11] meses) que en los países de ingresos medio-altos (mediana [IQR], 11 [5-29] meses) o de ingresos medio-bajos (mediana [IQR], 17 [11-27] meses). El acceso fue más bajo en los países africanos.

Conclusiones y relevancia: Estos resultados sugieren que existen brechas sustanciales entre dónde se prueban los medicamentos que aprueba la FDA y dónde finalmente están disponibles para los pacientes, lo que genera preocupaciones sobre la distribución equitativa de los beneficios de la investigación a la población en los países que han participado en los ensayos clínicos.

Nota de Salud y Fármacos: En un estudio parecido realizado en América Latina se documentó que la industria solo solicita el permiso de comercialización de sus productos en los países donde van a ser económicamente rentables. Si estima que no va a

extraer beneficios suficientes, ya sea porque el mercado es demasiado reducido o los precios son inasequibles para la población y/o el sistema de salud, no somete esos productos a revisión regulatoria en esos mercados. De ahí que algunos de los medicamentos aprobados por la FDA no estén registrados en los países donde se testaron, es una decisión comercial de la industria patrocinadora. Hay que recordar que la mayoría de las agencias reguladoras de los países de medianos y bajos ingresos aprueban los medicamentos en base a las decisiones que han tomado las agencias reguladoras de algunos países de referencia, que suelen ser países de ingresos altos e incluyen a la FDA y la EMA.

Según una encuesta holandesa, los investigadores comprometen los resultados de sus estudios con frecuencia

Salud y Fármacos, 30 de agosto de 2021

Tags: integridad de la ciencia, fraude en investigación, falsificación de datos, integridad científica, Países Bajos, Holanda

Según se publica en Science [1], más de la mitad de los científicos holandeses incurren regularmente en prácticas de investigación cuestionables, como ocultar fallas en el diseño de su investigación o citar literatura de manera selectiva. Es más, uno de cada 12 (8%) admitió haber fabricado o falsificado resultados de investigación en los últimos tres años, una proporción mucho mayor que la documentada en estudios anteriores.

Este aumento en la proporción de investigadores que reconocen haber cometido fraude puede deberse a las medidas que se tomaron para garantizar el anonimato de los encuestados, y según los responsables de su administración, este resultado debe estar más cerca de la realidad que las cifras obtenidas en estudios anteriores.

Según el artículo publicado en Science, se invitó a participar a más de 60.000 investigadores, que realizaban todo tipo de investigación en 22 universidades y en otros centros de investigación. Muchas instituciones no quisieron participar por miedo a recibir publicidad negativa. Sólo se recibieron alrededor de 6.800 encuestas completas.

Alrededor del 53% de los estudiantes de doctorado admitieron haber participado con frecuencia, durante los últimos 3 años, en uno de los 11 comportamientos de investigación cuestionables, en comparación con el 49% de los profesores asociados y

titulares. La presión para publicar estaba más fuertemente correlacionada con un comportamiento de investigación cuestionable; y las percepciones sobre la posibilidad de ser atrapado por revisores pares era el factor más importante para inhibir la mala conducta.

A Elisabeth Bik, consultora de integridad científica que se especializa en detectar la manipulación de imágenes en trabajos de investigación biomédica, no le sorprende la estimación de fraude que obtuvo la encuesta. Aun así, dice que muchas de las prácticas cuestionables de investigación que se incluyeron en la encuesta, e incluso algunos ejemplos de fraude, no siempre se pueden evaluar de forma dicotómica, en blanco y negro. "Excluir un valor atípico de los resultados es una falsificación, pero a veces hay buenas razones para hacerlo", dice. "Y publicar los resultados negativos es muy difícil", porque muchas revistas carecen de interés. "Es bueno tener estas reglas y pensar en ellas, pero no obedecerlas no siempre te convierte en un mal investigador".

No hay razones para pensar que en otros países la prevalencia de violaciones a la integridad de la ciencia sea inferior.

Referencia

1. Vrieze J de. Landmark research integrity survey finds questionable practices are surprisingly common. Science, 7 de julio de 2021 <https://www.sciencemag.org/news/2021/07/landmark-research-integrity-survey-finds-questionable-practices-are-surprisingly-common>

Investigación clínica en entornos con recursos limitados (*Clinical research in resource-limited settings*)

CIOMS, junio de 2021

<https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-in-low-resource-settings/>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: CIOMS, normas éticas, normativa internacional, principios éticos, globalización de ECAs, reclutamiento en ECAs

El Grupo de Trabajo sobre Investigación Clínica en Entornos de Recursos Limitados de CIOMS ha publicado su informe que presenta argumentos equilibrados y recomendaciones específicas para promover la investigación clínica de buena calidad en lugares de bajos recursos.

La investigación clínica que involucran a participantes humanos es necesaria para generar la evidencia necesaria para mejorar la atención a la salud. Sin embargo, las intervenciones estudiadas en una población no son siempre seguras y efectivas en otra. La investigación en países de ingresos bajos y medios es un desafío, y la mayoría de los estudios clínicos todavía se realizan en países de altos ingresos. El Grupo de Trabajo de CIOMS estaba compuesto por expertos en el desarrollo de medicamentos, ética

y regulación de medicamentos en todos los entornos económicos. Antes de su publicación oficial, el borrador del informe estuvo disponible en el sitio web del CIOMS durante cinco semanas para recibir comentarios del público. Agradecemos a todos los revisores sus aportes, que han sido extremadamente valiosos para que el Grupo de Trabajo finalice su guía.

Como se ha señalado en las guías de buenas prácticas epidemiológicas publicadas recientemente, la integridad de la investigación puede ser difícil de balancear con la necesidad real de que la investigación de salud global sea justa; sin embargo, estos valores son esenciales para una investigación impactante de alta calidad [1]. Se espera que las pautas y recomendaciones del

CIOMS ayuden a avanzar en la investigación clínica científicamente sólida y de buena calidad en entornos de bajos recursos.

Referencia

1. Alba S, Verdonck K, Lenglet A, et al. Bridging research integrity and global health epidemiology (BRIDGE) statement: guidelines for good epidemiological practice. *BMJ Glob Health*. 2020 Oct;5(10):e003236. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003236

Companion article: Alba S, Lenglet A, Verdonck K, et al. Bridging research integrity and global health epidemiology (BRIDGE) guidelines: explanation and elaboration. *BMJ Glob Health*. 2020 Oct;5(10):e003237. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003237

Conflictos de interés en ensayos clínicos presentados en congresos médicos brasileños (*Conflitos de interesses em ensaios clínico apresentados nos congressos médicos brasileiros*)

Milton Luiz Nascimento

Annais XIII Congresso Brasileiro de Bioética, 2019

http://www.sbbioetica.org.br/uploads/Publicacao/2021_06_18/-PUBLICACAO_BIOETICA-ANAIS-XIII-CONGRESSO-BIOETICA-ISBN-V27maio2021-18-09-21-Recuperado-2.pdf#page=104

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: integridad de la ciencia, profesionales de la salud, conferencias médicas, ECAs, conflictos de interés en ECAs, declaración conflictos de interés, Brasil

Introducción: Los conflictos de interés involucran a personas físicas afiliadas a instituciones o empresas, cuya motivación está relacionada con ganancias económicas o el prestigio en el ámbito académico y puede limitar su capacidad para cumplir con sus obligaciones éticas o legales [1].

Objetivos: Investigar los conflictos de interés relacionados con los ensayos clínicos publicados en resúmenes de congresos y su declaración.

Métodos: Se trata de un estudio documental basado en los resúmenes de cinco congresos médicos y en la búsqueda en Internet de las relaciones entre los autores y la industria.

Resultados: Se encontraron 407 resúmenes en 22 anuarios de conferencias. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 77 resúmenes, de los cuales 46 (59,7%) presentaban conflictos de interés. Entre los 46 resúmenes con conflicto de interés, 24 (52,2%) declararon el conflicto y 22 (47,8%) no lo hicieron, pero tenían conflictos ocultos.

Discusión: Estos resultados son parecidos a los obtenidos por Thompson y colaboradores [2] en sus estudios internacionales, que identificaron conflictos de interés en el 69% de los resúmenes, en contraste con el 59,7% que identificamos nosotros. En nuestro estudio, el 47,8% de los conflictos no fueron declarados y Thompson et al. [2] encontraron que las omisiones en la declaración alcanzaban el 62%, y en otros estudios, el 48% [3] y el 45,5% [4]. Estos estudios demuestran que un gran número de autores omiten declarar sus conflictos con los laboratorios. La declaración por sí sola no elimina el conflicto de interés, pero es parte de un proceso que ayuda a identificar y gestionar los conflictos. La declaración ayuda a considerar cómo la financiación puede interferir con la calidad del estudio, ya que hay autores [5] que señalan que los ensayos clínicos patrocinados

por la industria tienden a ser cuatro veces más favorables a los productos de la industria que cuando los investigadores no reciben este tipo de patrocinio.

Consideraciones finales: Este resultado cuestiona la integridad de los investigadores al revelar los conflictos de interés que podrían afectar los resultados de la investigación. Ocultar el conflicto de interés podría sugerir la presencia de un posible sesgo en las conclusiones de la investigación, la no declaración impide que el público pueda hacer un análisis crítico. Estos resultados demuestran que persiste la falta de compromiso con el cumplimiento de las normas éticas y la regulación brasileña.

