

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

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

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 22, número 1, febrero 2019**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Editores Asociados

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

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

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

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2019; 22 (1)*

---

### Investigaciones

---

Omisiones en las Inspecciones de Ensayos Clínicos en Latinoamérica: Entrevistas con Sujetos de Estudio en Perú. Minaya G, Fuentes D, Ugalde A, Homedes N.	1
Participantes de ensayos clínicos en oncología: perfil y aspectos implicados en sus decisiones Amorín KPC, et al	12
Integridad en la investigación: transparencia en los ensayos clínicos UK Parliament	13
Informes de ensayos clínicos: políticas universitarias y desempeño en Reino Unido Till Bruckner, Sarai Keestra, Sophie Gepp, Sean Lee	16
La transparencia de los ensayos clínicos en las Américas: hay que coordinar a los entes reguladores Lemmens T, Herrera Vacaflor C	18
Cambios al etiquetado y costos de los ensayos clínicos realizados en virtud de la Extensión de Exclusividad Pediátrica de la FDA: 2007 a 2012 Sinha MS, Najafzadeh M, Rajasingh EK et al	25
Evaluación de la adherencia del paciente a la medicación, precisión de las historias clínicas y concentraciones sanguíneas de medicamentos recetados y de venta libre Sutherland JJ et al.	26

---

### Globalización y Ensayos Clínicos

---

Los desafíos únicos a la transparencia de los ensayos clínicos globales	27
Colombia. “Cómo convertir a Colombia en un centro mundial de Investigación Clínica”	27
China no está lista para hacer ensayos clínicos para la industria farmacéutica	28
India y los ensayos clínicos	29

---

### Ensayos Clínicos y Ética

---

La mujer embarazada y las vacunas contra las epidemias emergentes y amenazantes Bayer detiene los ensayos de medicamentos con vilaprisan debido a información de toxicología	30
FDA: Hennenpin Healthcare ignoró las reglas de seguridad del paciente en los estudios de sedación	30
Según investigadores, algunos ensayos clínicos pueden promover el uso de tratamientos ineficaces y costosos	31
Los reguladores del estado de Illinois están investigando a una psiquiatra cuya investigación con niños se comprometió por mala conducta profesional	33

---

### Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

---

Ensayos clínicos, datos de salud y la nueva LOPD	35
¿Por qué faltan resultados de ensayos clínicos realizados en la UE?	35
La autoría fantasma persigue a los ensayos clínicos financiados por la industria	37
Francia. Francia comienza a acelerar el tiempo que tarda en iniciar los ensayos clínicos	38
La FDA propone multas rígidas para las compañías farmacéuticas y CROs que no publiquen los resultados de los ensayos clínicos en línea	39
Una estrategia de la FDA muestra que está abierta a aprobar medicamentos con evidencia del mundo real	39
Cuando la medicina y los medios de comunicación maquillan el verdadero impacto del daño al paciente	40

---

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

---

La FDA elude la demanda, inspirada en la muerte, sobre el consentimiento informado	42
La FDA planea obviar al consentimiento informado en algunos ensayos clínicos	43
Como un simple “gracias” puede mejorar los ensayos clínicos	43

---

<b>Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés</b>	
Empresas pequeñas y nuevas (Startups) mejoran el reclutamiento para ensayos clínicos, la inscripción, retención y el diseño	44
Los riesgos de las grandes bases de datos (Big Data) y la investigación en salud	47
¿Por qué esconden información los pacientes?	48
Los modelos animales no son tan informativos como se anticipa	49
¿Cuánto cuestan los ensayos clínicos Fase III?	49
La FDA, los adultos mayores y los ensayos clínicos	50
Parexel y Datavant se asocian para diseñar estudios clínicos, operaciones	50
Un guardián de la costo-eficacia podría cobrar a los fabricantes de medicamentos por el "asesoramiento científico temprano"	51

---

## Investigaciones

### Omisiones en las Inspecciones de Ensayos Clínicos en Latinoamérica: Entrevistas con Sujetos de Estudio en Perú.

(A missing piece in clinical trial inspections in Latin America: interviews with research subjects in Peru)

Minaya G, Fuentes D, Ugalde A, Homedes N.

*Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*; 12(4) 232–245

Traducido con permiso por Gabriela Minaya

#### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la viabilidad de la implementación de entrevistas a participantes de ensayos clínicos (EC) en las inspecciones de rutina y valorar si la información proporcionada complementa los datos que se obtienen durante estas inspecciones.

**Materiales y Métodos:** Se entrevistó a trece participantes de tres ensayos clínicos en tuberculosis (TB) y se exploraron los siguientes temas: a) la historia de los pacientes desde el diagnóstico de su enfermedad hasta su inscripción en el EC, b) el proceso del consentimiento informado, c) la comprensión del formato de consentimiento informado por parte de los pacientes, d) el conocimiento de los pacientes sobre los derechos y deberes asociados a su participación en el EC; y e) la evaluación de los sujetos sobre su participación en el estudio.

**Resultados:** Cinco participantes refirieron haber firmado el consentimiento informado (CI) sin leerlo. Ningún participante había entendido la totalidad de los términos básicos incluidos en un formato de consentimiento informado. Se encontraron algunos casos de inducción indebida a la participación en el estudio. Solo uno de los entrevistados mencionó que debía evitar el uso de tratamientos concomitantes o de otros proveedores de servicios de salud sin informar previamente al equipo de investigación. Sin embargo, la mayoría de los participantes creía que participar en el EC ofrecía más ventajas que desventajas.

**Conclusiones:** Las entrevistas con participantes en EC revelan información que no podría haber sido recolectada en el contexto de una inspección regular. Bien utilizada, la información recabada en estas entrevistas puede mejorar el cumplimiento con las regulaciones éticas, e incrementar la calidad de los datos recolectados y la adherencia de los participantes al protocolo del EC.

**Palabras Claves:** Ensayos clínicos; estándares éticos; inspecciones; consentimiento informado; regulaciones.

#### Antecedentes

La globalización de los ensayos clínicos (ECs), la complejidad creciente de sus diseños; la fragmentación de su implementación por la contratación de empresas privadas de investigación (CROs) [1]; y numerosos casos de fraude científico han atraído la atención de agencias gubernamentales y defensores de los pacientes por mejorar la calidad de los ECs [2]. La calidad de estos estudios depende de la integridad de los datos recolectados, incluyendo el diseño, análisis y reporte adecuado; investigadores calificados; datos completos y precisos; así como la protección de los participantes.

En virtud de ello, patrocinadores y entidades estatales monitorizan y auditan la implementación de los ECs. En el año

2008, la agencia regulatoria de los Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA), suscribió más de 70 acuerdos de cooperación con contrapartes del extranjero para intercambiar información sobre los resultados de inspecciones regulatorias y de seguridad. La FDA y la Agencia Regulatoria (AR) de la Unión Europea, la *European Medicine Agency* (EMA), vienen realizando inspecciones conjuntas y comparten información sobre el planeamiento de inspecciones, políticas e indicadores de resultados [3].

En la mayoría de los países, las agencias regulatorias (AR) realizan auditorías de ECs, pero en algunos casos, los órganos legislativos pueden delegar esta función a otra agencia gubernamental [4-6]. Generalmente, se notifica previamente a los investigadores principales (IPs) sobre la realización de una inspección y los equipos de investigación pueden usar manuales para prepararse [7-9]. Una inspección típica puede durar aproximadamente dos días, dependiendo de la profundidad de la inspección, la complejidad del EC, y el número de pacientes inscritos. Así mismo, incluye una evaluación de la adherencia de los investigadores al protocolo del EC, incluyendo la elegibilidad de los pacientes y la adherencia a los criterios de inclusión/exclusión; la firma oportuna de los consentimientos informados; el llenado apropiado de los formatos de manejo; la calidad de los datos recabados; la adherencia de los pacientes al tratamiento; las condiciones estructurales de los centros de investigación (sites); y el desempeño del equipo clínico y de investigación [10]. Después de ello, la AR puede enviar cartas de advertencia, solicitar aclaraciones, sugerir mejoras y/o cambios en los datos, requerir una re-inspección, y/o rechazar los datos [11-13].

Los recursos para realizar y publicar los resultados de las inspecciones de ECs son limitados. En Estados Unidos, entre los años 2000 a 2005, la FDA inspeccionó solo el 1% de los *sites* de investigación y el 75% de estas inspecciones ocurrieron después de que se hubiera concluido el EC [14]. Caldron *et al* [2] analizaron los resultados de 4865 inspecciones realizadas por la FDA entre 1994 y 2010, y encontraron que el 67,8% de los documentos presentaron deficiencias; siendo la más frecuente, el incumplimiento del protocolo de EC (51,4% de todos los ECs evaluados), registros inadecuados (38,9%), inadecuado proceso de consentimiento informado (18,6%), contabilidad inadecuada de los fármacos (14,8%), y falla en reportar eventos adversos medicamentosos (12,2%). Ono *et al* [15] estudiaron la relevancia de problemas detectados en los ECs japoneses y los compararon con los resultados de inspecciones en Estados Unidos. Se descubrieron errores frecuentes en los formatos de reporte de casos que podían ser atribuidos a la organización del sistema de salud japonés. De acuerdo a Bhatt [1], ha habido pocos cambios en la frecuencia y naturaleza de los problemas en ECs documentados por la FDA.

Las deficiencias durante la implementación de ECs en países de bajos y medianos ingresos (PIBM) se han discutido en la literatura [16-20], y la FDA es consciente de este problema [21-23]. Un informe del año 2010 del Departamento de Salud y Servicios Humanos describió las dificultades de la FDA para realizar inspecciones de los ECs que se realizan en el exterior [22]; así mismo, Karlberg [24] comparó los resultados de las inspecciones realizadas entre 1997 a 2008 en Norteamérica con los de otras regiones. Estos estudios concluyen que, en el resto del mundo, excepto en Europa, estas inspecciones se llevaban a cabo de mejor manera que en Norteamérica. Otros análisis de inspecciones realizadas por la FDA fuera de los Estados Unidos mostraron resultados similares [2, 25].

En Latinoamérica, solo las AR de Argentina y Perú difunden algunos resultados de las inspecciones de ECs. La página web de la AR argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-ANMAT) [26] incluye las cartas que se enviaron a los patrocinadores de ECs con los resultados de las inspecciones llevadas a cabo, sin embargo, no se encuentran las respuestas de los patrocinadores. La Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), en Perú, ha publicado más información, a pesar de ello, no incluye suficientes detalles para evaluar la naturaleza de los problemas en los ECs, su impacto en la integridad de los datos recolectados o el valor global de las inspecciones.

La FDA empezó a llevar a cabo inspecciones de ECs en Latinoamérica en el año 2000 [27], en el año 2009 abrió oficinas en Costa Rica y Chile y en el año 2010, inauguró una oficina en México. Sin embargo, durante una visita a la oficina de Costa Rica en el año 2010, dos de los autores notaron que ninguno de los empleados tenía experiencia en ECs y que estas oficinas priorizaban la inspección de productos agrícolas [28]. Las mismas limitaciones se encontraron en las oficinas chilenas y mexicanas. De acuerdo con el comisionado de la FDA, el mandato principal de la oficina mexicana era asegurar la seguridad de la importación de alimentos. En consecuencia, ha habido una disminución del número de inspecciones de ECs que ha realizado la FDA en la región, y recientemente no se ha llevado a cabo ninguna acción correctiva [29].

En resumen, contrario a lo mostrado en los medios de comunicación, los problemas de calidad de los ECs no son solo propios de los PIBM, son ubicuos, tienden a ser poco documentados y su impacto en la integridad de los datos y el bienestar de los participantes es desconocido.

### **Los ensayos clínicos y sus inspecciones de ensayos clínicos en el Perú**

Perú elaboró su primera normativa para ECs en el año 1985, y el Ministerio de Salud aprobó el primer protocolo de EC en 1995. El número de protocolos se incrementó rápidamente a 176 en el año 2008 y posteriormente se redujeron hasta llegar a 75 en el año 2015. Hasta finales del 2015 se habían evaluado 1797 protocolos, de los cuales 121 no fueron aprobados. La mayoría de los ECs realizados entre 2004 y 2010 fueron patrocinados por la industria farmacéutica (85,6%); mientras que las CROs fueron incrementando su participación en la implementación de estos estudios [30].

La OGITT, una dirección del Instituto Nacional de Salud (INS)-organismo descentralizado del Ministerio de Salud- es responsable de regular, aprobar, y auditar los ECs. La OGITT empezó a realizar inspecciones de ECs en el 2004 y para el 2011 había completado 158. Una categorización de 283 infracciones detectadas entre 2005 y 2008 fue publicada en el año 2014 [30], siendo la primera recopilación multianual de los resultados de inspecciones de ECs publicada por una AR latinoamericana. Sin embargo, no incluye detalles sobre si los investigadores habían cumplido normas nacionales/internacionales y/o parámetros éticos. Así mismo, tampoco consigna las consecuencias de estas infracciones en los derechos humanos de los participantes y la integridad/calidad de los datos recolectados. Finalmente, no se encontró información sobre acciones correctivas al respecto. En ocasiones muy especiales, los inspectores de ECs entrevistaron a los sujetos de estudio. En el 2011, el inspector de un EC fase III escribió que, de acuerdo con el dossier del EC, a los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona se les había informado sobre el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga y consintieron permanecer en el EC; sin embargo, no se encontró ningún consentimiento informado firmado. Un paciente fue entrevistado en presencia del personal encargado del EC y mencionó “no tenía idea del riesgo” [31].

En 2013, el primer y el segundo autores de este estudio eran miembros de la OGITT y se interesaron en averiguar si los participantes en investigaciones, que no parecían tener total conocimiento de sus derechos, y de los riesgos y las obligaciones derivadas de involucrarse en un EC, pudieran incurrir en comportamientos que afectaran la calidad de los ECs. Por lo que decidieron realizar un estudio piloto para evaluar la factibilidad de incorporar entrevistas directas con sujetos de estudio en sus inspecciones de rutina de ECs. El Jefe del INS autorizó la implementación de las entrevistas como parte de un estudio y las incluyó en el plan operativo anual del instituto.

Los miembros de la OGITT solicitaron entrenamiento en investigación cualitativa por parte de los otros autores; y juntos desarrollaron el protocolo del presente estudio con dos objetivos: a) Evaluar la aceptabilidad y voluntad de los participantes de los ECs a ser entrevistados por los inspectores, y b) determinar si la información recolectada durante las entrevistas complementaba los datos obtenidos en las inspecciones ordinarias.

Debido a que este fue un estudio exploratorio, fue importante identificar dificultades en el proceso y encontrar formas de resolverlas. Si las respuestas a los dos objetivos eran positivas, la intención de OGITT sería incorporar entrevistas no estructuradas con participantes en ECs en sus inspecciones ordinarias. En este artículo presentamos y discutimos la información recolectada durante entrevistas semiestructuradas con 13 participantes en ECs en tuberculosis (14% de los 96 participantes inscritos en tres ECs diferentes), nuestras conclusiones y algunas recomendaciones.

### **Métodos**

Se trata de un estudio exploratorio, descriptivo y cualitativo; que usó entrevistas semiestructuradas y los principios de la teoría fundamentada. La recolección de los datos y el análisis se realizaron de forma simultánea, permitiendo a los investigadores modificar los temas de la entrevista en base a las respuestas de los entrevistados. La guía de entrevista exploró los siguientes

temas: a) la historia de los pacientes desde el diagnóstico de su enfermedad hasta su inscripción en el EC, b) el proceso de obtención del consentimiento informado, c) la comprensión de los pacientes del formato de consentimiento informado, d) el conocimiento que tenían los pacientes sobre los derechos y deberes asociados a su participación en el EC, y si adoptaban comportamientos que pudieran comprometer su seguridad o la integridad de los datos (como la falta de cumplimiento con el esquema terapéutico, el uso concomitante de otros servicios de salud sin informar al equipo de investigación y la automedicación con fármacos de venta libre o medicina tradicional); y e) la evaluación de los sujetos sobre su participación en el estudio. Tratamos de que la entrevista no durara más de 90 minutos y no fue posible explorar todos los temas de estudio en todas las entrevistas.