Referencias

- 1 - Xie G; Cong Y. Conflict of interest. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.
- 2 - Thompson JC, Volpe KA, Bridgewater LK, Qeadan F, Dunivan GC, Komesu YM, et al. Sunshine Act: shedding light on inaccurate disclosures at a gynecologic annual meeting. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:661.e1-7. ISBN 978-85-61027-01-8 105 [online] [acceso em 13 dez 2018]. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ajog.2016.06.015> Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207790/> >.
- 3 - Grey A, Avenell A, Dalbeth N, Stewart F, Bolland MJ. Reporting of conflicts of interest in oral presentations at medical conferences: a delegate-based prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017019. [online] [acceso em 12 dez 2018]. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmjopen-2017-017019> Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623528/> >.
- 4 - Luce EA, Jackman CA. Disclosure of Financial Conflicts of Interest in Plastic and Reconstructive Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(3), 635–639. [online] [acceso em 05 nov 2018]. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003598> Disponible em: .
- 5 - Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of Funding Source on Clinical Trial Results Including Cardiovascular Outcome Trials. *Am J Cardiol*. 2015; 116(12): 1944–1947. [online] [acceso em 13 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e00852015>. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611124>.

Cuarto investigador acusado de falsificar ensayos clínicos sobre asma*(Fourth Researcher Indicted for Fake Asthma Clinical Trials)*

Teller SE

Legal Reader, 27 de mayo de 2021

<https://www.legalreader.com/fourth-researcher-indicted-for-fake-asthma-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: fraude en investigación, fraude en ECAs, ensayos clínicos, Miami, GSK, Vestri, Advair, Unlimited Medical Research

La ex coordinadora del estudio, Jessica Palacio, de 34 años, fue contratada para supervisar un ensayo clínico con Advair Diskus de GlaxoSmithKline (GSK), pero ahora se ha convertido en la cuarta persona acusada de falsificar datos clínicos. Palacio trabajaba en Unlimited Medical Research, en Miami y se suponía que estaba analizando la efectividad del medicamento para niños de entre cuatro y 11 años, según los registros judiciales.

Advair Diskus está aprobado para tratar el asma en pacientes de cuatro años o más, y Advair HFA se usa para tratar el asma en pacientes de 12 años o más. En ensayo VESTRI quería probar la seguridad y los beneficios a los seis meses de utilizar la combinación de propionato de fluticasona inhalada / salmeterol versus propionato de fluticasona inhalado en 6.200 niños de 4 a 11 años con asma persistente.

En cambio, Palacio falsificó las historias clínicas para que pareciera que los niños "visitaron Unlimited Medical Research, tomaron los medicamentos del estudio de la forma indicada y un investigador clínico les hizo exámenes físicos", según la acusación. Palacio mintió a un investigador de la FDA cuando le preguntó sobre el progreso del ensayo y posteriormente fue acusada de conspiración para cometer fraude electrónico [1].

"Cuando se prueba la eficacia de un nuevo fármaco, siempre se debe priorizar la salud pública y la seguridad sobre las ganancias", dijo el fiscal federal interino Juan Antonio González. "Los investigadores médicos que manipulan datos clínicos y falsifican registros innecesariamente ponen en peligro al público y serán procesados".

Un portavoz de Glaxo agregó: "Tan pronto como nos enteramos de un posible fraude durante los ensayos clínicos, llevamos a cabo una investigación interna; excluimos esos datos de los estudios e informes; e informamos a la FDA y a los comités de ética en investigación (IRBs en EE UU) sobre el posible fraude. Cooperamos plenamente con la investigación del Departamento de Justicia (DOJ) y estamos satisfechos con el resultado de los juicios".

"La FDA inicia la evaluación de un nuevo medicamento haciendo un análisis de datos confiables y precisos procedentes de ensayos clínicos. Si los datos de los ensayos clínicos están comprometidos, podrían afectar las decisiones de la agencia sobre la seguridad y eficacia del medicamento en revisión", dijo el agente especial a cargo del caso, Justin C. Fielder de la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA, Oficina de campo de Miami. "Continuaremos investigando y llevando ante la justicia a quienes niegan al público su derecho a acceder a medicamentos seguros y eficaces".

Previamente se había identificado a otras tres personas que estuvieron involucradas en la conspiración para cometer fraude electrónico. La Dra. Yvelice Villaman Bencosme, médica e investigadora en ese centro, de 64 años, de Miami, se declaró culpable frente al Tribunal de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Sur de Florida. Fue sentenciada a 63 meses. Lisett Raventos, ex directora del centro y directora de operaciones clínicas y coordinadora del estudio, fue sentenciada a 30 meses [2]. Maytee Lledo, quien trabajaba como recepcionista en la práctica privada de Bencosme fue sentenciada a 14 meses.

"Los ensayos clínicos son una parte esencial del proceso de investigación médica, ya que garantizan la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos para los pacientes", dijo la Fiscal Federal Ariana Fajardo Orshan para el Distrito Sur de Florida. "Aquellos que manipulan datos clínicos ponen en riesgo la salud pública, y ese comportamiento delictivo será procesado".

Notas de Salud y Fármacos

1. El 11 de mayo (<https://www.justice.gov/opa/pr/study-coordinator-charged-scheme-falsify-clinical-trial-data>) el Ministerio de Justicia dijo que Palacio está acusada de conspiración para cometer fraude electrónico y declaración falsa. Se espera que la acusada comparezca inicialmente ante el Tribunal de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Sur de Florida. Si es declarada culpable, enfrenta una pena máxima de 20 años de prisión por conspiración para cometer fraude electrónico y a cinco años de prisión por hacer una declaración falsa.
2. Véase: Declarados culpables de falsificar datos de ensayos clínicos, *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)* https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may202106/18_de/

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Registro europeo de ensayos clínicos: muy pocos resultados registrados

Rev Prescrire 2020; 40 (440): 466

Traducido por Candela Sznajderman

Tags: registros de ECAs, publicación resultados ECAs, registro europeo de ECAs, EudraCT, Europa

- En el 2020, todavía no se habían publicado adecuadamente los resultados de los estudios que aparecen en el registro de ensayos clínicos de la Unión Europea (EudraCT).
- En el registro europeo, los resultados de los ensayos realizados por instituciones públicas, en particular por las organizaciones francesas dedicadas a la investigación, se informan de manera deficiente.

Desde el punto de vista científico, poner a disposición del público los resultados completos de los ensayos clínicos con medicamentos es fundamental, sobre todo para proporcionar una visión precisa de los resultados de las evaluaciones realizadas. También es una obligación moral, por respeto a las personas que han participado en dichos ensayos. Los registros de los ensayos clínicos permiten recopilar estos resultados y proporcionar acceso integral a los mismos, independientemente de si se han publicado o no en revistas.

Una gama de registros internacionales. El registro de ClinicalTrials.gov se configuró en 1997 en EE UU, y al principio solo exigía que las empresas farmacéuticas registraran sus ensayos clínicos antes de iniciarlos. A partir de 2007, también les obligó a publicar los resultados. En 2014, según dos estudios, el 30 % de los ensayos clínicos registrados que se habían completado al menos 4 años antes no habían divulgado ningún resultado [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS), a su vez, estableció la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos en 2005 [2].

La Unión Europea creó su propio registro para los ensayos clínicos iniciados después del 1 de mayo de 2004: el registro llamado EudraCT [3]. Los promotores del ensayo tienen la responsabilidad de registrar los resultados en EudraCT [3, 4].

No hay ningún resultado disponible de la mitad de los ensayos realizados en Europa. Un grupo de investigadores analizó si efectivamente se habían publicado los resultados de los ensayos clínicos realizados en Europa en el registro de EudraCT durante los 12 meses después de haberse concluido el ensayo, y, en el caso de los ensayos pediátricos, durante los 6 meses posteriores a su conclusión, tal como exige la directiva europea de 2012 [3, 4].

El equipo identificó que, hasta el 21 de diciembre de 2016, se habían registrado en EudraCT 7.274 ensayos que cumplían con los requisitos. Hasta enero de 2018, solo se habían publicado los resultados de 3.601 ensayos (es decir, apenas la mitad) dentro del plazo establecido: un 68 % de los ensayos financiados por la industria, y tan solo un 11 % de aquellos financiados con fondos públicos [3].

Los resultados disponibles en la base de datos de EudraCT suelen estar sujetos a errores u omisiones. Por ejemplo, el 29 % de los ensayos que se consideraban como concluidos no incluyeron ninguna información sobre la fecha de la finalización. En cambio, algunos ensayos que aparecían como finalizados en la base de datos seguían en curso en algunos países [3].

Datos más recientes de diversas instituciones europeas muestran resultados ligeramente mejores. En abril de 2019, de los 57.687 ensayos incluidos en EudraCT, 27.093 ensayos clínicos se habían concluido, de los cuales 18.432 deberían haber publicado sus resultados. De hecho, los resultados de la mayoría de estos últimos ensayos (68%) se habían publicado en el registro: 77 % de ensayos con patrocinio privado y 24% de los ensayos con patrocinio público [4].

Las instituciones públicas francesas establecen un mal precedente. Ya se había detectado falta de transparencia con respecto a la investigación clínica realizada con el auspicio del Centro Nacional Francés de Investigación Científica (CNRS) y el Instituto Nacional de la Salud e Investigación Médica de Francia (INSERM) [5]. Los resultados del estudio citado *ut supra* lo confirman. Los hospitales de París y de Lyon, junto con L'Université Blaise-Pascal (Clermont-Ferrand), registraron 328 ensayos en EudraCT, de los cuales solo 14 aparecían como finalizados en diciembre de 2016, pero, para enero de 2018, no se había publicado ningún resultado [3].

Un estudio más reciente ha confirmado estos resultados. Hasta el 1 de abril de 2019, los hospitales de París y de Lyon habían registrado 317 ensayos clínicos en EudraCT. Aunque aparentemente se habían completado 17 ensayos al menos un año antes, no se había publicado ningún resultado [6]. Asimismo, según otro estudio, 18 de los 20 hospitales universitarios evaluados en Francia no habían publicado ningún resultado en línea de ninguno de sus ensayos clínicos [7].

Los promotores de ensayos clínicos, en especial aquellos no vinculados a la industria, y especialmente en Francia, no parecen haber comprendido la importancia científica y ética de la publicación de sus resultados, ni parecen conocer sus obligaciones legales. Ya es hora de poner fin a esta situación, como está sucediendo en la mayoría de las universidades británicas [8].

Referencias

1. Prescrire Rédaction. Essais cliniques: trop de résultats non publiés. *Rev Prescrire* 2016; 36(388):147-148.
2. Prescrire Editorial Staff. Clinical trial registries: towards improved access to therapeutic data. *Prescrire Int* 2008; 28(297):536-541.
3. Goldacre B. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials register: cohort study and web resource. *BMJ* 2018;362:k3218, 10 páginas.
4. EMA, EC and HMA. Letter to stakeholders regarding the requirement to provide results for authorized clinical trials in EudraCT. June 2019; 3 páginas.

5. Prescrire Editorial Staff. Publicity funded research: too opaque!. *Prescrire Int* 2019;28(202):83
6. Transparimed et al. Clinical trial transparency at European universities - Mapping unreported drug trials. 30 de abril de 2019, 14 páginas.
7. Bruckner T. Clinical trial transparency in France: far below European standards. 22 de julio de 2019 www.transparimed.org consultada 6 de diciembre de 2019.
8. Buckner T. Fantastic news: UK universities get serious about clinical trial transparency. 20 de junio de 2019 www.transparimed.org, consultada el 22 de octubre de 2019.

Directrices para notificar los protocolos de ensayos y los ensayos que se han completado con modificaciones debido a la pandemia COVID-19 y otras circunstancias atenuantes. La Declaración CONSERVE 2021

(Guidelines for reporting trial protocols and completed trials modified due to the COVID-19 pandemic and other extenuating circumstances. The CONSERVE 2021 Statement)

Orkin A M et al for the CONSERVE Group

JAMA. Published online June 21, 2021. doi:10.1001/jama.2021.9941

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781397>

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta ¿Qué información hay que incluir en el protocolo de un ensayo o en un artículo sobre un ensayo cuando el estudio se tuvo que someter a modificaciones importantes en respuesta a circunstancias atenuantes como COVID-19?

Resultados. CONSERVE se desarrolló mediante un proceso de consenso, una revisión rápida y una encuesta a la comunidad internacional involucrada en ensayos clínicos. CONSERVE (CONSORT y SPIRIT Extension for RCTs Revised in Extenuating Circumstances) es una guía para informar sobre los ensayos y protocolos de ensayos que se han tenido que someter a modificaciones importantes en respuesta a circunstancias atenuantes como la pandemia de COVID-19.

Significado. CONSERVE ofrece recomendaciones que podrían ayudar a mejorar la transparencia, la calidad y la integridad de la notificación de modificaciones importantes a los ensayos en respuesta a circunstancias atenuantes.

Resumen

Importancia. Las circunstancias atenuantes pueden desencadenar cambios no planificados en los ensayos aleatorios e introducir desafíos metodológicos, éticos, de viabilidad y analíticos que podrían comprometer la validez de los hallazgos. La pandemia de COVID-19, ha provocado la modificación de muchos ensayos aleatorios, pero la guía para informar sobre tales modificaciones está incompleta.

Objetivo. Como una extensión conjunta a las guías CONSORT y SPIRIT que se utilizan para informar resultados, CONSERVE (CONSORT y SPIRIT Extension for RCTs Revised in Extenuating Circumstances) tiene como objetivo mejorar los informes de protocolos de ensayos y de ensayos terminados que han sufrido modificaciones importantes en respuesta a circunstancias atenuantes.

Evidencia. Un panel de 37 investigadores que realizan ensayos internacionales, representantes de pacientes, metodólogos y estadísticos, especialistas en ética, patrocinadores, reguladores y editores de revistas se reunieron para desarrollar la guía. Para desarrollar CONSERVE, el panel utilizó un proceso iterativo acelerado entre junio de 2020 y febrero de 2021, que incluyó (1) una revisión rápida de la literatura utilizando múltiples bases de datos (OVID Medline,

OVID EMBASE y EBSCO CINAHL) y fuentes de literatura gris publicadas entre 2003 y marzo de 2021; (2) reuniones de panelistas, basadas en consenso, utilizando un proceso Delphi modificado y encuestas; y (3) una encuesta global de grupos interesadas en ensayos.

Resultados. La revisión rápida arrojó 41.673 referencias, de las cuales 38 fueron relevantes, incluyendo una guía emergente para manejar los efectos de la pandemia COVID-19 en la implementación de los ensayos que emitieron las agencias reguladoras y financieras. Sin embargo, no se identificaron guías generalizables a todas las circunstancias en que los ensayos y los protocolos de ensayos podrían haber enfrentado modificaciones imprevistas.

El panel de CONSERVE utilizó estos resultados para desarrollar una guía para informar que se consensó después de 4 rondas de reuniones y encuestas. Se recibieron respuestas de 198 profesionales de 34 países, de los cuales el 90% (n = 178) indicó que entendía las definiciones de los conceptos y el 85,4% (n = 169) indicó que entendía y podía utilizar la herramienta de implementación. Los comentarios de los encuestados sirvieron para finalizar la guía y confirmar que los conceptos básicos de la guía eran aplicables y tenían utilidad para la comunidad que la revisó.

CONSERVE incorpora una herramienta de implementación y listas de verificación adaptadas a los informes de los ensayos y de los protocolos de los ensayos que, por circunstancias atenuantes, han tenido que modificar los procedimientos que se habían previsto para el estudio. Las listas de verificación incluyen cuatro secciones que captan: circunstancias atenuantes, modificaciones importantes, grupos responsables y análisis provisionales de datos.

Conclusiones y relevancia. CONSERVE es una extensión de CONSORT y SPIRIT que podría mejorar la transparencia, la calidad y la integridad de los informes sobre modificaciones importantes a los ensayos en circunstancias atenuantes como COVID-19.

La OMS y la Coalición Internacional de Agencias Reguladoras solicitan que la industria publique los informes de ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 30 de agosto de 2021

Tags: ICMRA, CSR, resultados de ECAs, resultados de ensayos clínicos, transparencia en investigación, EMA, Health Canada, FDA

Según un artículo de Ed Silverman [1] que resumimos a continuación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) han instado a los fabricantes de medicamentos a publicar los informes de los ensayos clínicos (CSRs) de los nuevos medicamentos y vacunas, sin retractar ninguna información confidencial (solo los datos personales de los participantes), dando un paso significativo a favor de una mayor transparencia.

En su declaración conjunta, las agencias explicaron que su objetivo es garantizar que los resultados de la investigación sean accesibles al público, para quienes toman las decisiones, especialmente, las autoridades de salud, médicos y farmacéuticos, tengan más información sobre los medicamentos y las vacunas. También dijeron que divulgar esta información, sin tachaduras, mejoraría la confianza del público en los productos médicos.

Esta solicitud afecta tanto a los productos que reciban el permiso de comercialización como a los que sean rechazados, ya que según las agencias no se puede justificar la confidencialidad de los datos de seguridad y efectividad. Actualmente, algunas agencias reguladoras publican los datos que respaldan la aprobación de productos, pero en la mayoría de los casos la información que es accesible al público es limitada.

Hasta ahora, muchos de los esfuerzos para mejorar la transparencia han fracasado por la falta de recursos para monitorear los compromisos y/o normas, o por depender de las empresas.

Según la OMS y la ICMRA, la pandemia ha resaltado la necesidad de que los académicos e investigadores tengan acceso sin restricciones y lo más rápidamente posible a todas las investigaciones pertinentes. Y una política de divulgación completa, aliviaría las preocupaciones sobre la seguridad y la eficacia de los diferentes productos.