### Selección de los ECs y determinación del tamaño muestral.

Los ensayos clínicos incluidos en el estudio fueron seleccionados en base a los siguientes criterios:

- Ensayo clínico en curso con tratamiento farmacológico;
- Haber inscrito pacientes que residían en Lima y que eran tratados como pacientes de consulta externa en hospitales públicos;
- Apuntar a un problema que pudiera ser tratado en su totalidad dentro de un periodo definido de tiempo (para evitar pacientes crónicos con conocimiento previo del manejo de su enfermedad);
- Que involucraran el tratamiento de una enfermedad cubierta por un establecimiento público de salud (para minimizar la falta de acceso al tratamiento como una motivación para participar en un EC);
- Que inscribieran pacientes que no difirieran significativamente de otros sujetos peruanos que participan en ECs, en términos de conocimiento sobre sus problemas de salud y su manejo (por ende, enfermedades con asociaciones fuertes de pacientes, es decir con una pertenencia fuerte y comprometida, como los pacientes con VIH-SIDA, se consideraron no elegibles).

Es así que, entre los ECs con mayor cantidad de participantes, los que involucraron a pacientes con tuberculosis (TB) fueron los que mejor cumplieron los criterios de inclusión. Un total de 96 pacientes se habían inscrito en los tres ECs que se seleccionaron para el estudio.

Cabe destacar que Perú tiene una alta incidencia de tuberculosis multidrogo-resistente (TB-MDR), con cerca de 4000 casos por año [32]. El programa nacional contra la Tuberculosis (TB) provee tratamiento gratuito para todas las variedades de TB, incluyendo TB-MDR, así como subsidios limitados de alimentación [33]. Las dos asociaciones de pacientes con TB no son muy conocidas ni cuentan con la participación activa de los pacientes o sus familias.

De los dos ECs que incluyeron pacientes con TB-MDR, uno fue fase II y el otro de fase III. El tercero fue un estudio de fase III que estudiaba un nuevo esquema terapéutico en pacientes infectados con un microorganismo sensible al tratamiento estándar. Los tres ECs fueron planificados para durar como máximo seis meses, con un periodo de seguimiento hasta de dos años.

En este estudio, se usó el criterio de saturación para determinar el tamaño muestral y se encontró que después de 13 se habían satisfecho los objetivos de este estudio. Este tamaño muestral está dentro del rango reportado en otros estudios cualitativos que exploran la experiencia de los participantes de un EC [34-38].

### Reclutando a los participantes

En primera instancia, se obtuvieron los nombres de los participantes y la información de contacto de sus historias médicas; sin embargo, pronto se vio que la mayoría de los números telefónicos habían cambiado, por lo que fue mejor usar la lista proporcionada por los coordinadores de los ECs. Un inspector contactó a los participantes por teléfono, agendo la entrevista en un tiempo y una localización conveniente para el entrevistado e hizo las coordinaciones de transporte necesarias.

Los entrevistados fueron seleccionados de manera secuencial y debían tener entre 18 y 70 años. Pacientes hospitalizados, que no hablaran español, mentalmente incapacitados o en estado terminal fueron excluidos.

### Recolección de datos y análisis

Tres inspectores experimentados de OGITT recibieron entrenamiento en metodología cualitativa, especialmente en entrevistas a profundidad, y asistencia técnica para el desarrollo de la guía de entrevista. Entre septiembre y diciembre del 2013, dos inspectores de OGITT (médicos) realizaron 13 entrevistas (Cuadro 1). Al inicio, uno de los inspectores dirigió la conversación mientras que el otro tomaba notas. Al completarse la entrevista, ambos inspectores se aseguraban que la transcripción fuera adecuada y completa. Habiendo confirmado que los sujetos no tenían inconveniente en ser entrevistados, exploramos si el resto estaban de acuerdo en ser grabados y todos (n=6) dieron su aprobación.

Dos autores leyeron todas las transcripciones y determinaron los temas codificables. El marco de codificación estuvo basado en nuestros dominios iniciales de investigación, en la constante comparación de las transcripciones, y en la identificación y análisis de los temas emergentes. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre los cuatro autores.

Ningún participante recibió incentivos. El estudio fue aprobado por el comité de ética del INS, y todos los entrevistados dieron su consentimiento informado de manera verbal.

### Resultados

**Características de los entrevistados y ajustes al proceso de reclutamiento.** Los entrevistados fueron jóvenes, en su mayoría del género masculino, empleados informales y solo uno tenía un seguro de salud. La mayoría había completado los estudios secundarios y la mitad de ellos residían en viviendas multifamiliares (Cuadro 1). No se pudieron obtener datos exactos sobre ingresos económicos, pero por sus condiciones de vivienda y de empleo, así como el hecho de haber sido inscritos a través del Programa Nacional contra la TB se sugiere que la mayoría de ellos provendría de un estrato socioeconómico bajo.

Usando nuestro enfoque inicial de reclutamiento, diez pacientes decidieron no participar. Después de completar las primeras entrevistas, se descubrió que los participantes no sabían que era el INS o la OGITT. Las pacientes de género femenino y sus

familias expresaron inquietud en agendar una cita con un extraño, y dieron a entender que si el contacto inicial hubiera sido con un hombre se habrían negado a participar. Por ello, se decidió brindar la opción de utilizar un auto oficial y de que pudieran ser acompañados por un amigo o familiar, con ello cualquier duda o reparo fue solucionado. Esta información llevo a cambios en la estrategia de reclutamiento. Se solicitó que los IPs informaran a los participantes sobre la posibilidad de ser contactados por la AR, y se asignó esta tarea a una inspectora de género femenino de la OGITT. Durante el primer contacto telefónico, la inspectora explico: a) que el INS es una agencia gubernamental del Ministerio de Salud y que OGITT es la oficina responsable de monitorear el “proyecto” en el cual el paciente estaba inscrito; y 2) como ella obtuvo su información de contacto, enfatizando que el equipo de investigación no había violado el acuerdo de confidencialidad. Se observó que nombrar al IP o al coordinador del estudio facilitó la aceptación de los participantes. Como se puede ver en el Cuadro 2, solo tres de los trece entrevistados fueron informados previamente por el IP sobre un posible contacto por parte de OGITT. Durante la entrevista, estos tres participantes estuvieron relajados, hablaron libremente y sus respuestas no variaron significativamente de las proporcionadas por los otros participantes.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes (n=13)

Característica	Frecuencia
Edad (media y rango)	26.5 años (20-37)
Género femenino (%)	23%
Nivel Educativo	
Superior completa	1
Secundaria completa	7
Primaria completa	3
Desconocido	2
Viviendas multifamiliares (%)*	50%
Número de pacientes que han acudido a servicios privados de salud antes de iniciar el EC.	3

(\* n=12; EC: Ensayo Clínico)

Cuadro 2. Información sobre este estudio y la ubicación donde se realizó la entrevista.

Oficina	Frecuencia
Quién informo sobre el estudio	
OGITT	9
IP	3
ONG	1
Lugar de la entrevista	
OGITT	11
Hospital	1
Parroquia	1

OGITT= Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica; IP: Investigador Principal; ONG=Organización no gubernamental.

La mayoría de las entrevistas se realizaron en la OGITT, pero algunas tuvieron que ser agendadas fuera de las horas laborales de la oficina, por ejemplo, por la noche o los sábados. Los participantes apreciaron el esfuerzo de OGITT por asegurar la integridad de la investigación clínica. En sus palabras: “Sería muy bueno que haya una mayor vigilancia de estos temas”

(10913) y “Me alegra tener la oportunidad de compartir mi experiencia” (10115).

**Respuesta de los investigadores y comités de ética en investigación.** Los IPs, por el contrario, acusaron a la OGITT de sobrepasarse de sus funciones. Algunos comités de ética indicaron que la oficina estaba infringiendo el derecho de los pacientes a la confidencialidad. Para solucionar esta controversia, OGITT solicitó la opinión del Ministerio de Justicia. El Ministerio de Justicia analizó el marco legal que regula la implementación de los ECs y la confidencialidad de los datos personales, y produjo un reporte legal detallado, concluyendo que la OGITT no estaba violando ninguna ley de confidencialidad y que realizar entrevistas con los participantes de ECs era coherente con el mandato de la oficina. Esta respuesta satisfizo las dudas de los IP y los comités de ética.

**Trayectoria de los participantes desde el inicio de su enfermedad hasta su inscripción en el EC.** Dos participantes se inscribieron en un EC para pacientes infectados con un microorganismo sensible al tratamiento estándar contra la TB, y el resto en dos ECs para TB-MDR. Ninguno de ellos asoció sus primeros síntomas con la enfermedad. Solo un paciente fue apropiadamente tratado en la etapa en la que experimentó los primeros signos de la enfermedad, el resto no recibió un tratamiento adecuado hasta varios meses e incluso años después del inicio de su enfermedad.

Las trayectorias de los pacientes hasta recibir un tratamiento adecuado fueron variadas: Un participante se automedicó con pastillas de hierro (10513), tres fueron tratados por empleados de farmacias (10413, 10513, 11213), algunos fueron mal diagnosticados (10113, 11113, 11213), y otros retrasaron la cita con un profesional de la salud (10713, 11013, 10910). De los tres pacientes que acudieron a un médico particular, dos fueron referidos al programa nacional (10910, 11013) y uno fue tratado inicialmente, pero abandonó el tratamiento un mes después, y tras una recaída contactó al programa nacional (10313).

El programa nacional no evalúa en forma rutinaria si el microorganismo es sensible al tratamiento estándar contra la TB: Tres entrevistados habían completado el tratamiento regular antes de recaer y ser diagnosticados con TB-MDR (10813, 10713, 11113); dos pacientes que abandonaron el tratamiento estándar fueron diagnosticados con TBC-MDR tras la recaída (10313, 11213). Adicionalmente, un participante que fue inscrito en el EC para casos de TB sensibles al tratamiento estándar tenía TB-MDR; y muy a pesar suyo, fue retirado del EC (10113).

Todos los participantes con TB-MDR habían iniciado tratamiento contra la TB antes de ser inscritos en un EC. El diagnóstico de TB-MDR se hizo después de seis semanas de haber iniciado el tratamiento estándar (10113, 10413, 10613, 10913), tras tres a seis meses de seguir el tratamiento estándar (11313, 10813) o, como se mencionó previamente, después de sufrir una recaída (10312, 11213, 10713, 10813, 11113).

Algunos participantes (incluyendo algunos con alto contacto interpersonal laboral) continuaron laborando aun enfermos, y en al menos un caso, con el conocimiento del personal del programa nacional. La mayoría de los participantes mencionó que sus familiares directos habían sido evaluados para descartar TB, pero



ninguno refirió algún tipo de seguimiento a otros tipos de contacto, como compañeros de trabajo, alumnos u otras personas con frecuente contacto con los pacientes.

**Proceso de consentimiento informado.** Cinco de los diez participantes que describieron el proceso de consentimiento informado, refirieron haberlo firmado sin leer; por otro lado, cuatro de los que lo leyeron, se lo llevaron a casa antes de firmarlo (Cuadro 3). En dos ocasiones, como parte del proceso de reclutamiento, el equipo de investigadores hizo visitas a domicilio. Cinco participantes involucraron a miembros de la familia en el proceso de toma de decisiones, incluyendo una persona de 21 años, cuyo padre fue quien tomó la decisión final. En este caso, la participante refirió que la familia estaba preocupada por las cerca de 20 pastillas que tenía que consumir diariamente, y tenían miedo de los efectos secundarios que esto podría traer (10113).

Un participante dijo, “Estaba triste... cuando ellos me dijeron que lo tenía (el diagnóstico), yo pensé: hagan conmigo lo que quieran... ¿Dónde firmo? En ese momento no sabía lo que estaba haciendo... El doctor dijo que, si su hijo estuviera en mi situación, él le recomendaría que participe en el proyecto... (10913)”

Otro participante explicó: “Ellos me dieron algunas páginas para que las firme... (me lleve una copia a casa), no entendí nada cuando leí unas cuantas frases... incluía el nombre de las medicinas y sus efectos, el nombre de los médicos había seis de ellos, también estaba el nombre de aquellos que pertenecían al ministerio, el presidente, algo así... (11113)”

Cuadro 3. Proceso de obtención del consentimiento informado para el ensayo.

La conversación indicó que	Si	No	No dice
El paciente firma el consentimiento informado sin leerlo	5	5	3
El paciente se lleva el consentimiento informado a casa para estudiarlo antes de firmarlo.	4	6	3
La familia participa en la decisión del paciente de enrolarse en el estudio	5	3	5
La familia respalda la decisión del paciente.	4	1	8
El paciente no entiende el formato de consentimiento informado	5		8

Nota: Uno de los pacientes refiere que él o ella no tiene una copia del consentimiento informado.

“Leí el documento después de haber firmado... quería que me explicaran porque no entendía, leía y leía, y no entendía (11313)”.

El Cuadro 4 presenta los factores que contribuyeron a que los participantes tomaran la decisión de inscribirse en el EC. La mayoría esperaba un beneficio directo del “estudio”, como una recuperación más rápida o un mejor cuidado, y al menos la mitad fueron persuadidos por las conexiones (*del estudio*) con los Estados Unidos. Un participante sintió que no tenía alternativa y solo uno menciona que esto podría ayudar a otros. Tres pensaron que el estudio no tenía riesgos.

Cuadro 4. Factores que contribuyeron a la decisión del paciente de participar en el ensayo

La conversación indica que el paciente decide participar debido a... (es posible múltiples respuestas)	Número de Pacientes
El tratamiento lleva a una recuperación más corta/rápida	8
Todos los gastos del tratamiento serán cubiertos	6
El sujeto se beneficiará personalmente del ensayo	6
El sujeto será bien tratado y cuidado	6
El estudio ha sido aprobado y supervisado en los Estados Unidos	5
Incrementa las posibilidades de recuperación del sujeto	3
No hay riesgos por participar	3
El gobierno ha aprobado el estudio	2
Confianza en los profesionales de la salud.	2
Evitará inyecciones	1
No tenía alternativa	1
Ayudar a otros	1

Como explicaremos, los participantes reportaron que ellos no sabían que estaban participando en un experimento y que al inscribirse se les dijo que recibirían un mejor cuidado y/o experimentarían una recuperación rápida.

“Ellos me dijeron que me cuidarían, que me sentiría mejor... que no debía preocuparme... y ellos me trataron muy bien. Recibí tratamiento individualizado, no como en el centro de salud, donde todos están juntos, todos saben que tienes TB... te conocen... no es agradable... aquí es algo más personal (10113)”

“Ellos me dijeron que si entraba al estudio mi tratamiento sería mucho más corto. (10213)”

“Incremento mis chances de recuperación de un 55 a un 99%. (10613; este paciente estaba en un EC fase II)”

“Todo iba a ir bien para mí, ellos iban a ayudarme... ellos me harían exámenes semanales e iban a ser responsables por cualquier problema de salud... (11013)”

“Ellos no podían hacer nada sin la autorización del Ministerio. Por eso decidí enrolarme, asumí que el Ministerio había evaluado el proyecto antes que ellos procedieran... (11113)”

**Comprensión de los términos incluidos en el consentimiento informado.** Aparentemente, ninguno de los participantes entendía los términos básicos que se suelen incluir en la forma de

consentimiento informado (Cuadro 5). Cuando se preguntó, ¿qué es un experimento?, ellos respondieron, “*pastillas que pueden hacernos algún bien...*” (10313). Un EC es “*las pruebas de laboratorio que ellos hicieron...*” (10313); o “*un programa que puede ayudar a matar las bacterias más rápido...*” (10413). Uno de ellos jamás había escuchado la palabra “*ensayo clínico*”.

Cuadro 5. Conocimiento de los conceptos incluidos en el consentimiento informado.

<b>La entrevista indica que el paciente entiende...</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No discutido</b>
Ensayo Clínico	2	2	9
Aleatorizado		12	1
Doble Ciego		9	4
Aseguramiento		7	6
Comité de Ética en Investigación		8	5
Estudio Genético		7	6
Evento Adverso	4		9
Instituto Nacional de Salud en Perú		7	6
El estudio está conectado con entidades extranjeras	6	1	6
Los eventos adversos que él o ella puede experimentar <sup>a</sup>	2	3	8
Muestras biológicas serán enviadas al extranjero	4	2	7

<sup>a</sup>Uno de los pacientes obtuvo la información de internet.

Los participantes se refirieron a un EC como un proyecto (1), estudio (2), programa (2), protocolo (1), y solo uno como investigación. Un participante dijo que nadie se lo había dicho, pero que desde “*el fondo de mi corazón*” sabía que: ... “*ellos están experimentando con mi cuerpo para ayudarme, así que me siento bien*” (10113). Otro participante menciona, “*Yo sabía que era como un conejillo de indias... pero en ese momento no me importaba... Yo pensé que ellos podían hacer conmigo lo que quisieran... Después, analizando la situación, no me gusto el hecho de que me hicieran creer que iba a morir y que esto (el EC), era la única cosa que podía salvarme.*” (10913)”

Igualmente, “*Cuando le dije a mi padre acerca del proyecto, él me dijo: tú vas a ser un conejillo de indias o una rata de laboratorio... pero si esa rata va a ser curada y con eso van a tratar a otros, entonces ¿por qué no ser un conejillo más?*” (11113)”

La mitad de los entrevistados sabían que el EC estaba conectado con entidades extranjeras y cuatro sabían que sus muestras biológicas iban a ser enviadas fuera del país. Algunos eran conscientes que el tratamiento no había sido aprobado por la AR peruana (10113, 10913, 11013) y que otros pacientes con TB estaban recibiendo un tratamiento diferente (10113). Un participante no entendió porque los otros tenían un tratamiento más fácil: “*Cuando tuve un dolor estomacal y no me sentí bien, pensé que tenía cáncer... ellos me dijeron que todo estaba bien, que todo iba bien, pero yo no me sentía bien y estaba llorando... le pregunte a (nombre del coordinador), ¿Debería continuar tomando las pastillas? y pregunte porque yo tenía que tomar 20 pastillas cuando otros tomaban 10... y ellos me dijeron que el estudio estaba supervisado desde los Estados Unidos, que ellos eran médicos, y que sabían lo que estaban haciendo*” (10113)”

La mayoría de los entrevistados (n=12) se refirió al consentimiento informado como: un contrato (10313, 10413, 10713, 11313), el papel que tenían que leer y firmar (10513, 11013, 11113, 11213), el certificado (10813), o unas páginas (10113, 10613, 10913). En sus propias palabras, “*Ellos me ofrecieron un contrato... eran muchas páginas y no lo podía leer porque no lo entendía...*” (10713). No recordaba mucho de lo que decía y agregó, “*solo que ellos me iban a ayudar con 280 soles (US\$100) ... ellos me pidieron que firme, no me explicaron nada y no me dieron una copia para que me lleve a casa. Me dijeron que me tenía que apartar de mi esposa y de mi hija.*” (10713)”

Otro menciona, “*Lo que entendí del contrato es que este era un tratamiento importado de Estados Unidos y que tomaban las muestras aquí para verificar si las pastillas eran efectivas o no*” (10413). Ninguno de los participantes entrevistados entendió los términos aleatorizado, doble ciego, o comité de ética en investigación. Una persona pensó que doble ciego significaba “*no ser capaz de ver y que afecta a los ojos*” (10413). Cuando se preguntó sobre el significado de placebo, la mayoría de ellos no reconocía la palabra, y quienes respondieron dijeron: “*pastillas de azúcar*” (10413), “*azúcar*” (10513), “*similar a delamanid*” (10813; delamanid fue el producto experimental), y “*causa placer... ellos te ponen en una situación que te hace pensar que no te van a hacer daño... No va a tener ningún efecto*” (10613).

Había poca conciencia del riesgo de eventos adversos. Tres pacientes usaron el internet para aprender acerca de su enfermedad y de los productos que estaban consumiendo (10213, 10513, 10913), y ocasionalmente encontraron información que contradecía lo que habían dicho los IPs. Por ejemplo, “*Le pregunte al doctor, ¿Qué hay acerca de los efectos adversos? No sé si él insultó mi inteligencia, o la de todos... (cuando) él dijo que ninguno... Tu no tendrás ningún problema; al contrario, vas a curarte más rápido... Eso no es verdad; una medicina tan fuerte tiene que tener consecuencias... más adelante, cuando investigue... (yo descubrí... y mencionó una lista de efectos adversos) ...*” (10913)”

**Conocimiento acerca de los derechos y obligaciones del participante.** La mayoría de los encuestados sabían que podían abandonar el proyecto en cualquier momento, que tenían que seguir las recomendaciones del médico, someterse a exámenes médicos, y ponerse en contacto con el personal del proyecto si presentaban algún problema (véase el Cuadro 6). Sin embargo, cuatro de ellos no supieron a quién contactar (10413, 10713, 10913, 11313). Sólo uno de ellos mencionó que debía evitar el uso de tratamientos concomitantes u de otros proveedores de servicios de salud sin informar al personal del proyecto.

La mayoría de los participantes no eran conscientes de que tenían una póliza de seguros. “*Nunca se me dijo acerca de una póliza de seguros para cubrir los riesgos, pero un proyecto como este debería estar cubierto por un seguro, creo, ¿no?... si esto es aprobado y el Ministerio le da el visto bueno, sí van a hacer un montón de dinero... pues, al menos deberían proporcionar seguros*” (10913)”

Unos pocos pacientes admitieron haber violado sus compromisos sin informar al personal del EC. Uno de ellos explicó: “*A veces alteré las medicinas porque vi que los médicos habían reducido la*

dosis de amikacina a otros pacientes quienes se sentían mejor o no lo toleraban bien, también lo hice porque me sentía mal...obviamente nunca le conté... esto sucedió tres veces, y yo tenía razón (10913)". Otra estaba preocupada por la reacción del equipo de investigación si se descubriera que había estado

tomando medicina natural-herbal (10113). También había sido tratada en emergencia por médicos que desconocían que estaba participando en un EC, posteriormente, informó al coordinador del EC sobre ese episodio y el tratamiento prescrito.

Cuadro 6. Comprensión del sujeto sobre las obligaciones y derechos de participar en un ensayo clínico.

<u>El sujeto entiende...</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>No discutido</u>
Obligaciones			
Seguir las recomendaciones médicas	10		3
Someterse a exámenes	8		5
Buscar al staff si experimenta algún problema	8	1	4
Evitar quedar embarazada o evitar embarazar a su pareja	7	1	5
Evitar usar transporte público o acudir a lugares concurridos	6		7
Derechos			
Aseguramiento		3	10
Dejar el proyecto en cualquier momento	9		4

**Los participantes evalúan el EC.** La mayoría de los participantes creyó que el EC les ofrecía más ventajas que desventajas (Cuadro 7). Se sintieron mejor tratados, tuvieron que esperar menos, disfrutaron de una atención individualizada y mayor privacidad y confidencialidad que en el programa público de TB. Apreciaron el transporte oficial al lugar de la entrevista, los cupones de alimentos, y la ayuda con otros problemas de salud y en la reserva de citas. Algunos se sintieron incómodos, pero obligados a realizarse un gran número de pruebas y

someterse a la extracción de un número significativo de muestras biológicas a cambio de ser bien tratados y eventualmente curarse (10213). Un participante, que sufrió de una reacción anafiláctica al tratamiento que resultó en una lesión cutánea, estaba muy molesto con el IP por no haber hecho lo suficiente por resolver el problema (11013). Dos dijeron que ellos no recomendarían a nadie que participaran en un proyecto similar, debido a los efectos adversos (10113) y porque el IP se veía más motivado por el negocio que por el espíritu de ayuda (10913).

Cuadro 7. Ventajas y desventajas de participar en un ensayo clínico versus recibir el tratamiento estándar.

<u>Características</u>	<u>Número de Pacientes</u>
<b>Ventajas (son posibles respuestas múltiples)</b>	
Mejor tratamiento (más enfocado en el paciente, más confidencial)	6
Los subsidios de alimentación son mejores que en el programa estatal.	9
Recibe desayuno gratis	6
Pagan gastos de transportación	5
Los coordinadores pueden ayudar con otros problemas de salud	6
Tiempo de espera más corto	2
Supervisión externa	1
Mejor información sobre problemas de salud y tratamientos	2
Proveen tratamiento adicional gratis	4
<b>Desventajas</b>	
Ninguna	3
Las pastillas pueden tener efectos colaterales	1
Pruebas de sangre frecuente	4
No conocimiento sobre como la participación puede afectar su descendencia	1
Sentirse discriminado porque tiene que usar una "mascara"	1

### Discusión

Este estudio no pretende evaluar la frecuencia de incumplimientos y faltas a la normatividad en EC, sino en evaluar si los participantes de un EC estarían dispuestos a compartir sus experiencias y comportamientos durante el EC con los inspectores, y si lo estaban, encontrar el valor agregado que estas entrevistas podrían aportar a las inspecciones ordinarias. Nuestros resultados confirman que los participantes de un EC apreciaron el interés de la AR en su bienestar y compartieron información útil.

Mientras que los participantes no compartieron información sobre infracciones en la adherencia al protocolo del ensayo y recomendaciones médicas con el IP ni con los coordinadores del

EC sí se lo dijeron a los inspectores. La mayoría de los esfuerzos para mejorar la calidad de los EC se enfocan en el rol del investigador [6]; sin embargo, nuestro estudio documenta que ciertas conductas de los sujetos de un EC pueden afectar la integridad de la información recolectada.

La dificultad de los pacientes para seguir las recomendaciones médicas es una preocupación mundial [39-44]. Comprensiblemente, aquellos que acceden a participar en un EC deberían estar mejor predisuestos a seguir los consejos médicos, pero los investigadores de los ECs no han probado esta hipótesis. Incluso si esto se confirmara, no podría aplicarse a la mayoría de los participantes reclutados en Perú y presumiblemente en otros PIBM, en donde la mayoría ignora-incluso después de haber

firmado un consentimiento informado- que están participando en un experimento [34, 36, 45,46] como se ha demostrado en este estudio.

Los participantes que han leído el consentimiento informado no olvidarán una palabra: “estudio”. En el formato de consentimiento informado que se utilizó en uno de los ECs de TB, la palabra “estudio” es mencionada 57 veces; “investigación”, tres veces; y “experimento”, ninguna. Este hallazgo coincide con el estudio de Elliott [47] sobre las razones detrás del desplazamiento del término “experimento” en los códigos de ética y en la Declaración de Helsinki, y su sustitución por términos “menos duros” cuando se refiera a experimentación con seres humanos.

Los participantes en EC, que no tienen conciencia de la diferencia entre participar en un experimento clínico o en un estudio que ofrece servicios especiales, o fallan en distinguir entre lo que es un tratamiento y lo que es experimentación (concepto terapéutico errado) [48-50]; no se sienten obligados a seguir recomendaciones médicas. Parecen ser inconscientes o ignorar que su conducta puede impactar en los resultados del experimento y/o comprometer su propia seguridad.

Este estudio destaca una de las prácticas usadas por los reclutadores para predisponer a los pacientes a participar en un EC: la inducción indebida. Su lenguaje persuasivo y cuidadosamente seleccionado minimiza los riesgos inherentes en la experimentación clínica mientras exagera los beneficios: “El doctor dijo que, si su hijo estuviera en mi situación, él le recomendaría que se inscriba en el **proyecto** (énfasis agregado)” (10913); “ellos me dijeron... que debería sentirme mejor... que no debería preocuparme... (10113)”; “... si me unía al **estudio** (énfasis agregado) el tratamiento debería ser más corto” (10213); “incrementa mis chances de recuperación de un 55 a un 99%...” (10613); “todo va ir bien...” (11013).

Después de escuchar estos comentarios, la información incluida en el consentimiento pasa a ser irrelevante para el participante. Estas frases sugieren que la inducción indebida [51] incrementa la prevalencia de concepto terapéutico errado [48] en los participantes.

El concepto terapéutico errado y la inducción indebida son frecuentes en pacientes con bajo nivel socioeconómico debido a que a) los IPs tendrían que invertir una considerable cantidad de tiempo explicando la naturaleza del EC y sus riesgos para compensar los “bajos niveles de conocimiento médico” de los pacientes; 2) la predisposición de los pacientes a participar en un EC, debido a las dificultades de acceso a medicinas y servicios de salud de cuestionable calidad, por lo que en este contexto, entender el consentimiento informado no es una prioridad; 3) los pacientes usualmente tienen plena confianza en lo que dice su médico, reforzando el fenómeno de “firmar sin entender”, particularmente cuando quien lo inscribe o recomienda su participación es su médico tratante. Las dimensiones éticas y legales de predisponer a los pacientes para que se inscriban en ECs necesitan ser más profundamente exploradas y discutidas; y las correspondientes medidas de protección deberían ser incorporadas en las regulaciones internacionales y en las guías éticas normativas.

Los participantes en este estudio no sabían que debían estar protegidos por un seguro, y algunos incurrieron en conductas que pudieron tener consecuencias negativas en su bienestar y en la integridad de los datos recolectados. Por ejemplo, ellos ocultaron información sobre su inclusión en un EC a médicos de servicios de emergencia, alteraron su plan de tratamiento, y se automedicaron. Esta práctica, incluyendo el uso de fármacos de venta con receta, es común en Perú y otros PIBM, donde la mayoría de los fármacos se pueden obtener sin receta [52]. Hay que entender mejor los factores asociados a esta conducta por parte de algunos participantes de ECs.

Además de la información relacionada a los temas éticos y científicos relacionados a los ECs, las historias de los pacientes incluidos en este estudio sugieren que hay deficiencias serias en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, lo que impide el adecuado control y tratamiento de esta costosa enfermedad, y requiere la atención de las autoridades en salud. Entrevistas con participantes en ECs con otros problemas de salud podrían identificar otras barreras al tratamiento oportuno y adecuado relacionadas con el sistema de salud, que se traducen en una salud deficiente, retrasando o impidiendo la recuperación plena de los pacientes y afectando negativamente el desarrollo social y económico de su comunidad.

Este es el primer estudio realizado en un PIBM, donde los inspectores de ECs han usado métodos cualitativos para documentar la experiencia y conducta de los participantes de ECs con la intención de institucionalizar esta práctica como parte de las inspecciones ordinarias. Investigadores de otras regiones, incluyendo países de altos ingresos, han usado métodos cualitativos para evaluar el entendimiento de los pacientes del consentimiento informado durante las primeras etapas de implementación de un EC, o la experiencia general de pacientes que han participado en un EC, con resultados similares a los nuestros [37,38, 53-59]. Cuando la FDA resumió las quejas o reclamos de los diferentes actores involucrados en ECs (personal de planta, pacientes y comités de ética), encontraron que la falsificación de los datos y el consentimiento informado se ubicaban en el segundo y tercer lugar de la lista de problemas [8]. Ambos pueden ser descubiertos y resueltos, al menos en parte, si se realizaran entrevistas en tiempo real a los participantes de ECs.

Otros investigadores han argumentado que los pacientes deberían ser involucrados en el diseño e implementación del EC para evitar la aparición de ensayos no éticos, mejorar el reclutamiento y la adherencia, asegurando que la población entienda la relevancia de la investigación [60-66]. Dresser [67] incluso sugiere que los IPs podrían obtener información valiosa sobre cómo manejar los ECs si ellos participaran como sujetos de investigación. Lawton *et al* [68] afirman que entrevistar a profesionales de la salud involucrados en la implementación de los ECs podría esclarecer detalles sobre la calidad de los datos obtenidos y explicar algunas de las diferencias en los datos obtenidos entre los diferentes *sites* de investigación. En otras palabras, mejorar la calidad de los ECs es un esfuerzo prolongado, que incluye múltiples aspectos, y que puede beneficiarse de la incorporación de entrevistas con los participantes del EC durante su implementación.