A lo largo de los años ha ido surgiendo evidencia de que no siempre se da a conocer toda la información sobre la seguridad y eficacia de algunos productos. Un estudio reciente revisó los informes de 42 ensayos de medicamentos oncológicos que los patrocinadores presentaron a la Agencia Europea de Medicamentos entre 2015 y 2018 para obtener el permiso de comercialización, y luego analizó los datos disponibles sobre los efectos secundarios causados por 13 de los tratamientos. El número de muertes por eventos adversos que se habían reportado en los informes de estudios clínicos y los que se mencionaban en los registros de ensayos clínicos fueron diferentes para el 92% de los ensayos.

Esto ha ocasionado que, en los últimos años, un número creciente de legisladores, reguladores y grupos de defensa del consumidor de diferentes países hayan estado presionando a los patrocinadores de ensayos, incluyendo a las universidades, para que proporcionen más datos de los ensayos clínicos. La industria se opone diciendo que eso podría comprometer la privacidad del paciente y afectar su mercado. Hasta ahora, las únicas dos agencias reguladoras que han adoptado políticas de transparencia son la Agencia Europea de Medicamentos y Health Canada.

La ICMRA incluye a los reguladores de dos docenas de países, incluyendo a la FDA. Sin embargo, el nivel de compromiso de la FDA con esta declaración no está del todo clara. Un portavoz de la FDA escribió a Statnews "la FDA entiende que la declaración conjunta emitida por ICMRA y la OMS es estratégica y ambiciosa, y no es una declaración de política. Las acciones de la agencia se rigen por la ley de EE UU, están impulsadas por nuestra misión de proteger la salud pública y están articuladas en la reglamentación de la agencia y las directrices que emite la FDA para la industria".

El año pasado, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea se puso del lado de la EMA en su apuesta por proporcionar acceso a los datos de los ensayos clínicos, incluidos los CSRs, como parte de su política de transparencia. El tribunal estaba revisando las apelaciones presentadas por dos fabricantes de medicamentos que afirmaban que una mayor transparencia se daría a expensas de sus secretos comerciales.

La mayoría de los ensayos oncológicos no informan los resultados oportunamente. Sin embargo, la situación ha ido mejorando constantemente desde la aprobación de la FDAAA

(Most oncology trials fail to report timely results. Situation steadily improving since passage of FDAAA, however)

Mike Bassett

MedPage Today, 24 de mayo de 2021

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/hematology/92759>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: FDA, cáncer, resultados de ECAs, resultados de ensayos clínicos, transparencia en investigación, oncología, clinicaltrials.gov, registros de ECAs

Aunque solo el 40% de los ensayos oncológicos que concluyeron en 2017 informaron sus resultados de manera oportuna, ese porcentaje fue ocho veces superior a los que lo hicieron hace una década, dijeron los investigadores [1].

Entre más de 12.000 ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov, el porcentaje que informaron resultados durante los 24 meses posteriores a su fecha de conclusión aumentó del 5,1% en 2007 al 39,1% en 2017 (HR ajustado, un aumento de 1,11 por año, IC95% IC 1,10-1,13), según Jun Ma, MD, del Centro de Cáncer de la Universidad Sun Yat-sen en Guangzhou, China, y sus colegas.

"Probablemente, este aumento en la presentación de informes de resultados se asocia con los recientes esfuerzos de muchos para promover la presentación de dichos informes, especialmente con la obligación de informar que impuso la FDAAA [Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos] en EE UU y otras regulaciones semejantes en Europa", escribieron los autores en JAMA Open Network.

Durante los 10 años incluidos en el estudio, eventualmente el 60,7% de los ensayos oncológicos informaron resultados, el 22,9% publicaron los resultados solo en ClinicalTrials.gov, el 21,8% solo en artículos de revistas y el 15,9% en ambos.

Ma y sus colegas señalaron que, si bien los investigadores tienen la obligación ética de informar los resultados de los ensayos clínicos, "existen numerosos ejemplos de datos potencialmente dañinos que se ocultan al público, y también casos donde se selecciona la información que no se quiere publicar".

En un comentario que acompaña al estudio [2], Vanessa Piechotta, MSc, y Nina Kreuzberger, MPH, ambas de la Universidad de Colonia en Alemania, mencionaron que si los investigadores no publican los resultados completos de los ensayos "hay un desperdicio crítico de recursos, que podría resultar en la duplicación de estudios, y distorsionar la percepción de que un tratamiento se asocia a los resultados para la salud que se han estudiado". También sugirieron que podría alentar a los investigadores a exagerar los resultados para aumentar sus posibilidades de publicación.

Para abordar este problema, la FDAAA de 2007 obliga a que los patrocinadores de los ensayos se adhieran a criterios específicos al incluir el resumen de resultados en ClinicalTrials.gov, una base de datos de los estudios clínicos patrocinados por el sector público y privado que se realizan en todo el mundo. ClinicalTrials.gov es el registro público de ensayos clínicos más grande que existe. En este artículo [1], Ma y sus colegas querían

evaluar el estado de los informes de ensayos clínicos diez años después de la aprobación de FDAAA.

Los autores identificaron 25.907 ensayos clínicos de oncología intervencionista que se registraron entre 2007 y 2017. En su análisis incluyeron a los 12.240 que se habían concluido o interrumpido y que tenían como fecha original de conclusión el 30 de septiembre de 2017 o antes. De estos, el 64,6% eran ensayos de fase II-IV, el 27,2% fueron de fase I y el resto (8,2%) eran ensayos con dispositivos e intervenciones conductuales. Aproximadamente las tres cuartas partes de todos los ensayos se completaron, mientras que el resto se terminaron prematuramente.

En general, el 10,6% de los ensayos informaron resultados durante el primer año tras la fecha original de conclusión, el 27,7% después de dos años y el 51,1% a los cinco años de la fecha original de finalización.

El grupo de Ma también informó que durante el período del estudio hubo un cambio de paradigma en la forma como se informaron los resultados de los ensayos. Aproximadamente tres cuartas partes de los ensayos completados en 2007 o antes se informaron en artículos de revistas, pero en 2017 la mayoría (64,4%) se informaron en ClinicalTrials.gov.

Si bien el aumento general en el número de ensayos de oncología que informan resultados es "prometedor", escribieron Ma y sus coautores, hay margen para mejorar.

Señalaron que un estudio anterior mostró que los ensayos oncológicos tenían la tasa más baja de informes de resultados de todas las categorías de enfermedades, probablemente porque estos ensayos suelen ser pequeños, no son aleatorios ni están controlados, y tienen un alto riesgo de producir resultados adversos, lo que ha sido una barrera para su publicación en revistas revisadas por pares.

"Los registros de ensayos podrían ser una plataforma conveniente para presentar los informes de resultados y un recurso indispensable para obtener datos de ensayos clínicos", sugirieron.

Piechotta y Kreuzberger señalaron que para lograr que los registros sean el medio principal para publicar los resultados de los ensayos habrá que superar algunos desafíos. Por ejemplo, señalaron que si bien ClinicalTrials.gov puede ser el registro de ensayos más grande y conocido del mundo, existen otros registros nacionales e internacionales. Sin embargo, también señalaron que estos registros no tienen la misma funcionalidad que ClinicalTrials.gov y, por lo tanto, no ofrecen una infraestructura similar para publicar resultados.

Disclosures

Ma dijo haber recibido becas del National Natural Science Foundation of China, Key-Area Research and Development Program of Guangdong Province, y del Ministerio Chino de Educación. Los coautores informaron haber recibido varias becas y relaciones con varias industrias.

Los autores de la editorial no informaron ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Lie X, et al "Evaluation of oncology trial results reporting over a 10-year period" JAMA Netw Open 2021; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.10438.
2. Piechotta V, Kreuzberger N "Considering trial registries as a platform for timely access to study results" JAMA Netw Open 2021; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.10466.

Es hora de mejorar la notificación de daños en los ensayos controlados aleatorios

(Time to improve the reporting of harms in randomized controlled trials)

Daniela R. Junqueira DR, Phillips R Zorzela et al.

Journal of Clinical Epidemiology 2021; 136: 216-220

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435621001438> (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: eventos adversos, efectos adversos, EA, ECAs, Consort, Consort Harms, seguridad de participante, seguridad paciente

Las estimaciones del efecto del tratamiento en los ensayos controlados aleatorios (ECAs) constan de resultados de eficacia y daños. De igual manera, las decisiones de tratamiento se basan en un conocimiento preciso tanto de su eficacia como de sus daños. Los daños se pueden detectar como resultados preespecificados o mediante una evaluación sistemática (p ej, listas de verificación o pruebas de laboratorio) o puede tratarse de eventos emergentes no anticipados que se detectan mediante una evaluación sistemática o no sistemática (p. ej., la aplicación regular de cuestionarios [sistemática] o por notificación espontánea [no sistemática]) [1, 2].

La frecuencia con la que se detectan daños en los ECA varía según cómo se recopilaron los resultados, la frecuencia de la recopilación y otros factores, como la afección que se investiga, el tratamiento en investigación, las características demográficas de los participantes y la relación temporal entre la administración del tratamiento y el desarrollo del evento adverso. Las muchas formas diferentes de identificar y medir los daños en los ECA generan multitud de datos complejos y, a menudo, las decisiones con respecto a la presentación de informes son arbitrarias [3]. Para agravar el problema, los ensayos clínicos se diseñan, analizan e informan típicamente para centrarse en los resultados de eficacia [4], y los daños tienden a recibir menos atención, tanto en la etapa de diseño como en los informes de los ECA que se publican [5,6].

La falta de notificación o la notificación selectiva de los daños en los ensayos clínicos publicados también impiden que las revisiones sistemáticas puedan sintetizar los resultados de los daños [7], lo que puede dar una falsa impresión de seguridad y malinformar las decisiones clínicas y de políticas. Al reconocer que la calidad y cantidad de los informes de daños no eran óptimos [8] se decidió desarrollar una guía para informar, con el objetivo de optimizar los informes de daños que se producen durante los ECAs, la extensión CONSORT Harms (Consolidated Standards of Reporting Trials) [9]. CONSORT Harms se publicó en 2004 y proponía diez elementos de notificación para garantizar una notificación adecuada de los daños que ocurren durante los ECAs [9]. La publicación también abordó cuestiones relacionadas con la terminología sobre los daños aplicada a los ECAs. Recomendó el término "daños" en lugar del término más tranquilizador "seguridad", y aconsejó que se evitara la expresión

frecuente "efectos secundarios", ya que minimiza la importancia de los daños como resultados [9].

En 2017, realizamos un resumen de revisiones para analizar los cambios en la notificación de daños en los ECAs, en relación con el hito de la publicación de la guía CONSORT Harms en 2004. Han pasado dieciséis años desde la publicación de CONSORT Harms, pero hay evidencia emergente y nuestras propias experiencias sugieren que las prácticas de presentación de informes siguen siendo deficientes y persisten las inconsistencias en la terminología. Nuestro objetivo fue investigar esta suposición y establecer si se necesita una actualización de CONSORT Harms y, si es necesario, informar qué nivel de detalle se necesitaría en dicha actualización.

En conclusión, el informe de daños en los ECA parece haber mejorado en los años posteriores a la publicación de CONSORT Harms, pero la mejora fue limitada. La evidencia empírica respalda la necesidad de actualizar CONSORT Harms para alinear mejor el informe de los resultados sobre los daños con los de los resultados de eficacia. Ha transcurrido tiempo para que los investigadores y la comunidad científica reconozcan la relevancia de los daños para los pacientes y las decisiones de atención médica. Los resultados de los daños son muy relevantes para los pacientes y, por lo tanto, deben reconocerse plenamente como un resultado, durante el diseño, la realización y el informe de los ensayos.

Nota de Salud y Fármacos: Solo hemos traducido la introducción y las conclusiones, puede leer el resto de este importante artículo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado.

Referencias

1. A Hodkinson, JJ Kirkham, C Tudur-Smith, C Gamble. Reporting of harms data in RCTs: a systematic review of empirical assessments against the CONSORT harms extension. *BMJ Open*, 3 (2013), Article e003436, [10.1136/bmjopen-2013-003436](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003436)
2. DA Zarin, T Tse, RJ Williams, S Carr. Trial Reporting in ClinicalTrials.gov - The Final Rule. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 1998-2004, [10.1056/NEJMs1611785](https://doi.org/10.1056/NEJMs1611785)
3. P Saini, YK Loke, C Gamble, DG Altman, PR Williamson, JJ Kirkham. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ*, 349 (2014), p. g6501, [10.1136/bmj.g6501](https://doi.org/10.1136/bmj.g6501)

4. RM Califf, DA Zarin, JM Kramer, RE Sherman, LH Aberle, A Tasneem. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. JAMA, 307 (2012), pp. 1838-1847, [10.1001/jama.2012.3424](https://doi.org/10.1001/jama.2012.3424)
5. JH Scurr, SJ Machin, S Bailey-King, Mackie, S McDonald, PDC Smith. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. The Lancet, 357 (2001), pp. 1485-1489, [10.1016/s0140-6736\(00\)04645-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04645-6)
6. VR Cornelius, O Sauzet, JE Williams, S Ayis, P Farquhar-Smith, JR Ross, et al. Adverse event reporting in randomised controlled trials of neuropathic pain: Considerations for future practice. PAIN, 154 (2013), pp. 213-220, [10.1016/j.pain.2012.08.012](https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.012)
7. L Zorzela, S Golder, Y Liu, K Pilkington, L Hartling, A Joffe, et al. Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. BMJ, 348 (2014), p. f7668, [10.1136/bmj.f7668](https://doi.org/10.1136/bmj.f7668)
8. JPA Ioannidis, J. Lau. Completeness of Safety Reporting in Randomized Trials. JAMA, 285 (2001), p. 437, [10.1001/jama.285.4.437](https://doi.org/10.1001/jama.285.4.437)
9. JP Ioannidis, SJ Evans, PC Gotsche, RT O'Neill, DG Altman, K Schulz, et al., Group, Consort Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement Ann Intern Med, 141 (2004), pp. 781-788, [10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009)

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

La FDA dice que hay que incluir a más pacientes con cáncer terminal en los ensayos

(Include more terminal cancer patients in trials, says FDA)

Mike Bassett

MedPage Today, 25 de junio de 2021

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/othercancers/93300>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: reclutamiento en ECAs, oncología, participantes en ECAs en oncología, criterios elegibilidad

Richard Pazdur, MD, director del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, dijo en un comunicado: "La FDA cree que, si a los pacientes con cánceres incurables se les proporciona la información necesaria para tomar una decisión informada, deberían ser elegibles para participar en ensayos clínicos de oncología. Si no existe una justificación científica para excluir a estos pacientes, los criterios de elegibilidad para los ensayos clínicos deben ampliarse para incluirlos, con el consentimiento informado apropiado".

Pazdur señaló que muchos ensayos clínicos han exigido que los participantes hayan recibido previamente múltiples terapias.

Este borrador de guía alienta a la industria de ensayos clínicos a incluir pacientes con cánceres incurables "independientemente de si han recibido las opciones alternativas de tratamiento existentes", explicó.

"Al planificar ensayos clínicos oncológicos en un entorno no curativo, los patrocinadores deben considerar los criterios de elegibilidad para la terapia disponible. La FDA alienta a los patrocinadores a discutir su plan de desarrollo de medicamentos con la FDA en las primeras etapas de desarrollo, incluyendo su acercamiento a la terapia disponible cuando establecen los criterios de elegibilidad", señaló el borrador de la guía.

El borrador de la guía sugiere que se permita a los pacientes participar en ensayos con medicamentos en investigación, incluyendo medicamentos que se testan por primera vez en humanos, independientemente de si han recibido la terapia disponible en un entorno no curativo, con un consentimiento informado apropiado que indique claramente "que otras opciones de tratamiento se sabe que confieren un beneficio clínico, y debe incluir una discusión sobre los posibles beneficios, riesgos e incertidumbres asociados con el medicamento".

La FDA también recomendó que los pacientes que han recibido las terapias disponibles sean evaluados en cohortes separadas de aquellos que no lo han hecho, "particularmente si la interpretación de los resultados de eficacia requiere una población homogénea de pacientes". Los patrocinadores también pueden realizar análisis de eficacia utilizando análisis de subgrupos preespecificados "definidos por la recepción previa de las terapias disponibles".

Este borrador de guía es parte de una iniciativa más amplia de la FDA que busca fomentar la ampliación racional de los criterios de elegibilidad para los participantes en ensayos oncológicos. Durante los últimos 2 años, la agencia se ha esforzado por incluir a los adultos mayores, así como a los adolescentes, en los ensayos oncológicos y ha alentado a los patrocinadores de los ensayos clínicos a mejorar la diversidad de las poblaciones que participan en los ensayos.

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

Ensayos clínicos: las variables primarias de resultado se modifican con frecuencia

Rev Prescrire, 2020; 40 (441): 546

Traducido por Candela Sznajderman

Tags: integridad de la ciencia, fraude en investigación, indicadores de resultado, clinicaltrials.gov, EudraCT, ISRCTN, ECAs

En uno de cada tres ensayos, entre los 389 analizados, la variable primaria de resultado que se informó en las publicaciones era distinta a la que se había previsto en un principio.

Se anima a los patrocinadores de los ensayos clínicos a incluir los detalles de los protocolos de dichos estudios en los registros de ensayos clínicos (por ejemplo, en ClinicalTrials.gov de EE UU, en el registro de ensayos clínicos de la Unión Europea [EudraCT], en el registro a mundial ISRCTN) antes de su inicio [1, 2]. Al comparar la información sobre el protocolo que aparece en el registro y los resultados publicados se pueden detectar posibles discrepancias, omisiones o cambios en el protocolo [2].

Un estudio comparó las variables primarias de resultado de 389 ensayos clínicos que se habían descrito antes de iniciar los ensayos en los registros, con la manera en que se presentaron los resultados en los artículos publicados entre 2011 y 2015 [1]. Los autores de este estudio observaron cambios en los resultados primarios que se habían incluido en el protocolo original en aproximadamente uno de cada tres ensayos. En numerosas ocasiones, se omitió o no se mencionó el resultado primario en la publicación, o bien se utilizó una nueva medida de resultado. Algunas veces, se publicó el resultado considerado primario en el

registro como resultado secundario, o viceversa, es decir, un resultado previsto como secundario en el registro luego se informó como primario [1]. Se aplicaron diferentes pruebas estadísticas según el caso.