### Consideraciones financieras para la implementación de las entrevistas.

La implementación programas nuevos suele requerir recursos adicionales, pero OGITT no solicitó ninguna dotación económica adicional a su presupuesto anual para realizar este estudio. Se estimó que los costos directos eran mínimos y podrían ser fácilmente incluidos en el presupuesto ordinario. Así mismo, los inspectores tendrían que reorganizar el horario de sus actividades regulares para poder realizar las mencionadas entrevistas. Además, los inspectores requerirían entrenamiento en métodos de investigación cualitativa y asistencia técnica para desarrollar las entrevistas semiestructuradas.

El costo del entrenamiento (una semana) y la asistencia técnica (un día, incluyendo simulacros de entrevistas y pre-test) dependerá de los precios del mercado local. Se puede anticipar que, durante las primeras fases de la institucionalización, los inspectores podrían necesitar asistencia técnica adicional para adaptar las guías de entrevistas a las características de los ECs. OGITT posee fondos discrecionales para cubrir estos gastos no corrientes.

Por otro lado, los gastos variables fueron bajos, solo consistieron en el transporte de los participantes en los ECs (lo cual, en el presente estudio, costó entre 5-13 dólares por persona), y cuatro horas de tiempo de dos inspectores por entrevista (incluyendo el contacto con el paciente, la entrevista propiamente dicha, y la transcripción de la conversación). En otras palabras, la incorporación de dos entrevistas por EC como parte de una inspección de tres días, que incluye a dos inspectores, requeriría un tiempo extra de medio día, es decir, los inspectores podrían tener que reducir el número de inspecciones en una por cada 7 inspecciones completas. Presumiblemente, los requisitos de tiempo de los inspectores podrían reducirse a medida que se vaya generando nuevo conocimiento y las entrevistas se vayan estandarizando.

Un tema que hay que resolver es cómo las ARs responden ante los problemas identificados durante las entrevistas respetando la confidencialidad de los participantes. La AR podría proveer retroalimentación a un ensayo específico cuando el número de participantes es alto, como ensayos con vacunas; o cuando los participantes renuncian a su derecho a la confidencialidad. En el caso de ensayos pequeños, OGITT podría proteger a los participantes publicando datos acumulados. El grado de agregación de debería adaptarse a las circunstancias de cada país. En algunos casos, puede ser apropiado unir los resultados de todas las entrevistas realizadas durante un cierto periodo de tiempo. En otros, puede ser mejor reportar los resultados por *site* de investigación, por tipo de enfermedad estudiada, por patrocinador o por IP. Si la seguridad del paciente está en riesgo, la AR puede requerir el permiso del paciente para discutir el caso con el IP. Creemos que los IPs y coordinadores de ECs deben asegurarse de que los pacientes entienden y cumplen el tratamiento para que no adopten conductas que pueden poner en peligro su seguridad o la integridad de los datos recolectados. Esta información adicional también podría utilizarse en la capacitación de investigadores clínicos y comités de ética de investigación.

### Limitaciones

Hubo algunos aspectos que no se pudieron evaluar; la cantidad de tiempo necesaria para cada dominio de investigación no pudo determinarse de forma anticipada. El tiempo de discusión de algunos ítems podría haber sido menor, dando tiempo para abordar otros aspectos de los ECs.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la viabilidad de las entrevistas y si los participantes aportan voluntariamente información que no suele obtenerse en las inspecciones ordinarias. Igualmente, las guías de entrevista no exploraron todos los aspectos relacionados con la participación en ECs. En el futuro, habiéndose confirmado el valor de estas entrevistas, las ARs y los investigadores podrían querer usar entrevistas un poco más estructuradas para asegurarse de que todos los aspectos relevantes a la experiencia de cada participante hayan sido correctamente documentados.

Las primeras siete entrevistas no fueron grabadas y, a pesar de que las notas tomadas durante la entrevista fueron inmediatamente revisadas y completadas por los dos inspectores presentes en la entrevista, es posible que algunos detalles se hayan perdido.

Hubiera sido deseable llevar a cabo un muestreo en dos etapas para seleccionar a los entrevistados, primero aleatoriamente y luego de forma secuencial hasta la saturación, pero dadas las dificultades iniciales con la información de contacto en las historias clínicas, esto no fue posible.

A través de este estudio, se involucró a un número limitado de pacientes con un problema de salud específico, nuestra experiencia en Perú y en la región nos lleva a concluir que los resultados pueden ser extrapolables a participantes de otros tipos de EC en Perú, y en otros países de Latinoamérica y países de bajos y medianos ingresos (PIBM)

### Implicaciones Educativas y Buenas Prácticas.

Realizar entrevistas con participantes de ECs como parte de las inspecciones aporta información útil que no se obtiene en una inspección regular. Los entrevistados proveen información que se puede utilizar para minimizar las fallas más frecuentes en la implementación de ECs de la industria farmacéutica (por ejemplo, falsificación de datos, métodos inadecuados de consentimiento informado).

Los participantes de ECs están bien predisuestos a ser entrevistados y los costos adicionales para las ARs son mínimos. El Recuadro 1 resume algunas recomendaciones que pueden ayudar a las ARs y comités de ética en investigación interesados en incluir entrevistas durante las inspecciones y auditorías a ECs.

### Agenda de Investigación

Hay que entender mejor las conductas de los participantes durante un EC, particularmente aquellas que puedan afectar su seguridad y la integridad de los datos recolectados, como el uso concomitante de fármacos y de otros proveedores de servicios de salud sin informar a los IPs u ocultando la condición de participantes de un EC.

Es importante explorar las dimensiones legales y éticas de predisponer a los pacientes a inscribirse en un EC y explorar las estrategias que las ARs pueden usar para responder a los

hallazgos durante las entrevistas con los pacientes, manteniendo la confidencialidad de los entrevistados.

### Recuadro 1. Recomendaciones para Agencias Regulatorias interesadas en incorporar entrevistas en inspecciones de ensayos clínicos.

- Actualizar la normativa en EC para incluir las entrevistas con sujetos de investigación durante las inspecciones.
- Entrenar a los inspectores en entrevistas abiertas a profundidad a los participantes en EC.
- Informar a los investigadores principales de que se seleccionara aleatoriamente a participantes para ser entrevistados durante las inspecciones
- Asegurar que los investigadores tengan información de contacto de los participantes actualizada y la pongan a disposición de los inspectores de las ARs.
- Seleccionar a una inspectora de la AR para hacer el contacto inicial con los participantes del EC a ser entrevistados y entrenarla para que explique a los participantes lo siguiente:
  - Rol de la agencia regulatoria
  - La razón por la cual están siendo contactados, incluyendo el nombre del investigador principal/coordinador del estudio en el que están participando.
  - Que una de las responsabilidades de la AR es asegurarse de que los participantes son conscientes de sus derechos y que el EC se está implementado de acuerdo a las regulaciones vigentes.
  - La necesidad de seleccionar un lugar y horario para la entrevista a conveniencia del participante, pero asegurando la privacidad de éstos y la confidencialidad de las conversaciones.
  - Hacerles saber que pueden ir acompañados por un familiar o amigo (el participante debería estar solo durante la entrevista)
  - Reasegurar al participante que el acuerdo de confidencialidad no ha sido violado y que toda la información que se intercambie será confidencial.
  - Ofrecer transporte oficial al sitio de la entrevista o reembolso de los gastos por transporte.
- Desarrollar guías de entrevistas semi-estructuradas, las cuales inicialmente, deberían ser preparadas por investigadores cualitativos en conjunto con expertos en ECs.
- Asegurar la disponibilidad de dispositivos de grabación a ser utilizados cuando el participante este de acuerdo.
- Idealmente dos miembros de la AR deberían estar presentes durante la entrevista. Si el participante no desea que la entrevista sea grabada, uno de los miembros de la AR deberá tomar notas. Inmediatamente después de la entrevista, ambos miembros deben asegurar que la transcripción de la conversación está completa y es adecuada.
- Asegurar que los inspectores tengan un horario flexible para coordinar con los participantes el tiempo de la entrevista. Es posible que algunos participantes solo estén disponibles después de horarios de trabajo y en fines de semana. Si es necesario, asegurar acceso al edificio donde se desarrollará la entrevista

### Conclusiones y Recomendaciones

Este estudio ha mostrado que las entrevistas con participantes en EC revelan información que no se recolecta durante una inspección regular. Si se usa apropiadamente, esta información puede mejorar el cumplimiento de las regulaciones éticas, incrementando la calidad de los datos recolectados y la adherencia de los participantes de los EC; evitando riesgos para la salud de los sujetos de estudio, con el correspondiente impacto en los gastos en servicios de salud. El número de entrevistas por ensayo se definirá por los recursos disponibles, pero aunque solo se puedan administrar una cuantas entrevistas por ensayo, la consolidación de la información de todos los ensayos aportaría información significativa.

Los dominios explorados durante las entrevistas podrían ajustarse a las características de cada protocolo. Por ejemplo, pacientes diabéticos deberían ser interrogados sobre el intervalo de tiempo entre dosis, debido al reparo que pueden tener por inyectarse en público [62,68], mientras que los efectos adversos severos de los nuevos medicamentos pueden llevar a los participantes a disminuir las dosis o incrementar el intervalo de tiempo entre administraciones consecutivas. Todas estas conductas pueden alterar los resultados de un ensayo y necesitan ser documentadas.

Se puede concluir que no existen dificultades técnicas que limiten la incorporación de entrevistas en el proceso de inspección de ECs. La gratitud expresada por algunos entrevistados, al ser informados sobre el objetivo del estudio confirma el interés de los participantes en hablar con los inspectores. Si fue posible reclutar pacientes con TB (una enfermedad estigmatizada, que las personas que la padecen con frecuencia quieren ocultar), debería ser más fácil entrevistar a pacientes con otros problemas de salud. La institucionalización de esta iniciativa dependerá del contexto político en que los EC sean implementados en cada país.

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

### Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para la ejecución del estudio, por la autoría o por la publicación de este artículo.

### Referencias

1. Bhatt A. Quality of clinical trials: A moving target. *Perspect Clin Res.* 2011;2(4):124-128. doi:10.4103/2229-3485.86880
2. Caldron PH, Gavrilova SI, Kropf S. Why (not) go east? Comparison of findings from FDA Investigational New Drug study site inspections performed in Central and Eastern Europe with results

- from the USA, Western Europe, and other parts of the world. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:53-60. doi:10.2147/DDDT.S30109
3. O'Donnell P. EMEA and FDA Team Up on GCP. <http://www.appliedclinicaltrials.com/emea-and-fda-team-gcp>. Published 2009. Accessed June 7, 2018.
  4. Office USGA. Oversight of Clinical Investigators: Action Needed to Improve Timeliness and Enhance Scope of FDA's Debarment and Disqualification Processes for Medical Product Investigators. 2009;(GAO-09-807). <https://www.gao.gov/products/GAO-09-807>. Accessed June 7, 2018.
  5. Waligora M. Failures in clinical trials in the European Union: lessons from the Polish experience. *Sci Eng Ethics.* 2013;19(3):1087-1098. doi:10.1007/s11948-012-9400-9
  6. Appendix B: Guidance for Industry—E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. In: *Clinical Trials Audit Preparation*. Wiley-Blackwell; 2010:179-223. doi:10.1002/9780470572757.app2
  7. Hock N. C1-4: Preparing for FDA Bioresearch Monitoring (BIMO) and Good Clinical Research Practice (GCP) Inspections: Fundamentals for KP Clinical Trial Sites. *Clin Med Res.* 2013;11(3):164. doi:10.3121/cmr.2013.1176.c1-4
  8. Mihajlovic-Madzarevic V. *Clinical Trials Audit Preparation: A Guide for Good Clinical Practice (GCP) Inspections*. Edición: 1. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2010.
  9. O'Donnell P. European Medicines Agency on the Move. <http://www.appliedclinicaltrials.com/european-medicines-agency-move>. Published 2008. Accessed June 7, 2018.
  10. Macefield RC, Beswick AD, Blazeby JM, Lane JA. A systematic review of on-site monitoring methods for health-care randomised controlled trials. *Clin Trials Lond Engl.* 2013;10(1):104-124. doi:10.1177/1740774512467405
  11. Canada H. Summary Report of Inspections of Clinical Trials Conducted from April 2004 to March 2011. March 2012. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-clinical-practices-reports/summary-report-inspections-clinical-trials-conducted-april-2004-march-2011.html>. Accessed June 7, 2018.
  12. Knowlton JA, Wan JY. An Analysis of United States Food and Drug Administration Warning Letters Issued to Clinical Investigators from 1996 through 2011. *J Clin Res Bioeth.* 2011;2(8):1-7. doi:10.4172/2155-9627.1000122
  13. Seife C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):567-577. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7774
  14. Levinson DR. *The Food and Drug Administration's Oversight of Clinical Trials (OEI-01-06-00160)*. Washington DC: Department of Health and Human Services.; 2007. <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>.
  15. Ono S, Kodama Y, Nagao T, Toyoshima S. The quality of conduct in Japanese clinical trials: deficiencies found in GCP inspections. *Control Clin Trials.* 2002;23(1):29-41.
  16. Angell M. The Ethics of Clinical Research in the Third World. *N Engl J Med.* 1997;337(12):847-849. doi:10.1056/NEJM199709183371209
  17. Declaración de Berne. Human guinea-pigs: Clinical trials on the cheap [Special Edition]. *BD Mag.* 2013;(09). [https://issuu.com/declarationdeberne/docs/db-solidaire-229-ang\\_-\\_septembre\\_20](https://issuu.com/declarationdeberne/docs/db-solidaire-229-ang_-_septembre_20).
  18. González Hernández Z, Álvarez Guerra S, Riquelme Abreu I. La auditoría interna y la calidad de la documentación de los ensayos clínicos en Cuba. *Rev Cuba Farm.* 2013;47(3):348-352.
  19. Maiti R, M R. Clinical trials in India. *Pharmacol Res.* 2007;56(1):1-10. doi:10.1016/j.phrs.2007.02.004
  20. Spielman B. Nonconsensual clinical trials: a foreseeable risk of offshoring under global corporatism. *J Bioethical Inq.* 2015;12(1):101-106. doi:10.1007/s11673-014-9596-2
  21. Ayalew K. FDA Perspective on International Clinical Trials. Presented at the: 2013; Center for Drug Evaluation and Re. <https://www.fda.gov/downloads/Training/ClinicalInvestigatorTrainingCourse/UCM378499.pdf>. Accessed June 6, 2018.
  22. Levinson DR. *Challenges to FDA's Ability to Monitor and Inspect Foreign Clinical Trials (OEI-01-08-00510)*. Washington DC: Department of Health and Human Services.; 2010. <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-08-00510.pdf>.
  23. Mahajan P, D'Souza N, Bhatt A, et al. US food and drug administration Indian site inspections: An experience. *Perspect Clin Res.* 2012;3(2):73-79. doi:10.4103/2229-3485.96453
  24. Karlberg JPE. US FDA Site Inspection Findings, 1997-2008, Fail to Justify Globalization Concerns. *Clin Trial Manifer.* 2009;2(4):194-212.
  25. Platonov PG, Varshvsky S. FDA inspections Outside the USA: An Eastern European Perspective. *Appl Clin Trials.* 2004;13(9):60-66.
  26. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Inspecciones de ensayos clínicos. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=Inspecciones+de+ensayos+clnicos&sa=Buscar>. Accessed June 6, 2018.
  27. De Young K, Nelson D. Firms find Costa Rica "special" place for trials; government struggles to keep up with drug testing. *The Washington Post.* 2000:19A.
  28. Commissioner O of the. Partnerships and Collaboration - FDA Expands Presence Outside U.S. with Opening of Mexico City Post. <https://www.fda.gov/InternationalPrograms/Partnerships/ucm201034.htm>. Published 2009. Accessed June 7, 2018.
  29. Bergel B. Quality of clinical research in Latin America. *Icon Insight.* 2013;(25). <https://www.iconplc.com/icon-files/insight-newsletter/January13/quality.html>.
  30. Minaya-Martínez G, Olave-Quispe S, Fuentes-Delgado D. A View from Inside: Regulation and Ethical Conflicts in Peru. In: *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. Research Ethics Forum. New York: Springer International Publishing; 2014. //www.springer.com/cn/book/9783319013626. Accessed June 7, 2018.
  31. Ugalde A, Homedes N. El impacto de los investigadores fieles a la industria farmacéutica en la ética y la calidad de los ensayos clínicos realizados en Latinoamérica. *Salud Colect.* 2015;11(1):67-86.
  32. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Vigilancia de Tuberculosis. [http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=420&Itemid=358](http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=420&Itemid=358). Published 2018. Accessed June 7, 2018.
  33. Ministerio de Salud. *Prioridades Nacionales de Investigación En Salud Para El Periodo 2010-2014.*; 2010.
  34. Cerdán A, González-Arreola A, Verástegui E. Who Decides? Informed Consent for Cancer Patients in Mexico. In: *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. Research Ethics Forum. Springer, Cham; 2014:237-249. doi:10.1007/978-3-319-01363-3\_11
  35. Institute of Medicine (US) Committee to Review the Fialuridine (FIAU/FIAC) Clinical Trials. *Review of the Fialuridine (FIAU) Clinical Trials*. (Manning FJ, Swartz M, eds.). Washington (DC): National Academies Press (US); 1995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232098/>. Accessed June 7, 2018.
  36. Nadimpally S, Ambhore V, Venkatachalam D, Bajpai J. The Means or the End?: Experiences of Clinical Trial "Subjects" in India. *Asian Bioeth Rev.* 2013;5(4):344-362. doi:10.1353/asb.2013.0065
  37. Townsend A, Cox SM. Accessing health services through the back door: a qualitative interview study investigating reasons why people participate in health research in Canada. *BMC Med Ethics.* 2013;14:40. doi:10.1186/1472-6939-14-40
  38. Wazaify M, Khalil SS, Silverman HJ. Expression of therapeutic misconception amongst Egyptians: a qualitative pilot study. *BMC Med Ethics.* 2009;10:7. doi:10.1186/1472-6939-10-7

39. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-314. doi:10.4065/mcp.2010.0575
40. Cutrona SL, Choudhry NK, Stedman M, et al. Physician effectiveness in interventions to improve cardiovascular medication adherence: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2010;25(10):1090-1096. doi:10.1007/s11606-010-1387-9
41. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42(3):200-209.
42. Homedes N, Ugalde A. Patients' compliance with medical treatments in the Third World. What do we know? *Health Policy Plan.* 1993;8(4):291-314. doi:10.1093/heapol/8.4.291
43. Levesque A, Li HZ, Pahal JS. Factors Related to Patients' Adherence to Medication and Lifestyle Change Recommendations: Data from Canada. *Int J Psychol Stud.* 2012;4(2):42. doi:10.5539/ijps.v4n2p42
44. Sankar UV, Lipska K, Mini GK, Sarma PS, Thankappan KR. The adherence to medications in diabetic patients in rural Kerala, India. *Asia Pac J Public Health.* 2015;27(2):NP513-523. doi:10.1177/1010539513475651
45. Homedes N, Ugalde A, eds. Conclusion. In: *Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash*. Research Ethics Forum. New York: Springer International Publishing; 2014:275-282. //www.springer.com/cn/book/9783319013626. Accessed June 7, 2018.
46. Vargas-Parada L, Kawa S, Salazar A, Mazón JJ, Flisser A. Informed consent in clinical research at a general hospital in Mexico: opinions of the investigators. *Dev World Bioeth.* 2006;6(1):41-51. doi:10.1111/j.1471-8847.2006.00135.x
47. Elliott C. Whatever Happened to Human Experimentation? *Hastings Cent Rep.* 2015;46(1):8-11. doi:10.1002/hast.531
48. Appelbaum PS, Anatchkova M, Albert K, Dunn LB, Lidz CW. Therapeutic misconception in research subjects: development and validation of a measure. *Clin Trials Lond Engl.* 2012;9(6):748-761. doi:10.1177/1740774512456455
49. Paré Toe L, Ravinetto RM, Dierickx S, et al. Could the decision of trial participation precede the informed consent process? Evidence from Burkina Faso. *PloS One.* 2013;8(11):e80800. doi:10.1371/journal.pone.0080800
50. Shah S. *The Body Hunters: Testing New Drugs on the World's Poorest Patients*. New York: New Press; 2006.
51. Klitzman R. How IRBs view and make decisions about coercion and undue influence. *J Med Ethics.* 2013;39(4):224-229. doi:10.1136/medethics-2011-100439
52. Homedes N, Ugalde A. *Las Farmacias, Los Farmacéuticos y El Uso Adecuado de Medicamentos En América Latina*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2011.
53. Fisher JA. "Ready-to-Recruit" or "Ready-to-Consent" Populations?: Informed Consent and the Limits of Subject Autonomy. *Qual Inq QI.* 2007;13(6):875-894. doi:10.1177/1077800407304460
54. Hussain-Gambles M, Atkin K, Leese B. South Asian participation in clinical trials: the views of lay people and health professionals. *Health Policy Amst Neth.* 2006;77(2):149-165. doi:10.1016/j.healthpol.2005.07.022
55. Leach A, Hilton S, Greenwood BM, et al. An evaluation of the informed consent procedure used during a trial of a Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine undertaken in The Gambia, West Africa. *Soc Sci Med* 1982. 1999;48(2):139-148.
56. Locock L, Smith L. Personal experiences of taking part in clinical trials - a qualitative study. *Patient Educ Couns.* 2011;84(3):303-309. doi:10.1016/j.pec.2011.06.002
57. McDonald M, Townsend A, Cox SM, Paterson ND, Lafrenière D. Trust in health research relationships: accounts of human subjects. *J Empir Res Hum Res Ethics JERHRE.* 2008;3(4):35-47. doi:10.1525/jer.2008.3.4.35
58. SAMA (Research Group for Women and Health). *Trials and Travails: Preceptions and Experiences of Clinical Trial Participants in India*. New Delhi: SAMA; 2013. <http://www.samawomenshealth.in/trials-travails/>. Accessed June 7, 2018.
59. Tam NT, Huy NT, Thoa LTB, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2015;93(3):186-198H. doi:10.2471/BLT.14.141390
60. Allman D, Ditmore MH, Kaplan K. Improving Ethical and Participatory Practice for Marginalized Populations in Biomedical HIV Prevention Trials: Lessons from Thailand. *PLOS ONE.* 2014;9(6):e100058. doi:10.1371/journal.pone.0100058
61. Cooper C, O' Cathain A, Hind D, Adamson J, Lawton J, Baird W. Conducting qualitative research within Clinical Trials Units: avoiding potential pitfalls. *Contemp Clin Trials.* 2014;38(2):338-343. doi:10.1016/j.cct.2014.06.002
62. Jenkins N, Hallowell N, Farmer AJ, Holman RR, Lawton J. Participants' experiences of intensifying insulin therapy during the Treating to Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial: qualitative interview study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2011;28(5):543-548. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03200.x
63. Jintarkanon S, Nakapiew S, Tienudom N, Suwannawong P, Wilson D. Unethical clinical trials in Thailand: a community response. *The Lancet.* 2005;365(9471):1617-1618. doi:10.1016/S0140-6736(05)66501-4
64. Johnson DS, Bush MT, Brandzel S, Wernli KJ. The patient voice in research—evolution of a role. *Res Involv Engagem.* 2016;2:6. doi:10.1186/s40900-016-0020-4
65. Loff B, Jenkins C, Ditmore M, Overs C, Barbero R. Unethical clinical trials in Thailand: a community response. *Lancet Lond Engl.* 2005;365(9471):1618-1619.
66. Zvonareva O, Kutishenko N, Kulikov E, Martsevich S. Risks and benefits of trial participation: A qualitative study of participants' perspectives in Russia. *Clin Trials Lond Engl.* 2015;12(6):646-653. doi:10.1177/1740774515589592
67. Dresser R. Personal knowledge and study participation. *J Med Ethics.* 2014;40(7):471-474. doi:10.1136/medethics-2013-101390
68. Lawton J, Jenkins N, Darbyshire J, Farmer A, Holman R, Hallowell N. Understanding the outcomes of multi-centre clinical trials: a qualitative study of health professional experiences and views. *Soc Sci Med* 1982. 2012;74(4):574-581. doi:10.1016/j.socscimed.2011.11.012

### Participantes de ensayos clínicos en oncología: perfil y aspectos implicados en sus decisiones

Amorín KPC, et al

*Trab. educ. saúde* 2018;16(3)

<http://dx.doi.org/10.1590/1981-7746-sol00139>

Estudio sobre los participantes de ensayos clínicos en el área de oncología, discutiendo la paradoja entre avance científico y desigualdad social. Se buscó conocer quiénes son esas personas y analizar los aspectos involucrados en sus decisiones, con base en entrevistas y documentos. Hubo mayor participación femenina. La tendencia es que los participantes tienen pocos años de

estudio formal y bajos ingresos. La mayoría es jubilada y ama de casa, y no tiene asistencia médica privada. Sus decisiones giraron en torno a la búsqueda de la cura o una mejora, y el acceso regular garantizado a la atención médica integral y a los medicamentos. La firma del formulario de consentimiento voluntario e informado no constituyó una expresión de



autonomía, ya que información esencial como objetivos, riesgos y cuidados posteriores al estudio es prácticamente desconocida. Los participantes de la investigación tienden a no comprender los objetivos de la investigación, o sobreestiman los beneficios médicos directos de su participación, sin ser conscientes de los riesgos implicados y lo que significa una investigación. Los resultados deberían incitar al ejercicio y al diálogo más críticos entre los diferentes actores e instituciones involucrados en el área

de la investigación con seres humanos, a fin de promover un entendimiento consciente y responsable, que impida que las personas sean colocadas en situación de desigualdad, vulnerabilidad y sufrimiento moral.

Disponible en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

### **Integridad en la investigación: transparencia en los ensayos clínicos** (*Research integrity: clinical trials transparency*)

UK Parliament, 30 de octubre de 2018

<https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/1480/148003.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

#### **Resumen**

La publicación selectiva de los resultados de investigación distorsiona la base de evidencia científica a disposición del público y amenaza la integridad de la investigación. En el caso de los ensayos clínicos, la publicación selectiva de resultados impide que se pueda utilizar la información sobre la eficacia de los nuevos fármacos o de otras intervenciones médicas. Esta falta de "transparencia en los ensayos clínicos" acarrea riesgos para la salud humana, contribuye a desperdiciar la investigación y provoca que las decisiones clínicas se tomen sin tener acceso a toda la evidencia disponible.

En Reino Unido y en Unión Europea están vigentes una serie de normas y directrices para mejorar la transparencia en los ensayos clínicos, para abordar la falta de registro, la información de resultados y evitar la información incorrecta de resultados. Sin embargo, a pesar de estas reglas, actualmente no se informan los resultados de alrededor de la mitad de los ensayos clínicos, en Reino Unido el registro de ensayos clínicos todavía no es universal, y los resultados informados no siempre están alineados con la propuesta original del estudio.

El comité que nos precedió concluyó en 2013 que "no estaban impresionados" por esfuerzo del Gobierno en resolver el problema de los ensayos clínicos no registrados, de lo que no reportaron resultados o los que informaron mal. Creemos que, si bien ha habido algunas mejoras, todavía queda mucho por hacer. En Reino Unido, la epidemia de ébola atrajo la atención de los políticos los riesgos para la salud pública que tiene cuando no se publican los resultados de los ensayos clínicos, y el entonces Primer Ministro David Cameron se comprometió en 2015 con la transparencia de los ensayos clínicos. Desde entonces, a nivel político, en Reino Unido, se han enlentecido los avances. La transparencia en los ensayos clínicos es tanto una cuestión de voluntad política como una cuestión técnica.

Desde 2014, una de las obligaciones legales explícitas de la Autoridad de Investigación en Salud (HRA) ha sido "promover la transparencia en la investigación", pero durante los últimos cuatro años esto no parece haber provocado un cambio significativo en esta área. El gobierno debe solicitar a la HRA que publique, a más tardar en diciembre de 2019, una estrategia detallada para lograr la transparencia total de los ensayos clínicos, estableciendo un plazo determinado e hitos para lograrlo. El desempeño de la HRA debe evaluarse explícitamente en base a su informe anual.

En este momento, las agencias públicas no reportan el incumplimiento de las normas sobre la información de resultados a nivel de cada ensayo. La publicación oficial de dicha información permitiría identificar donde hay debilidades de cumplimiento y donde están las mejores prácticas sectoriales que se pueden compartir. La HRA debe contar con los recursos financieros para establecer un programa nacional para auditar la transparencia de los ensayos clínicos, incluyendo la publicación de una lista oficial única de los ensayos clínicos que se han hecho en Reino Unido y han publicado los resultados y de los que deberían haberlo hecho, pero no lo han hecho. En primera instancia, esto debería centrarse en proporcionar información sobre si los resultados se han publicado en una revista académica siguiendo las mejores prácticas a nivel mundial, basándose en métodos automatizados ya desarrollados por otros.

Nos decepciona que la HRA no cree que pueda obtener fondos para hacer una auditoría más completa, que se enfoque en la información inadecuada de los ensayos y que no lo considere prioritario. Aunque el costo de evaluar en profundidad los resultados reportados de los ensayos con lo especificado al presentar la solicitud de su aprobación a un comité de ética ascienda a £2,4 millones anuales, como nos ha sugerido la HRA, se trata de un costo relativamente pequeño comparado con las sumas de dinero que cuestan las decisiones de políticas que utilizan la evidencia de los ensayos clínicos. Recomendamos que la HRA haga un estudio más detallado del costo exacto de dicha auditoría y prepare una propuesta de financiamiento para poner a consideración del gobierno.

Mientras tanto, la HRA parece renuente a hacer cumplir sus reglas de transparencia, o exigir que el cumplimiento con la legislación de transparencia sean un requisito previo a la aprobación ética de ensayos futuros. Consecuentemente, en la actualidad no se imponen sanciones a los patrocinadores o investigadores que no cumplen con las reglas de la HRA, ni siquiera a aquellos que ignoran a la HRA cuando cuestiona su incumplimiento. Para impulsar mejoras en la transparencia de los ensayos clínicos, la HRA debe introducir un sistema de sanciones, tales como retirar la opinión ética favorable o evitar que se lleven a cabo más ensayos, y el Gobierno debe consultar específicamente si debería otorgar a la HRA el poder legal de multar a los patrocinadores por incumplimiento.

El cumplimiento de las reglas de transparencia varía según el patrocinador, mientras las compañías farmacéuticas tienden a informar dentro de un plazo razonable, las universidades ofrecen

un panorama mucho más variado. Es especialmente decepcionante que organismos confiables como Public Health England y una serie de Fideicomisos de la Fundación del NHS no informen los resultados de los ensayos clínicos. La confianza pública en la medicina podría verse fácilmente erosionada por fallos en la transparencia de los ensayos clínicos por estos integrantes tan importantes del sistema de salud. Public Health England nos debería escribir para darnos una explicación, detallando las medidas correctivas que planea adoptar.

### Conclusiones y Recomendaciones

El estado actual de la transparencia en los ensayos clínicos y su legislación.