El análisis demostró que, por lo general, el cambio del resultado primario previsto en el protocolo se traducían en una sobrestimación de la eficacia de los fármacos analizados, y el tamaño del efecto era un 16 % mayor en los ensayos que sufrieron una modificación del resultado primario en comparación con los demás [1].

Este estudio no indica si dichos cambios tuvieron por objeto presentar los resultados de una manera más conveniente, pero los autores nos recuerdan que los cambios al protocolo despiertan la sospecha de si posiblemente se seleccionaron los resultados más favorables [1]. Consultar los protocolos descritos en los registros de ensayos clínicos es parte del análisis crítico que se hace sobre los resultados de los ensayos clínicos publicados [2].

Referencias

1. Chen T, Comparison of clinical trial changes in primary outcome and reported intervention effect size between trial registration and publication. *JAMA Netw Open* 2019; 2(7): 12 páginas
2. Clinical trial registries: towards improved access to therapeutic data. *Prescrire Int* 2008; 17(98): 256-259

La locura de las CROs continúa mientras un grupo de compradores respaldado por Goldman Sachs desembolsa US\$8.500 millones por Parexel

(The CRO madness continues as Goldman Sachs-backed buyer group shells out \$8.5B for Parexel)

Kyle Blankenship

Endpoints, 2 de julio de 2021

<https://endpts.com/the-cro-madness-continues-as-goldman-sachs-backed-buyer-group-shells-out-8-5b-for-parexel/>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: Covid, CROs, fusiones CROs, contratos en investigación, ECAs, consolidación de CROS, IQVIA, PPD, PRA, Thermo Fisher

La pandemia de Covid-19 ha dado un impulso muy importante a la investigación por contrato, y en particular a los ensayos descentralizados como la herramienta de investigación del futuro. Con tanto trabajo, y dinero en efectivo disponible, algunos inversores con mucho dinero están firmando cheques cuantiosos para participar en este negocio.

Cuente a Goldman Sachs entre ellos.

La sucursal de capital privado de Goldman Sachs y el fondo EQT IX pagarán US\$8.500 millones para adquirir la CRO Parexel [1], es otra compra más en la floreciente racha de fusiones y adquisiciones en el campo de la investigación por contrato, confirmó la compañía el viernes.

Parexel, una de las CRO más grandes de la industria, fue escogida por su creciente presencia en la región de Asia y el

Pacífico, dijo la compañía, así como por su creciente experiencia en ensayos descentralizados y en la evidencia procedente de la práctica clínica.

"Dado que se prevé que el mercado de servicios de investigación clínica subcontratados crezca con una tasa compuesta anual conservadora del 8 al 9%, nuestro enfoque sigue siendo el avance y la innovación de Parexel, para satisfacer las necesidades de nuestros clientes en el contexto evolutivo del desarrollo clínico", dijo Jamie Macdonald, CEO de Parexel en una declaración. "EQT y Goldman Sachs apoyan esta visión y se han comprometido a invertir en Parexel y en nuestra gente para capitalizar esta emocionante oportunidad de mercado y marcar la diferencia para los pacientes".

El pago de muchos dólares es parte de la fiebre del oro en el espacio de las CROs, particularmente entre los actores que se especializan en ensayos descentralizados, que han atraído mucha atención por los toques de queda regionales durante la pandemia Covid-19. La propia Goldman Sachs ha asumido un papel de

liderazgo en ese esfuerzo, desembolsando mucho dinero para mantenerse en la carrera.

A principios de esta semana, el banco de inversión aportó US\$230 millones en capital a 4G Clinical [2], una empresa que ofrece servicios basados en la nube de aleatorización y otros relacionados con ensayos clínicos. 4G existe desde hace seis años y hasta ahora ha otorgado servicios relacionados con ensayos clínicos para alrededor de 100 estudios clínicos de compañías biofarmacéuticas, dijo la firma. La plataforma que tiene la compañía puede reducir el tiempo para inscribir al primer paciente en un 50%, dijo, y está diseñada para ensayos clínicos cada vez más complejos, incluyendo los estudios descentralizados.

Mientras tanto, los actores más importantes en el espacio de las CROs han visto una ola de consolidaciones, lo que subraya el auge actual de la industria y la cantidad de dinero en efectivo que hay disponible.

En abril, Thermo Fisher adquirió PPD por US\$17.400 millones [3], describiendo explícitamente el acuerdo como un impulso a su ala de servicios para los ensayos. Dos meses antes, Icon, con sede en Dublín, incorporó a PRA Health Sciences por US\$12.000 millones [4], una fusión que creó la segunda CRO global más grande de 2020 en términos de ingresos, detrás de IQVIA. PRA destacó en su anuncio el crecimiento de los ensayos descentralizados que la pandemia ha impulsado.

Avances en ensayos descentralizados en oncología. Se puede aprender de las bases de datos de ensayos COVID-19

(Advancing oncology decentralized trials. Learning from COVID-19 trial datasets)

FDA, 12 de abril de 2021

<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/advancing-oncology-decentralized-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: ECAs descentralizados, agencias reguladoras, informes de ECAs descentralizados, FDA

El Centro de Excelencia en Oncología de la FDA y la Oficina de Enfermedades Oncológicas piden que solicitantes presenten datos para apoyar una solicitud en apoyo de un producto químico o biológico (NDA / BLA) añadida voluntariamente indicadores a las bases de datos para discriminar entre los datos recopilados a través de una evaluación REMOTA y las evaluaciones que se hacen en los centros de investigación (TRIAL SITE).

La intención es permitir que el Centro de Oncología de la FDA aprenda de los ensayos realizados durante la pandemia de COVID-19, cuando permitieron que algunos aspectos de la realización de los ensayos se realizaran lejos de los centros de investigación donde debía hacerse el ensayo para reducir la posible exposición al COVID-19. La FDA espera aprender más sobre las oportunidades y desafíos de estas modificaciones REMOTAS para, de manera prospectiva, fomentar la descentralización de algunos aspectos de los ensayos clínicos en la era post-COVID.

Contexto

- Los ensayos clínicos descentralizados (ECD) podrían aportar varios beneficios, incluyendo una reducción de la carga de

La compra más reciente de Parexel se produce unos seis años después de que Pamplona Capital adquiriera la empresa por US\$5.000 millones [5]. En ese momento, la CRO se encontraba en medio de un importante esfuerzo de reestructuración tras los disturbios de los inversores que buscaban recortar alrededor de 1.200 puestos de su fuerza laboral global.

Referencias

1. Parexel to be Acquired by EQT Private Equity and Goldman Sachs Asset Management <https://www.parexel.com/news-events-resources/news/current/parexel-be-acquired-eqt-private-equity-and-goldman-sachs-asset-management>
2. Blankenship K, Goldman Sachs backs clinical trial services in the cloud with \$230M equity play amid decentralized study craze Endpoints, 29 de junio de 2021 <https://endpts.com/goldman-sachs-backs-clinical-trial-services-in-the-cloud-with-230m-equity-play-amid-decentralized-trial-craze/>
3. Gelman M. Another big CRO deal has landed as Thermo Fisher acquires PPD for \$17.4B, Endpoints, 14 de abril de 2021 <https://endpts.com/another-cro-deal-in-the-works-thermo-fisher-in-talks-to-acquire-ppd-for-15b-report/>
4. Gelman M. In the biggest CRO takeover in years, Icon doles out \$12B for PRA Health Sciences to focus on decentralized clinical work, Endpoints, 24 de febrero de 2021 <https://endpts.com/in-the-biggest-cro-takeover-in-years-icon-doles-out-12b-for-pra-health-sciences-to-focus-on-decentralized-clinical-work/>
5. Carroll J. Wobbly Parexel International snapped up for \$5B in latest CRO buyout Endpoints, 20 de junio de 2017 <https://endpts.com/wobbly-parexel-snapped-up-in-5b-buyout-in-latest-cro-buyout/>

trabajo para los pacientes y patrocinadores, y la posibilidad de hacer ensayos con muestras más grandes, una población más diversa y mejor retención de los participantes.

- Los patrocinadores comerciales han utilizado los diseños de los ECD completos o híbridos con poca frecuencia en oncología, en parte debido a la incertidumbre sobre el impacto de las evaluaciones remotas en la calidad de los datos y en los resultados.
- COVID-19 ha requerido que se modificaran los ensayos incorporando aspectos de los ECD, como evaluaciones remotas, para reducir la exposición del paciente a la infección por COVID-19 durante el traslado a los sitios donde se realizan los ensayos.
- Muchas de estas modificaciones de evaluación remota se incorporaron mientras se implementaban grandes ensayos oncológicos.
- Existe la oportunidad de evaluar el efecto de las evaluaciones remotas en los datos de los ensayos para avanzar los ensayos descentralizados en oncología.

- Una mejor comprensión del efecto de las modificaciones tipo DCT puede reducir la incertidumbre para los patrocinadores y los organismos reguladores, e identificar estrategias de mitigación para futuros diseños prospectivos de DCT.

Asunto

Actualmente no existe una forma estándar de identificar, ahora o en el futuro, las modificaciones ocasionadas por el COVID-19 en las bases de datos de los ensayos clínicos que se envían a la FDA.

La estandarización de las bases de datos para clarificar las modificaciones que se autorizaron para recopilar datos de forma remota a causa del COVID-19, y las alertas en los indicadores de las bases de datos SDMT y ADAM para discriminar entre los datos que se han recopilado de forma remota y los que se han recopilado en el centro de investigación (REMOTAS vs TRIAL SITE), pueden ayudar a la FDA y a los patrocinadores de la investigación científica regulatoria a caracterizar el tipo de evaluaciones remotas que se han implementado en los ensayos oncológicos, y su posible impacto en los datos del ensayo en comparación con las evaluaciones realizadas en el centro de investigación (TRIAL SITE). Esta investigación puede facilitar el avance de los ensayos descentralizados en la era posterior a COVID, generando eficiencias y ventajas tanto para los pacientes como para los patrocinadores.

Evaluaciones REMOTAS clave / prueba de interés:

- Visitas remotas a las clínicas (telemedicina)
- Laboratorios remotos
- Imágenes remotas
- Administración remota del producto en investigación
- Monitoreo remoto del centro de investigación

* En este documento, se considera que un dato se ha obtenido de forma "REMOTA" cuando se recaba fuera del centro de investigación donde, según el protocolo inicial, se debía realizar el ensayo clínico. Se entiende por "TRIAL SITE" la ubicación de las clínicas, laboratorios y centros de obtención de imágenes localizados en el centro de investigación.

Para facilitar la capacidad de la FDA para comprender las modificaciones clave que se autorizaron para que se recopilara información de forma REMOTA, se les pide a los solicitantes que proporcionen lo siguiente información como parte en las bases de datos que entreguen:

1. Creación de una base de datos COVIDMOD que documentará el momento en que se permitieron las modificaciones para recopilar datos de forma REMOTA para abordar el COVID19 a nivel del paciente y del centro

Nombre del conjunto de datos: COVIDMOD

[PatientID], [Site], [ModType], [DateModStart], [DateModStop]

Objetivo: documentar la fecha en la que se permitieron las evaluaciones remotas a nivel del paciente y del centro.

Estandarizadas en base a 6 categorías [ModType] = Visitas de telemedicina, Laboratorios remotos, Imágenes remotas, Administración remota de productos en investigación (IP), Monitoreo remoto del sitio, Otros.

Nota: Es posible que muchos ensayos no hayan exigido evaluaciones remotas, sino que solo hayan comenzado a permitir que las evaluaciones

in situ se realizaran de forma remota como una opción alternativa. En estos casos, sería útil conocer el momento en el que se permitió la OPCIÓN de evaluación remota.

2. Marque las evaluaciones individuales (visitas a la clínica, evaluaciones de laboratorio, evaluaciones de imágenes, administración de producto de investigación) si se llevaron a cabo de forma REMOTA o en el centro de investigación establecido.

Marque las evaluaciones individuales que se llevaron a cabo de forma REMOTA en lugar de en el centro de investigación establecido. Una opción es crear una columna separada en ADAE, ADLB, ADRS y ADEX que permita a la FDA identificar evaluaciones / procedimientos que se realizaron de forma remota.

Esto puede implementarse mediante el uso de la base de datos SUPPSV que estaría vinculado al conjunto de datos SDTM, SV (visita al centro de estudio). El conjunto de datos SUPPSV debe incluir un reglón adicional para cada ítem para incluir detalles adicionales sobre la realización de las siguientes evaluaciones: laboratorio (REMOTO frente a TRIAL SITE), diagnóstico por imágenes (REMOTO frente TRIAL SITE), evaluación de eventos adversos (telemedicina o en persona), administración de medicamentos (REMOTO vs TRIAL SITE). La información captada en el conjunto de datos SUPPSV luego se usaría para completar todos los renglones en los conjuntos de datos ADAE, ADLB, ADRS y ADEX.

Objetivo: Permitir que la FDA identifique cada evaluación clave del ensayo (visita a la clínica, laboratorio, diagnóstico por imágenes, disposición de medicamentos) como realizada de forma REMOTA o en el TRIAL SITE

Nota:

Si bien es posible que las bases de datos del ensayo ya estén identificando las modificaciones REMOTAS como desviaciones de protocolo, nos gustaría que se marcaran todas las evaluaciones REMOTAS, en lugar de solo aquellas evaluaciones que resultan en desviaciones de protocolo, dado que una vez que se modifica un protocolo de prueba para permitir evaluaciones remotas, ya no deben ser consideradas Desviaciones del Protocolo.

3. Marque las evaluaciones de imágenes y de laboratorio para indicar la calidad de los datos, incluyendo [¿No se hizo? S / N], [¿Fuera de la ventana? S / N], [Scan No interpretable S / N]

Objetivo: Permitir determinar si la evaluación remota del laboratorio o las imágenes afecta la calidad de los datos. Ejemplos de posibles preguntas de investigación a explorar

Comparación de datos de evaluaciones en el TRIAL SITE versus evaluaciones REMOTAS

Ejemplos de preguntas de investigación:

¿Cuál es el impacto de permitir evaluaciones de laboratorio REMOTAS?

- Compare las tasas de datos faltantes, las tasas de datos obtenidos fuera de ventana
- Compare la tasa de modulación de dosis, la tasa de eventos adversos / eventos adversos graves

¿Cuál es el impacto de permitir evaluaciones de imágenes REMOTAS?

- Compare las tasas de datos faltantes, las tasas de datos obtenidos fuera de ventana
- Compare la calidad del escaner (interpretable frente a no interpretable)

¿Cuál es el efecto de la sustitución de las visitas clínicas de seguimiento en persona por la telemedicina?

- Compare las visitas perdidas, las visitas fuera de ventana
- Compare la tasa de modificación de dosis, la tasa de eventos adversos/eventos adversos graves, la tasa de hospitalización

¿Cuál es el efecto de permitir la administración REMOTA de productos en investigación (IP)?

- Comparar dosis omitidas, modificaciones de dosis

Riesgos y responsabilidades relacionadas con la aparición de ensayos clínicos descentralizados

(Risks and Liabilities Relating to the Emergence of Decentralized Clinical Trials)

Nicole Callahan

Law.Com, 11 de mayo de 2021

<https://www.law.com/newyorklawjournal/2021/05/11/risks-and-liabilities-relating-to-the-emergence-of-decentralized-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: integridad de la ciencia, integridad de los ECAs, wearables, descentralización de ECAs, Covid

La pandemia de COVID-19 generó un entorno que permitió impulsar el crecimiento exponencial de alternativas a los ensayos clínicos tradicionales que se realizan en los centros de investigación, incluyendo los ensayos remotos / descentralizados.

Los ensayos clínicos son esenciales para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de nuevos productos farmacéuticos, dispositivos médicos y otros productos relacionados con el cuidado de la salud. En los últimos años, el uso de ensayos clínicos remotos / descentralizados ha crecido lentamente, así como la tecnología que permite su aplicación. La pandemia de COVID-19 generó un entorno que permitió impulsar el crecimiento exponencial de estas alternativas a los ensayos clínicos tradicionales basados en centros de investigación para que los ensayos en curso pudieran continuar y los ensayos con fechas de inicio inminentes pudieran comenzar.

Se espera que siga habiendo ensayos clínicos descentralizados, por sus numerosas ventajas en comparación con los ensayos clínicos que se realizan en los centros. Estos beneficios incluyen un mayor acceso e inscripción de pacientes, una mayor diversidad de participantes, una recopilación de datos más fácil y frecuente, una disminución de la carga de trabajo para los participantes, que invierten menos tiempo y no tienen que trasladarse, la evaluación de posibles factores de confusión (sueño, actividad física) y una disminución de los costos. Sin embargo, estos beneficios se acompañan de muchas preocupaciones, particularmente en las áreas de verificación de datos, privacidad y consentimiento informado.

Los métodos establecidos para recopilar datos deben ser confiables y hay que tener planes para abordar cualquier falla. Por ejemplo, muchos ensayos clínicos descentralizados utilizan dispositivos médicos portátiles que recopilan datos del paciente. Estos dispositivos incluyen pulseras que monitorean, recopilan y registran la frecuencia cardíaca del participante en el estudio o un parche que monitorea los niveles de glucosa en sangre. Estos dispositivos que se conocen con el nombre de “portables” (wearables) también pueden recopilar datos relacionados con variables como la respiración, el ejercicio, el movimiento y los patrones de sueño.

Estos wearables pueden funcionar mal por varias razones. Podría ser algo tan simple como que se agote la batería. O podría haber un mal funcionamiento del software o del hardware. Algo relacionado con el programa que recopila los datos podría salir mal y se podrían tomar lecturas inexactas o ninguna lectura. Algo dentro del dispositivo podría romperse, con el mismo resultado. Los participantes en el estudio deben conocer estas posibilidades y tener protocolos para abordarlas. Es posible que necesiten solucionar problemas del dispositivo, llamar al fabricante o llamar al servicio de atención al cliente para obtener el programa de software. También deberán ponerse en contacto con los responsables del estudio para informar sobre los problemas. Estas consideraciones deben abordarse como parte de la obtención del consentimiento informado.