1. En Reino Unido y Unión Europea están vigentes una serie de normas y directrices cuyo objetivo es mejorar la transparencia de los ensayos clínicos, y para ello abordan la falta de registro, la falta de información de resultados o el reporte incorrecto. A pesar de estas reglas, cerca de la mitad de los ensayos clínicos no reportan los resultados, el registro de ensayos clínicos todavía no es universal en Reino Unido y los resultados que se informan no siempre coinciden con los que se habían incluido en la propuesta original del estudio. Como se discute en este informe, hay que tomar medidas adicionales para mejorar la notificación y el registro de ensayos clínicos. El gobierno no debe confiar en las tasas más altas de reporte de los ensayos financiados por el Consejo de Investigación Médica para sugerir que se está abordando el problema, ya que representan una pequeña proporción del número total de ensayos clínicos realizados en Reino Unido. (Párrafo 15)

2. El gobierno debe comprometerse explícitamente a introducir requisitos de transparencia en los ensayos clínicos en el Reglamento de ensayos clínicos de UE, que se espera que se apliquen en UE poco después de Brexit. (Párrafo 16)

3. El cumplimiento de las reglas de transparencia varía según el patrocinador, mientras las compañías farmacéuticas tienen una buena tasa de reporte dentro de un plazo razonable, las universidades ofrecen un panorama mucho más variado. Agradecemos el llamado del ministro de la Ciencia y del jefe científico del Gobierno para que las universidades aborden este problema y esperamos que las universidades presten atención. Cada universidad debe aspirar al 100% de cumplimiento. Recomendamos que el Concordato actualizado y fortalecido para apoyar la integridad de la investigación que están desarrollando las Universidades de Reino Unido exija que las universidades garanticen que se reportarán los resultados de todos los ensayos, y se esforzarán en compartir las mejores prácticas para lograr el cumplimiento de las normas de presentación de informes en el sector universitario. (Párrafo 19)

4. Es particularmente decepcionante que organismos confiables como Public Health England y una gama de Fideicomisos de la Fundación NHS no reporten los resultados de los ensayos clínicos. La confianza pública en la medicina podría erosionarse fácilmente por fallas en la transparencia de los ensayos clínicos por parte de entidades tan importantes del sistema de salud. Public Health England debe escribirnos dando una explicación y detallando las medidas correctivas que va a implementar para corregirlo (Párrafo 21).

### Para Mejorar la transparencia en los ensayos clínicos.

5. Nuestro Comité predecesor concluyó en 2013 que "no había quedado impresionado" con el esfuerzo del Gobierno por resolver el problema de los ensayos clínicos no registrados, que no informaban resultados o que informaban mal. Creemos que, si bien ha habido algunas mejoras, todavía queda mucho por hacer. (Párrafo 25)

6. Acogemos con beneplácito las declaraciones y recomendaciones recientes de la OMS y las Naciones Unidas sobre la transparencia de los ensayos clínicos para mejorar las tasas de registro e informe. En Reino Unido, la epidemia de ébola atrajo la atención de los políticos a los riesgos para la salud pública de la no publicación de los resultados de los ensayos clínicos, y el entonces Primer Ministro David Cameron se comprometió a mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en 2015. Desde entonces, a nivel político, los esfuerzos en Reino Unido se han enlentecido. La transparencia en los ensayos clínicos es tanto una cuestión de voluntad política como una cuestión técnica. Recomendamos que el Gobierno vuelva a comprometerse explícitamente a abordar la transparencia de los ensayos clínicos, quizás a través de un discurso ministerial centrado en este tema. Este debería establecer un plazo claro para que las instituciones cumplan con los requisitos de transparencia en los ensayos clínicos y aclarar cuáles serían las consecuencias de no cumplir con ese plazo. (Párrafo 26)

7. Los organismos públicos no documentan el incumplimiento de las reglas de informar para cada uno de los ensayos. La publicación oficial de dicha información permitiría identificar donde hay debilidades en el cumplimiento y donde se puedan encontrar las mejores prácticas sectoriales para compartirlas. Nos alegramos del esfuerzo reciente del Dr. Goldacre y la campaña AllTrials para que las tasas de reporte estén disponibles en línea. Sin embargo, no corresponde a los investigadores y activistas recopilar y publicar esta información. Nos ocuparemos de la cuestión de quién debe producir esta información más adelante. (Párrafo 31)

8. Recomendamos que la Autoridad de Investigación en Salud (HRA) reciba recursos financieros para establecer un programa nacional de auditoría de la transparencia en los ensayos clínicos, incluyendo la publicación de una lista oficial única de qué ensayos realizados en Reino Unido han publicado los resultados y los que deberían haberlos publicado, pero no lo han hecho. En primera instancia, esto debería centrarse en proporcionar información sobre si los resultados se han publicado en una revista académica, siguiendo las mejores prácticas a nivel mundial, y basándose en los métodos automatizados ya desarrollados por otros. Reconocemos que existen otras vías de difusión de resultados de los ensayos clínicos que van más allá de las revistas académicas y que los métodos automatizados podrían no captar. Cuando se utilicen medios alternativos para publicar información, la HRA puede usar este proceso para solicitar a los investigadores principales que proporcionen detalles sobre dónde se han publicado los resultados para que la información sobre ese ensayo se pueda corregir según sea necesario. (Párrafo 36)

9. Nos decepciona que la HRA no confié en obtener fondos para hacer una auditoría más completa y no considere que es una prioridad. Aunque el costo de evaluar completamente los

resultados reportados de los ensayos y compararlos con lo que se especifica en el documento que se utiliza para solicitar la aprobación de un comité de ética ascienda a £2,4 millones anuales, como sugiere la HRA, el precio es bajo si se compara con las grandes sumas de dinero involucradas en las decisiones de políticas que se basan en los resultados de los ensayos clínicos, como los £424 millones que el gobierno gastó en almacenar Tamiflu sin haber tenido acceso completo a la evidencia sobre su efectividad. Recomendamos que la HRA estime de forma más precisa el costo de dicha auditoría y prepare una propuesta de financiamiento para poner a consideración del gobierno. El costo debe compararse con los posibles ahorros públicos que pueden emanar de solucionar el problema de la información errónea, de disminuir el "desperdicio de investigación" y mejorar las decisiones de adquisición. Si se sigue este modelo, los resultados deberían publicarse por ensayo en lugar de simplemente a nivel de resumen. (Párrafo 37)

10. El Gobierno debe ordenar a la HRA que publique información individualizada sobre los ensayos que hayan sido aprobados por un comité de ética pero que no se hayan registrado en un registro de acceso público. (Párrafo 38)

11. La HRA parece renuente a hacer cumplir sus reglas, o hacer que la historia de cumplimiento de la legislación de transparencia sea un requisito para la aprobación ética de futuros ensayos. Consecuentemente, actualmente no se imponen sanciones a los patrocinadores o investigadores que no cumplen con las reglas de la HRA, ni siquiera a aquellos que no responden a la HRA cuando se consulta su incumplimiento. Haciendo eco a las conclusiones de 2013 de nuestro comité predecesor, recomendamos que la HRA introduzca un sistema de sanciones para impulsar mejoras en la transparencia de los ensayos clínicos, como retractar una opinión ética favorable o evitar que se realicen más ensayos. El gobierno debe consultar específicamente si se debe otorgar a la HRA poder legal para multar a los patrocinadores por incumplimiento. (Párrafo 41)

12. La HRA ha tenido desde 2014 la responsabilidad legal explícita de "promover la transparencia en la investigación", pero en los últimos cuatro años aparentemente esto no se ha reflejado en cambios significativos en esta área. Recomendamos que el gobierno solicite a la HRA que publique, antes de diciembre de 2019, una estrategia detallada para lograr la transparencia completa en los ensayos clínicos, con plazos e hitos para lograrlo. También recomendamos que el Gobierno escriba a la HRA para aclarar que la Ley de Cuidados de 2014 la responsabiliza de impulsar mejoras en la transparencia de los ensayos clínicos, en lugar de "promover" la transparencia como una virtud. El desempeño de la HRA debe medirse explícitamente sobre esta base a través de su informe anual,

incluyendo indicadores de desempeño medibles específicos. Si se requieren recursos financieros adicionales para que la HRA aborde la transparencia en los ensayos clínicos, el gobierno debería considerar favorablemente dichas solicitudes. (Párrafo 45)

13. Recomendamos que el Gobierno se comunique con la HRA para ver si es capaz de proporcionar las mejoras a la transparencia de los ensayos clínicos que se requieren y que están dentro de su mandato actual. Si es necesario, su mandato debería ampliarse mediante la introducción de una legislación que modifique las disposiciones de la Ley de Cuidados de 2014. (Párrafo 46)

El resto del informe en inglés se puede leer en: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/1480/148003.htm> y consta del siguiente contenido:

1. Introducción
- 2 El estado actual de la transparencia en los ensayos clínicos y legislación relacionada.
  - Definiciones
  - Legislación vigente, normativa y cumplimiento actual.
  - Falta de registro
  - Falta de reporte
  - Reporte incorrecto
  - Tasas de cumplimiento por patrocinador
- 3 Mejorando la transparencia de los ensayos clínicos.
  - Avances desde 2013 y la necesidad de liderazgo político de alto nivel.
  - Mejora de las tasas de registro y presentación de informes a través de auditorías.
  - Modelos de auditoría de cumplimiento.
  - Sanciones por incumplimiento
  - Asignando la responsabilidad para lograr mejoras

#### Conclusiones y Recomendaciones

- Actas formales
- Testigos
- Evidencia escrita publicada

Nota de Salud y Fármacos. El 24 de enero de 2019, después de una reunión con AllTrials, el parlamento decidió presionar a las universidades que no reportan los resultados de los ensayos clínicos. El Presidente del Science and Technology Select Committee ha escrito a 40 universidades y les ha dicho que si no publican los resultados de los ensayos clínicos de forma oportuna podrían ser llamados a declarar frente al Comité (Ver más detalles en inglés <https://www.parliament.uk/business/committees/committees-a-z/commons-select/science-and-technology-committee/news-parliament-2017/clinical-trials-letters-chairs-comments-17-19/> ).

**Informes de ensayos clínicos: políticas universitarias y desempeño en Reino Unido***(Clinical Trial Reporting: University Policies and Performance in the UK)*

Till Bruckner, Sarai Keestra, Sophie Gepp, Sean Lee

Univeristies Allied for Essential Medicines, 6 de noviembre de 2016

[https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d\\_0e5a6fa138cc44b29612a431d68cad80.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_0e5a6fa138cc44b29612a431d68cad80.pdf)

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

**Hallazgos importantes y recomendaciones**

No reportar los resultados de los ensayos clínicos no es un delito sin víctimas, tiene consecuencias negativas sustanciales para los pacientes y la salud pública. Por este motivo, existe la obligación ética universal de informar los resultados de cada ensayo clínico, independientemente de dónde se registró originalmente el ensayo. Para informar los resultados de los ensayos según las mejores prácticas globales, hay que publicar un resumen de resultados en los registros de los ensayos durante los 12 meses posteriores a haber finalizado cada uno de los ensayos, sin excepción, independientemente de los requisitos legales o del estatus de su publicación en la literatura académica.

La excelencia en informar los resultados de la investigación es parte integral de una investigación excelente. Este informe evalúa el desempeño de las universidades de acuerdo a las mejores prácticas globales. Esperamos que este informe anime al gobierno, al parlamento, al NHS, a los reguladores, a los financiadores de la investigación, a los comités de ética y, lo que es más importante, a las propias universidades a ampliar sus objetivos y ambiciones, pasando del estricto cumplimiento legal al cumplimiento de las mejores prácticas globales.

**Resultados importantes**

- En total, las 27 universidades incluidas en este informe han patrocinado 1.806 ensayos clínicos que se han incluido en los registros europeos y estadounidenses, y cuyos resultados ya deberían estar disponibles. Solo se han publicado los resúmenes de resultados del 9% de los ensayos en estos registros. El 91% de los ensayos clínicos que hubieran tenido que informar sobre los resultados no lo han hecho (1,639 ensayos en total).

- El desempeño de las universidades en relación con el reporte en el registro de ensayos europeo es en general mucho más sólido que en el registro estadounidense, aunque varía mucho por institución. En el caso de las universidades, el 51% de los ensayos que deberían haber publicado resultados y están incluidos en el registro europeo han publicado resultados, en comparación con solo el 3% de los que figuran en el registro estadounidense.

- Hay vacíos importantes en las políticas de registro y reporte de resultados de las universidades. Por ejemplo, solo dos universidades parecen tener políticas exigiendo que se mantenga actualizada la información en los registros. Ninguna ha publicado de forma proactiva una auditoría de su desempeño en reportar los resultados de los ensayos.

- Hay al menos seis universidades que están trabajando activamente para fortalecer sus políticas y / o publicar los resultados faltantes. Las mejoras resultantes en el desempeño de las universidades solo serán visibles con el tiempo. TranspariMED y UAEM realizarán evaluaciones periódicas del desempeño en presentar informes de resultados para documentar el avance de las universidades a lo largo del tiempo.

**Recomendaciones**

- Las universidades deben publicar los resúmenes de resultados de todos los ensayos clínicos que hayan patrocinado: pasados, presentes y futuros, en los registros donde los hayan incluido. Para todos los ensayos en curso y futuros, las universidades deben publicar los resultados dentro de los 12 meses posteriores a su fecha primaria de finalización. Además, las universidades deben suscribir la Declaración conjunta de la OMS y adoptar las políticas de transparencia establecidas en ella.

- El gobierno debe implementar todas las recomendaciones que hay en el informe del Comité de Ciencia y Tecnología 2018 sobre la transparencia en los ensayos clínicos. Esto incluye financiar un programa nacional de auditoría que cubra todos los ensayos clínicos y aplicar sanciones, incluyendo multas, a los patrocinadores de los ensayos que no publiquen resúmenes de resultados en los registros dentro de los 12 meses posteriores a la fecha de finalización primaria de cualquier ensayo clínico de intervención.

**Informe de desempeño en el Registro Europeo y en el Registro Estadounidense****El registro europeo**

En total, las 27 universidades incluidas en este informe han patrocinado 234 ensayos clínicos que han sido enumerados en el registro europeo y cuyos resultados deberían haberse reportado, es decir, cuya fecha de finalización principal fue hace más de 12 meses. Solo se ha publicado un resumen de resultados en el registro para el 51% de estos ensayos.

Para el 49% restante de los ensayos, 114 ensayos en total, faltan resultados, lo que es una violación de las directrices de la Unión Europea y de las mejores prácticas mundiales.

Si bien la mayoría de las universidades de Reino Unido están lejos de cumplir con las mejores prácticas mundiales, el 51% como desempeño promedio de esta cohorte en la presentación de informes compara favorablemente con la tasa promedio en Europa, que para las universidades es del 9%. Esto probablemente refleja que algunas universidades del Reino Unido han tomado la delantera en abordar el problema. Este informe, más adelante señala algunos esfuerzos positivos en curso.

El desempeño de las universidades de Reino Unido varía ampliamente. Entre las universidades con cinco o más ensayos que deberían haber incluido resúmenes de resultados en el registro, las de mejor desempeño son Dundee (82% reportado) y Oxford (81% reportado). Las entidades con peor desempeño son Cardiff y Glasgow (ambas 20%), Birmingham (15%) y Nottingham (6%).

**El registro estadounidense**

En total, las 27 universidades incluidas en este informe han patrocinado 1,527 ensayos clínicos que se han incluido en el registro estadounidense y que ya deberían haber informado sus resultados. Solo en el 3% de los casos se ha incluido un resumen de los resultados de los ensayos en el registro. El 97% restante, 1.525 ensayos en total no han informado los resultados, violando las mejores prácticas globales. Algunos de estos ensayos también pueden estar en violación de la Ley de Enmiendas de la FDA.

En la actualidad, el desempeño de todas las universidades en reportar a este registro es insatisfactorio. Por ejemplo, la Universidad de Oxford, que se desempeña muy bien en el registro de la UE, solo ha publicado resultados para 7 de los 228 ensayos para los que debiera haberlo hecho. Esto indica que, incluso las universidades que están comprometidas con la excelencia en la presentación de informes de ensayos, tienen un largo camino por recorrer hasta cumplir con las mejores prácticas globales en todos los ensayos clínicos que gestionan.

En el lado positivo, al menos una universidad del Reino Unido ya ha iniciado el proceso de publicación de los resúmenes de los resultados de los ensayos clínicos faltantes en el registro estadounidense (ver más abajo).

### Resumen de datos y visión general de políticas

En general, las 27 universidades incluidas en este informe han patrocinado 1.806 ensayos clínicos enumerados en los registros europeos y estadounidenses cuyos resúmenes de resultados ya deberían haberse presentado. Sólo se han incluido los resúmenes de resultados para el 9% de estos ensayos. Para el 91% de los ensayos (1.639 ensayos en total) faltan resultados en los dos registros, lo que infringe las mejores prácticas mundiales.

Una revisión de las políticas universitarias disponibles públicamente indica que existen vacíos considerables en el registro de ensayos y en las políticas sectoriales de informe de resultados. Por ejemplo, parece que solo dos universidades tienen políticas que exigen que las entradas en el registro se actualicen regularmente, y ninguna de ellas publica de forma proactiva auditorías del registro de los ensayos y de informes de resultados.

### Por qué es importante

#### Tener como objetivo la excelencia en investigación

La excelencia en informar los resultados de la investigación es una parte integral de la excelencia en la investigación. Por lo tanto, este informe se centra en la excelencia de la investigación en lugar de en el estricto cumplimiento legal y normativo. Para ello, evalúa el desempeño de las universidades tanto en el registro europeo de ensayos (EUCTR) como en el registro de ensayos más grande del mundo, Clinicaltrials.gov.

La inclusión de los datos de Clinicaltrials.gov en la evaluación del desempeño de las universidades está totalmente alineada con las mejores prácticas establecidas por la OMS, Cochrane, Transparency International y la campaña AllTrials (ver más abajo).

#### Relevancia para la salud pública y la práctica clínica

No informar sobre los resultados de un ensayo clínico no es un delito sin víctimas. Un informe de 2017 de Transparency International y Cochrane documenta que el hecho de no informar

adecuadamente los resultados de los ensayos tiene consecuencias negativas importantes:

- Se perjudica a los pacientes
- Las agencias de salud pública no pueden tomar decisiones informadas
- Se desperdician fondos de salud pública
- Se ralentiza el avance médico
- Los accionistas se exponen a riesgos sustanciales

Existe una obligación ética universal de informar los resultados de cada ensayo clínico, independientemente de dónde se registró originalmente el ensayo. Hay buenas razones para esto. Por ejemplo, la controversia actual en torno a los implantes de malla vaginales ilustra dolorosamente que la vida y el bienestar de millones de pacientes depende de que los dispositivos médicos sean efectivos y seguros. Sin embargo, las pruebas de dispositivos médicos actualmente no se pueden registrar en el registro europeo, por lo que las universidades del Reino Unido a menudo los registran en Clinicaltrials.gov (o el registro ISRCTN).

### Mejores prácticas globales

Las mejores prácticas de la OMS requieren que cada ensayo intervencionista publique sus resultados en todos los registros públicos en los que se registró dentro de los 12 meses posteriores a su fecha primaria de finalización. Es importante destacar que la OMS ha declarado explícitamente que la publicación de los resultados de los ensayos en la literatura académica no es un sustituto aceptable de la publicación de los resultados de los ensayos en los registros públicos.

Las mejores prácticas establecidas conjuntamente por Cochrane y Transparency International también establecen que "los resúmenes de resultados de todos los ensayos clínicos deben publicarse en los registros en los que se registraron originalmente dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del estudio". Los dos grupos que promueven la integridad en salud señalan que publicar retrospectivamente todos los resultados de los ensayos anteriores en registros "mejoraría la prestación de asistencia sanitaria y la toma de decisiones sobre la asignación de recursos de las agencias gubernamentales, así como evitaría que se perdiera para siempre la investigación médica que se ha realizado y ha costado miles de millones de dólares".

Igualmente, el punto de referencia de los informes de ensayos de la campaña AllTrials establece que "se debe publicar un resumen de los resultados (...) donde se registró el ensayo dentro de un año desde la finalización del ensayo". Los más de 700 grupos de partidarios de AllTrials incluyen a partes interesadas importantes del Reino Unido, como la Asociación Médica Británica, la Autoridad de Investigación en Salud (HRA), la Asociación de Organizaciones Caritativas de Investigación Médica (AMRC) y NICE.

De nuevo, hay varias buenas razones para enfatizar la publicación de todos los resultados de los ensayos en los registros:

- La publicación de resultados en los registros acelera el progreso médico porque el periodo de tiempo de 12 meses permite que haya un intercambio de resultados mucho más rápido que el lento proceso de la publicación académica.

- La publicación de resultados en los registros minimiza el riesgo de que un ensayo no informe sus resultados y se convierta en una investigación desperdiciada, lo que puede ocurrir cuando un investigador principal muere o abandona su puesto durante el prolongado proceso de envío de un artículo académico a una sucesión de revistas médicas.
- Las investigaciones muestran que los resultados de los ensayos publicados en los registros suelen proporcionar una imagen más completa y precisa de los resultados relevantes para el paciente que los artículos de revistas correspondientes.
- Los resultados publicados en los registros son más fáciles de localizar y son de acceso libre.
- Al informar en los registros se facilita la comparación de los resultados del ensayo con los objetivos del ensayo declarados originalmente y, por lo tanto, desalientan las malas prácticas de investigación, como la supresión "silenciosa", la adición o el cambio de los resultados seleccionados, HARKing y p-hacking.

#### **Atención pública al desempeño de las universidades para informar sobre los resultados de los ensayos**

Un estudio reciente realizado por el equipo del Laboratorio de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford encontró que el 89% de los ensayos clínicos patrocinados por universidades europeas no han publicado los resultados en el registro de ensayos europeo, EUCTR, en violación de las directrices de la UE que requieren que los ensayos enumerados allí publiquen resultados dentro de los 12 meses posteriores a la fecha de finalización primaria (6 meses para los ensayos pediátricos).

El equipo de EBM Data Lab revisó una muestra de ensayos que no habían incluido resultados en el registro y descubrió que aproximadamente la mitad de esos ensayos tampoco habían informado sus resultados en la literatura académica. Suponiendo que la proporción es similar para los ensayos patrocinados por universidades de Reino Unido, es probable que más de 50 de los 114 ensayos identificados no hayan reportado sus resultados en ningún otro lugar. Dichos ensayos no contribuyen al avance de la ciencia y de la salud pública y, por lo tanto, son investigaciones desperdiciadas.

Tras la publicación del estudio, la campaña AllTrials cuestionó públicamente si las universidades que no habían publicado los resultados de todos sus ensayos en el registro debían recibir más fondos públicos o la aprobación ética para futuros ensayos. Del

mismo modo, el instituto alemán de evaluación de tecnologías sanitarias pidió que se impusieran sanciones a las universidades que no cumplieran con los requisitos. Entre ellas, las 27 universidades de nuestra cohorte recibieron un total de £ 343,742.000 en becas de investigación del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido solo en el año 2015-2016.

#### **Informe del Comité de Ciencia y Tecnología sobre la transparencia en los ensayos clínicos**

El conjunto de datos del estudio de EBM Data Lab muestra que ninguna de las universidades del Reino Unido que gestionan un gran número de ensayos enumerados en el registro europeo ha logrado un 100% de cumplimiento con las reglas de divulgación de los ensayos de la UE. Durante las audiencias recientes del Comité de Ciencia y Tecnología en la Cámara de los Comunes del Reino Unido, tanto Sam Gyimah MP, Ministro de Universidades, como el Dr. Patrick Vallance, Asesor Científico Principal del Gobierno, declararon que las universidades deberían, en sus palabras, "resolverlo". A fines de octubre de 2018, el Comité emitió un informe sobre la transparencia en los ensayos clínicos, y recomendó que "cada universidad debe aspirar a alcanzar un cumplimiento del 100%", que la Autoridad de Investigación de Salud de Reino Unido debe supervisar el cumplimiento y las universidades que no lo logren deben ser sancionadas, incluso mediante la imposición de multas. Ver un resumen en <https://www.transparimed.org/single-post/2018/10/30/UK-parliament-calls-on-government-to-impose-%E2%80%98tough-sanctions%E2%80%99-for-unreported-clinical-trials>

Es importante destacar que el programa de auditoría nacional propuesto por el Comité abarcaría todos los ensayos clínicos que reciban la aprobación ética en el Reino Unido. Esto incluiría los ensayos registrados en EUCTR, Clinicaltrials.gov, ISRCTN y todos los demás registros primarios de la OMS, así como la minoría de ensayos que las universidades no registran.

El informe fue bien recibido por los defensores de la transparencia y los pacientes, y la Autoridad de Investigación en Salud respondió positivamente a sus recomendaciones. El gobierno del Reino Unido emitirá una respuesta formal al informe a fines de 2018.

Nota de Salud y Fármacos: El documento que aparece en el encabezado contiene múltiples enlaces de interés.

#### **La transparencia de los ensayos clínicos en las Américas: hay que coordinar a los entes reguladores**

*(Clinical trial transparency in the Americas: the need to coordinate regulatory spheres)*

Lemmens T, Herrera Vacaflor C

BMJ 2018;362:k2493 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2493>

Traducido por Salud y Fármacos

Numerosas iniciativas han contribuido a la transparencia en la información de salud en las Américas, pero Trudo Lemmens y Carlos Herrera Vacaflor sostienen que hay que coordinar un mayor esfuerzo para garantizar la confiabilidad de la investigación para la salud.

#### **Mensajes clave**

- Las agencias reguladoras de salud nacionales que están involucradas en la gobernanza de la investigación en salud

deben armonizar y racionalizar la gobernanza del comité de ética en investigación (CEI) y los requisitos de transparencia en sus diferentes regímenes regulatorios

- Las agencias reguladoras de medicamentos de los estados miembros de la OPS deben emular el acercamiento de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en relación con los datos clínicos que se utilizan para tomar las decisiones reguladoras: que los datos no constituyen información

comercial confidencial y que las compañías farmacéuticas deben explicar por qué algunos datos específicos deben mantenerse confidenciales

- Los CEI pueden desempeñar el papel de coordinadores de la promoción de estándares de transparencia, en la medida en que su estructura de gobierno refleje su interés público.

OPS / OMS en su política de investigación en salud de 2009, reiteró el papel clave de la transparencia para garantizar la confiabilidad de la investigación en salud [1]. A raíz de varias controversias de alto perfil, se ha estado promoviendo la

transparencia, especialmente en el contexto de los ensayos clínicos patrocinados por la industria y cuyos resultados se utilizan para solicitar el permiso de comercialización al ente regulador de medicamentos [2]. En respuesta a estas controversias, varias partes interesadas han impulsado el registro de ensayos clínicos y el acceso a los datos que se presentan a las agencias reguladoras de medicamentos, como herramientas clave para la transparencia, y para que los clínicos, reguladores y la sociedad puedan tomar decisiones mejor informadas en la evidencia existente.

#### Recuadro 1. **Autoridades Nacionales de Regulación (NRAs) en las Américas**

##### **NRAs reconocidas por la OPS como de referencia regional para medicamentos y productos biológicos**

Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Brasil: Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA)

Canada: Health Canada (HC)

Chile: Instituto de Salud Pública (ISP)

Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Cuba: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

EE UU: Food and Drug Administration (FDA)

##### **NRA clasificadas por la OPS como evaluadas y pre-evaluadas**

Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Bahamas: Bahamas National Drug Agency (BNDA)

Barbados: Barbados Drug Service (BDS)

Bolivia: Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED)

Brasil: Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA)

Canada: Health Canada (HC)

Chile: Instituto de Salud Pública (ISP)

Costa Rica: Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), CEIs Universitarios, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)

Cuba: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

Ecuador: Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical – Ministerio de Salud

El Salvador: Dirección Nacional de Medicamentos

Guatemala: Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines (MEDICAMENTOS)

Guyana: Food and Drug Department (FDD)

Haiti: Direction de la Pharmacie, du Médicament et de la Médecine Traditionnelle (DNM/MT)

Honduras: Secretaría de Salud, Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)

Jamaica: Standards and Regulation Division (DSR)

México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

Panamá: La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

Paraguay: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

República Dominicana: La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS)

Suriname: National Regulatory Authority

Trinidad and Tobago: National Regulatory Agency

EE UU: Food and Drug Administration (FDA)

Venezuela: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (IHRR)

Nota: Todas las agencias arriba mencionadas forman parte de los ministerios nacionales de salud. En el Caribe Inglés, la agencia de salud pública de la OPS en el Caribe (CARPHA) se encarga de uniformar los estándares. La OPS también ha organizado una red para la armonización regulatoria (PARF)

A pesar de que hay mucho apoyo a la transparencia, su implementación enfrenta importantes desafíos. La transparencia de la información sobre medicamentos se ha visto obstaculizada porque dichos datos se califican como información comercialmente confidencial y por inconsistencias en la superposición de las esferas reglamentarias. Este artículo

empieza por discutir los avances más importantes relacionados con el registro de ensayos clínicos y el intercambio de datos que se entregan a las agencias reguladoras de medicamentos de las Américas. Luego, se presentan informes de tres países para ilustrar cómo han implementado medidas clave de transparencia y los desafíos que todavía persisten. Finalmente, el documento

sugerirá cómo la revisión ética de la investigación, presente en todas las jurisdicciones, podría contribuir a mejorar la transparencia de los datos.

Los tres países seleccionados, que representan a los cuatro grupos lingüísticos principales de las Américas, tienen industrias farmacéuticas sólidas en diferentes etapas de desarrollo: mercado maduro (Canadá), mercado emergente (Brasil) y mercado emergente de segundo nivel (Argentina). La mayoría de los países latinoamericanos están en la última categoría. Argentina y Brasil representan países con un número creciente de ensayos clínicos [3]. Las agencias reguladoras de medicamentos de los tres países están reconocidas como autoridades de referencia regionales (recuadro 1). Dada la diversidad de la región en términos de desarrollo de la industria y revisión regulatoria, estos estudios de caso no son exhaustivos ni totalmente

representativos. Más bien, ilustran varias iniciativas, resultados y desafíos

### Avances en la transparencia de los ensayos clínicos en las Américas

Durante la última década, en las Américas, la OMS, la OPS, los gobiernos nacionales, las agencias de financiamiento, las revistas científicas y algunos patrocinadores farmacéuticos han tomado medidas para promover la transparencia [2]. El registro de ensayos clínicos fue la primera iniciativa en obtener un amplio apoyo y se ha convertido en un requisito en muchos países, a pesar de que persisten grandes vacíos (recuadro 2) [2]. En la región de la OPS, la OMS reconoce los registros de Brasil, Cuba y Perú como registros primarios para su Plataforma de registro internacional de ensayos clínicos [5]. Al mismo tiempo, ha habido un aumento significativo en el registro de ensayos en las Américas [3, 6].

Recuadro 2: Estatus de los países miembros de la OPS

#### Países que obligan formalmente a que se registren los ensayos clínicos\*

Brasil  
Colombia  
El Salvador  
Guatemala  
Panamá  
Perú  
Uruguay  
EE UU

#### Países con registros nacionales †

Argentina  
Brasil  
Cuba  
México  
Perú  
EE UU

\*Compilado a partir de la encuesta de la OMS sobre los perfiles farmacéuticos nacionales en las Américas, y verificado para cada país con lo que aparece como política vigente en las páginas web de las agencias reguladoras nacionales [4]. El sitio web [4] solo incluye a los países cuya regulación de medicamentos incluye el registro obligatorio. Algunos países (como Canadá) tienen requisitos parciales de registro, a través de las agencias de financiamiento y también forman parte de las buenas prácticas clínicas.

† Los registros de Argentina, México y EE UU no están reconocidos como registros primarios de la OMS [3],

Con respecto al intercambio de información farmacéutica, en las Américas, ninguna autoridad reguladora nacional ha seguido el ejemplo de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que facilitó el acceso a los datos en 2010, y en 2014 adoptó una política por la que en principio se publicarán todos los datos de ensayos clínicos de las fases 1, 2 y 3 que se presenten para la aprobación regulatoria de medicamentos [7]. La política de 2014 considera que los datos clínicos no son información comercial confidencial, y transfiere a las compañías la responsabilidad de demostrar por qué hay que mantener en secreto algunos componentes específicos de los datos. En las Américas, incluyendo EE UU, cuya Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDAAA) obliga a divulgar, no exige el registro de todos los ensayos clínicos, ni publica prospectivamente todos los datos de los ensayos [8]. Las leyes nacionales de libertad de información de varios países proporcionan cierto nivel de acceso a los datos que están en poder de los gobiernos, pero en esos regímenes, los reguladores de medicamentos tienen amplios poderes discrecionales para responder a las solicitudes de acceso a datos.