Además de la posibilidad de tener que ajustar el wearable, los participantes en ensayos clínicos descentralizados pueden tener obligaciones adicionales relacionadas con el ensayo. Es posible que haya que administrar medicamentos periódicamente por vía intravenosa o mediante inyección en el hogar, o colocar electrodos durante el sueño. En un ensayo tradicional, estos procedimientos los realizaría un profesional médico en el centro de investigación. Estas expectativas que se tienen de los participantes en el estudio deben explicarse suficientemente desde el principio, como parte del proceso de consentimiento informado. Los pacientes y / o cuidadores tendrán que recibir mucha capacitación sobre los asuntos relevantes para un estudio en particular, incluyendo el dispositivo de recopilación de datos y / o los efectos adversos de un medicamento. Estos problemas también deben abordarse como parte de la obtención del consentimiento informado.

Los investigadores que realizan ensayos clínicos descentralizados también tienen más responsabilidades. Las interacciones remotas ahora están reemplazando a muchas, si no todas, las interacciones en persona que se hacían durante los ensayos clínicos tradicionales. Por nombrar algunas, los investigadores deben evaluar virtualmente la comprensión y el consentimiento informado de los participantes, monitorear los posibles efectos adversos, garantizar la responsabilidad y adherencia de los participantes al protocolo del estudio, y administrar los problemas con los dispositivos y la recopilación de datos. Gestionar cada uno de estos factores es significativamente más complicado de forma remota que en persona.

Durante una interacción remota, puede ser difícil evaluar la comprensión que tiene un participante de sus obligaciones y responsabilidades en relación con el ensayo. También puede ser más difícil evaluar la efectividad de un medicamento o dispositivo, o los efectos adversos o secundarios del mismo. La necesidad de una observación atenta por parte del investigador se vuelve aún más importante en los ensayos clínicos descentralizados.

En los ensayos clínicos descentralizados también hay mucha preocupación por la seguridad y privacidad de los datos. Dado que la recopilación y transferencia de datos se llevará a cabo de forma remota, se deben desarrollar medidas de seguridad para que se haga de manera segura y adecuada. Como es probable que la entidad que lleva a cabo el ensayo no cree sus propios sistemas, se deben establecer acuerdos de medidas de seguridad. Estos acuerdos incluirán cuestiones como el mantenimiento y almacenamiento de datos de terceros, la concesión de licencias de software y el uso de dispositivos médicos.

Como parte de este proceso, se debe considerar el cumplimiento de las diversas leyes de privacidad de los diferentes estados, que involucran no solo los acuerdos celebrados entre las partes involucradas, sino también el consentimiento informado de los participantes en el estudio. Además de los daños relacionados con una violación de datos, la utilización de dispositivos portátiles (wearables) también representa un posible riesgo para el participante, si un pirata informático altera la función del dispositivo. Por ejemplo, la interrupción del funcionamiento adecuado de un marcapasos conectado a la red podría causar un gran daño o incluso la muerte de un participante en el estudio.

También se deben considerar las diferentes leyes estatales cuando los participantes en ensayos descentralizados participan en visitas de telemedicina con el personal médico que realiza el ensayo. La legislación reciente, en gran parte debido a la pandemia de COVID-19, ha permitido la ampliación de la atención médica a distancia. Sin embargo, las leyes estatales varían con respecto a varios aspectos relacionados con la telesalud, incluyendo la naturaleza de la relación paciente / médico, el envío de medicamentos y los requisitos de consentimiento informado. Por ejemplo, algunos estados requieren que una persona haya visto a un médico en persona al menos una vez antes de participar en las visitas de telemedicina o, en el caso de los ensayos clínicos descentralizados que no lo hacen, se requiere que haya un médico supervisor con licencia para practicar la medicina en el estado donde reside el participante.

Los ensayos clínicos descentralizados tienen el potencial de avanzar significativamente la evaluación de nuevas herramientas para la salud, incluyendo medicamentos y dispositivos médicos. Entre otras ventajas, a menudo son menos costosos, logran una mayor participación y retención de pacientes y proporcionan un grupo más variado de participantes. Con un diseño de ensayo general adecuado, que tenga en consideración los problemas de seguridad, el consentimiento informado mejorado, la telesalud, la privacidad y seguridad de los datos y la supervisión del investigador, los ensayos clínicos descentralizados podrían agilizar significativamente el desarrollo de nuevos paradigmas de atención médica.

Los ensayos clínicos que utilizan modelos computacionales están en camino (*Virtual clinical trials are on their way*)

The Economist, 3 de julio de 2021

<https://www.economist.com/science-and-technology/2021/07/01/virtual-clinical-trials-are-on-their-way>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: ECAs virtuales, algoritmos, integridad de la ciencia, avanzar la ciencia, modelos inteligentes en investigación clínica

Requerirán menos voluntarios y serán más baratos

Los ensayos clínicos son costosos, lentos y arriesgados para quienes participan. Por lo tanto, ha comenzado la búsqueda de modelos informáticos lo suficientemente buenos como para reemplazar la presencia de seres humanos durante al menos las fases preliminares de los ensayos. En un artículo publicado en *Nature Communications*, Alejandro Frangi de la Universidad de Leeds, en Gran Bretaña, y sus colegas han publicado los resultados del ensayo virtual más completo que se haya intentado hasta ahora.

El Dr. Frangi y su equipo están investigando dispositivos similares a un stent, llamados desviadores de flujo intracraneal. Éstos controlan el paso de la sangre a través de las arterias cerebrales y, a menudo, se utilizan para tratar los aneurismas cerebrales, es decir las protuberancias que se forman en una pared arterial en las que luego se acumula la sangre. Si un aneurisma cerebral estalla, provoca el llamado accidente cerebrovascular hemorrágico, que daña el tejido circundante al envolverlo en sangre. La inserción de un desviador de flujo aleja

el torrente sanguíneo del aneurisma, lo que permite que la sangre que ya está dentro del aneurisma permanezca en su lugar y se coagule, bloqueando así el aneurisma.

Los "sujetos" experimentales que utilizaron los investigadores eran modelos informáticos derivados de scanners tridimensionales detallados de los cerebros de 82 voluntarios con aneurismas cerebrales. El equipo insertó representaciones de software de desviadores de flujo en estos modelos y registró las consecuencias para el flujo sanguíneo virtual a través de los cerebros virtuales en cuestión. Luego compararon sus resultados con los de tres ensayos que realizaron este procedimiento en la práctica clínica en los últimos años. Confirmaron lo que habían encontrado estos ensayos reales (que los desviadores de flujo estimulan la formación de coágulos en los aneurismas) y calificaron a la efectividad de los stents para este objetivo como igualmente buena.

Además de confirmar lo que ya se sabía, el ensayo virtual del Dr. Frangi también investigó fenómenos no probados previamente. Por ejemplo, en la literatura hay informes previos que han sugerido que para los aneurismas que están cerca de los lugares donde las arterias se bifurcan en dos ramas, la inserción de un

desviador de flujo en realidad aumenta el riesgo de un segundo tipo de accidente cerebrovascular, los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Pero esto nunca se ha probado definitivamente.

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos son una consecuencia del bloqueo de un vaso. Esto detiene el flujo de sangre a la parte del cerebro distal al bloqueo, que luego muere. Los ensayos virtuales mostraron que el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumentaba al colocar un desviador de flujo cerca de una bifurcación arterial. También predijo que los pacientes con presión arterial más alta de lo normal tenían un riesgo aún mayor de sufrir accidentes cerebrovasculares relacionados con esa bifurcación, un hallazgo que no se había demostrado (y aún no se ha demostrado) en la práctica clínica.

Oferta de ensayo

Aunque es difícil imaginar que los ensayos virtuales de este tipo reemplacen por completo a los reales, ciertamente podrían reducir su número sugiriendo de antemano qué vías vale la pena explorar. También podrían reducir la necesidad de ensayos con animales, y de hecho podrían ser más efectivos que estos si se elaboran mejores modelos de fisiología humana que los ratones de laboratorio que ahora se utilizan para este propósito.

Las pruebas virtuales también aportan otras ventajas. Una es que el mismo procedimiento se puede probar una y otra vez en el mismo "paciente", pero con diferentes variables. La observación sobre la presión arterial que surgió del trabajo del Dr. Frangi se hizo de esta manera. Y los procedimientos que un comité de ética sería renuente a aprobar si se fueran a realizar en seres humanos pueden probarse primero en una computadora, de modo que solo aquellos que se considera que tienen más probabilidades de éxito deberán someterse a un escrutinio ético.

Los ensayos virtuales preliminares de este tipo también reducirían el costo de los ensayos, que rondan en los US\$40.000 por paciente. Habría que persuadir a los reguladores para que acepten que las pruebas virtuales son lo suficientemente confiables como para producir datos apropiados, pero la "retrospectiva" exitosa como la que acaba de demostrar el Dr. Frangi presumiblemente ayudará a que eso suceda.