### Brasil

Brasil, desde 2010, ha implementado políticas relativamente exitosas de transparencia y acceso a datos. El Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (ReBEC) pretende que la información de todos los estudios esté disponible en inglés, portugués y español [9]. El registro en ReBEC es obligatorio para todos los ensayos clínicos que incluyen medicamentos aún no aprobados oficialmente que involucran a investigadores o participantes brasileños. Para recibir la autorización de la autoridad reguladora nacional es obligatorio presentar la prueba de registro en la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales (ICTRP) de la OMS u otro registro reconocido por el ICMJE [10]. Entre 2010 y 2015, se registraron 3.112 protocolos en ReBEC [11], y hubo un aumento en el número de ensayos financiados por el estado y por la industria farmacéutica [12]. En 2016 y 2017, el número de ensayos registrados fue de 1.162 y 1.279, respectivamente. ReBEC permite acceder a resúmenes de ensayos clínicos que reportan el conjunto de datos que requiere el registro de la OMS. Los informes de los ensayos clínicos se



envían a la Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud de Brasil (ANVISA), pero solo se puede acceder a ellos previa solicitud.

ANVISA coordina el acceso a los datos en virtud de la ley de acceso a la información de Brasil. Cualquier persona puede solicitar datos de las investigaciones para usarlos, reutilizarlos o distribuirlos, siempre que mencione la autoría y el origen de los mismos. ANVISA ha creado un repositorio de datos abiertos, Plano de Datos Abiertos, que cumple con los estándares de calidad de las regulaciones vigentes. El acceso a los datos puede restringirse en función de la protección de los derechos fundamentales o del interés de la sociedad o del estado [13]. Un reglamento del Consejo Nacional de Salud requiere que los investigadores involucrados en investigaciones financiadas con fondos públicos o privados publiquen sus resultados. Si se interrumpe la investigación o no se publican los resultados hay que explicarlo al Comité de Ética en Investigación (CEI o REC) y a la Comisión Nacional de Ética en Investigación, CONEP [14].

Los avances en la promoción de la transparencia podrían estar amenazados por las restricciones presupuestarias de ReBEC y la escasez de personal [15]. A nivel regulatorio, el intercambio de datos puede verse afectado por los acuerdos de confidencialidad de ANVISA con otras agencias reguladoras.

### Argentina

Argentina ha desarrollado políticas para el registro obligatorio de ensayos clínicos y el acceso a datos de investigación. Sin embargo, estas iniciativas se han implementado tímidamente, en parte por problemas jurisdiccionales.

Argentina promulgó el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación en Farmacología (Disposición 6677/10-ANMAT), aplicable a la investigación dirigida a obtener datos para la aprobación regulatoria y el registro de productos. Las jurisdicciones locales también pueden imponer requisitos adicionales. Las directrices de ANMAT mencionan la Declaración de Helsinki (DOH, 1964 y actualizaciones) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, versión 2002) como referencias para su aplicación; y ha incorporado la DOH y la versión CIOMS 2002 en las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Dado que tanto los patrocinadores como los investigadores deben respetar estas pautas internacionales, la referencia a diferentes pautas y diferentes versiones en regímenes de gobernanza superpuestos (no exclusivos de Argentina) puede plantear problemas de compatibilidad y coherencia. Las obligaciones éticas de la versión CIOMS 2016, que con respecto a la transparencia de la investigación relacionada con la salud son más detalladas, aún no forman parte del BPC de Argentina.

Argentina creó su Registro Nacional de Investigación en Salud (RENIS) para mejorar el registro de ensayos clínicos y otras investigaciones en salud [16]. Las investigaciones en salud financiadas por el Ministerio de Salud o realizadas bajo la Administración Nacional para Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) deben registrarse antes de ser autorizadas. La implementación de los requisitos de registro de otros ensayos clínicos que se ejecuten en las provincias depende de las autoridades de salud locales. RENIS también contiene información sobre CEIs, patrocinadores, investigadores y

organizaciones de investigación por contrato (CROs). RENIS contiene, para los años 2016 y 2017, 145 y 180 proyectos de investigación registrados, respectivamente [17], mientras que en la base de datos de ANMAT se ingresaron 191 y 125 ensayos clínicos de farmacología clínica [18] durante el mismo período. Las pautas de ANMAT contienen reglas sobre la confidencialidad del paciente y el reporte de datos (como los informes de ensayos clínicos) que hay que entregar a la ANMAT, pero no al público.

Varios estatutos impactan en el acceso a datos de investigación. Las leyes que rigen el acceso a la información requieren que el gobierno, el estado y las agencias descentralizadas proporcionen acceso a cualquier información bajo su control [19]. Una "Ley de Hábeas Data" también regula el acceso a los datos [20]. Existen otras obligaciones de privacidad con respecto a los datos personales. Sin embargo, si los datos están anonimizados, cuando se solicitan con fines científicos o es de interés público no se puede restringir el acceso. Los datos anonimizados también se pueden compartir y transferir internacionalmente sin consentimiento [21]. La ley caracteriza los datos de seguridad y eficacia que se presentan a la ANMAT como secretos comerciales o datos comerciales [22]. Esto puede generar desafíos al intercambiar datos con investigadores independientes y el público.

Argentina se encuentra entre los países con la tasa más alta de registro de ensayos clínicos por población [3], por lo que RENIS se considera un esfuerzo valioso. A pesar de que el registro incluye resúmenes de ensayos clínicos, RENIS no cumple con la base de datos estándar de la OMS, ni proporciona acceso a datos en todos los idiomas de la OPS (inglés, portugués y francés), solo lo hace en español [23]. Esto puede impedir que la investigación local se conozca y atraiga ensayos internacionales [9]. Además, el acceso a los datos de investigación está regulado por múltiples marcos legales. Esto crea confusión con respecto a los derechos de investigadores y organizaciones de la sociedad civil para acceder a los datos.

### Canadá

Canadá no tiene su propio registro comprehensivo de ensayos. La base de datos de ensayos clínicos de Health Canada proporciona información sobre ensayos clínicos, pero su objetivo principal es estimular el reclutamiento de sujetos para la investigación [24]. El registro de los ensayos y la publicación de los resultados son obligatorios en las instituciones que reciben fondos federales en virtud del estándar de ética en investigación de las agencias federales de financiamiento, el Tri Council Policy Statement (TCPS2) [25], y los requisitos específicos de la agencia de financiamiento [26]. Sin embargo, Health Canada's Health Products y Food Branch, el regulador federal de medicamentos, no requiere explícitamente el registro de los ensayos clínicos con dispositivos médicos y/o medicamentos. Las pautas de buenas prácticas clínicas de Health Canada [27] se refieren a los principios de la Declaración de Helsinki (DOH) como parte de la historia de las buenas prácticas clínicas, y el propio CEI de Health Canada sigue el TCPS2. Tanto DOH como TCPS2 requieren el registro de los ensayos y el reporte de resultados. Dichas referencias indirectas no son legalmente vinculantes, aunque quizás podrían considerarse como parte de la buena práctica clínica. Los informes oficiales han enfatizado durante mucho tiempo la necesidad de mejorar la transparencia en el

registro regulatorio de los ensayos clínicos [28]. Los ensayos tienden a registrarse en el registro de la FDA de EE UU, y la mayoría de las publicaciones médicas canadienses también exigen el registro previo del protocolo de investigación.

Se puede utilizar la legislación sobre la información para solicitar el acceso a datos, pero Health Canada, en el pasado ha insistido en que los solicitantes muestren que sus necesidades de información superan el posible daño comercial para la empresa que comparte los datos, lo que dificulta la transparencia de los datos. Una enmienda de 2014 a la Ley de Alimentos y Medicamentos aporta la base legal para la divulgación de datos de ensayos clínicos sin el consentimiento del patrocinador, una vez que un medicamento haya recibido el permiso de comercialización, y podría utilizarse para futuras regulaciones sobre el registro de ensayos [29]. Sin embargo, la ley se refiere a los datos de los ensayos como información comercial confidencial, aparentemente socavando el concepto de datos como un bien público. En este momento, Health Canada también exige que se firme un acuerdo de confidencialidad antes de proporcionar acceso a los datos, lo que retrasa el acceso y el posterior intercambio de datos [30]. Sin embargo, un borrador de reglamento [31] revela un posible cambio en el enfoque regulatorio sobre la transparencia de los datos. Aparentemente inspirado en el acercamiento de la EMA, el borrador del reglamento establece que los "resúmenes clínicos, informes y datos de respaldo de los ensayos clínicos" que se presentan para la evaluación de medicamentos no se considerarán información comercial confidencial, una vez se haya tomado la decisión regulatoria final. Esto cambiaría las cosas y obligaría a los patrocinadores farmacéuticos a explicar por qué el regulador debe mantener la confidencialidad de datos específicos. El reglamento no dice nada sobre el requisito de que los investigadores firmen un acuerdo de confidencialidad, una práctica que puede seguir dificultando el acceso y el intercambio de datos. El proyecto de reglamento tampoco aborda el tema del registro de los ensayos, que necesitaría un nuevo reglamento.

### Desafíos a la implementación y estrategias regionales

Un desafío clave para lograr una estrategia de transparencia de datos coherente, especialmente con respecto al acceso a datos de ensayos clínicos con productos farmacéuticos, es que los regímenes regulatorios distintos pero superpuestos determinan si se puede compartir la información y en qué medida. La mayoría de los países tienen pautas de ética específicas para la investigación financiada con fondos públicos. Inspirados por directrices internacionales, como la Declaración de Helsinki [32] y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas [33], a las que hacen referencia con frecuencia, las regulaciones incluyen cada vez más obligaciones de transparencia, como el registro y la presentación de resúmenes de resultados.

En países como Canadá, los ensayos clínicos con medicamentos financiados comercialmente que se realizan en instituciones que reciben fondos federales deben cumplir con estas pautas. Las regulaciones de alimentos y medicamentos, incluyendo los requisitos de buenas prácticas clínicas, a menudo se refieren a pautas éticas internacionales [32]. No obstante, la industria patrocinada insiste, y los regímenes regulatorios a menudo aceptan, que los datos de los ensayos clínicos se consideren información comercial confidencial. Esto crea barreras para el

intercambio de datos, aunque los regímenes de información a menudo permiten que los investigadores soliciten acceso a datos regulatorios una vez se ha aprobado el producto. En tales casos, sin embargo, las agencias reguladoras tienden a ejercer un poder discrecional y, a menudo, se ven presionadas a respetar la insistencia de la industria en mantener el secreto.

Los CEIs podrían jugar un papel insistiendo que el acceso a los datos es un requisito ético clave, y asegurando que los compromisos de transparencia se agregan a las formas de consentimiento que firman los sujetos de investigación. Asegurar el consentimiento individual para el intercambio de datos también podría ayudar a abordar posibles preocupaciones sobre la privacidad de la información en torno a la salud personal contenida en los datos de los ensayos clínicos. En todos los países, los ensayos clínicos con medicamentos deben recibir la aprobación de un CEI antes de empezar a reclutar a sujetos humanos. Existe un reconocimiento generalizado, incluso en las normas internacionales de buenas prácticas clínicas, de que los CEI tienen como obligación clave proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación. Si, como reconocen las directrices de ética nacionales e internacionales, la transparencia es un componente clave de la investigación ética, los CEI deberían exigir a los investigadores y patrocinadores que asuman compromisos específicos de transparencia como condición para la aprobación de la ética. Además, teniendo en cuenta el creciente reconocimiento de la función de los CEIs después de la aprobación, posiblemente deberían verificar activamente y hacer cumplir los estándares de transparencia, en la medida de lo posible [34].

Reconocemos las dificultades para lograrlo. Incluso en Europa, donde la transparencia enfrenta menos barreras regulatorias, los CEIs carecen de procedimientos adecuados para verificar la publicación de resultados o minimizar la publicación selectiva [35]. En las Américas, las reglas sobre transparencia en la investigación de los diferentes países también se reflejan en los diferentes regímenes de gobernanza del CEI. Algunos países tienen una estructura administrativa centralizada y coherente con reglas uniformes para los CEIs, lo que puede facilitar el cumplimiento de las normas de transparencia. Por ejemplo, en Brasil, todas los CEIs institucionales son responsables de revisar los ensayos realizados en su centro. Sin embargo, la CONEP revisa las decisiones de los CEIs y puede solicitar cambios. También autoriza, registra y supervisa los CEIs institucionales. Si bien la estructura de Brasil establece un sistema de rendición pública de cuentas y una revisión coherente por los CEIs, la CONEP no cuenta con fondos suficientes [9].

En otras jurisdicciones, los CEIs que revisan ensayos patrocinados por la industria siguen una estructura más orientada al mercado. En países como Canadá (en algunas provincias importantes), en EE UU y Argentina (excepto en la Provincia y en la Ciudad de Buenos Aires) [36], los CEIs comerciales revisan la mayoría de los ensayos patrocinados por la industria. Estos mantienen una relación directa cliente-proveedor con la industria patrocinadora y compiten por su negocio [37]. Son partes interesadas en la industria de producción de conocimiento que apoya a las industrias farmacéuticas y de dispositivos médicos, y operan bajo las mismas normas del mercado comercial, incluyendo las normas de confidencialidad comercial [38].

La gobernanza de los CEIs que revisan la investigación patrocinada por la industria parece no ser adecuada para promover y exigir el registro de ensayos y el intercambio de datos. Otra barrera adicional que los intentos de promover una estructura de CEIs públicamente responsables puede tener que enfrentar son los asuntos jurisdiccionales. Este es el caso, por ejemplo, en Argentina y Canadá. En cada provincia argentina, los CEIs institucionales y comerciales están coordinados por CEI centrales. La Resolución 1002/2016 creó el Comité Consultivo Nacional sobre Ética de la Investigación, que colabora con los CEIs provinciales y promueve la coordinación. Su mandato incluye el registro de CEIs que operan en instituciones nacionales o agencias descentralizadas del Ministerio de Salud; sin embargo, no cubre los CEIs privados. Un reciente estudio de caso argentino sobre ensayos patrocinados por la industria documenta el fracaso del gobierno y de un CEI comercial para hacer cumplir las reglas básicas de transparencia [39].

En Canadá tampoco existe una regulación federal ni un control federal de los CEIs [40]. Las provincias más pobladas que tienen más ensayos clínicos con medicamentos, Ontario y Quebec, dependen en gran medida de CEIs comerciales privados para revisar los ensayos clínicos con medicamentos. Solo una provincia, Terranova (Newfoundland) y Labrador, promulgaron una legislación que obliga explícitamente a una Autoridad Central de Ética de Investigación en Salud a organizar la revisión de todas las investigaciones en la provincia por un CEI central [41].

### Conclusión

Los países de las Américas han dado pasos importantes en la implementación de estándares de transparencia. Algunos han logrado avances significativos en la implementación del registro obligatorio de ensayos clínicos y un nivel de transparencia. No obstante, algunos países líderes aún no logran imponer su inscripción en un registro de acceso público. Si bien se han emprendido iniciativas de intercambio de datos en varios países, la transparencia de los datos de los ensayos clínicos con medicamentos se ha visto obstaculizada por su caracterización como información comercial confidencial. Sin embargo, la mayoría de las jurisdicciones reconocen la sólida base ética para la transparencia de los datos, a menudo con una referencia explícita a las directrices internacionales de ética en la investigación. Esto también se refleja en los enfoques de derechos humanos y bienes públicos para el intercambio de datos [38]. Si los países de la región simplificaran las regulaciones que gobiernan los datos de los ensayos clínicos que se superponen, y siguieran el ejemplo de la EMA y crearan la presunción de que los datos deberían ser de acceso público, darían un paso importante hacia la implementación de la transparencia integral de los datos.

Para implementar una transparencia coherente de los datos de salud en las Américas, los países deben hacer malabares con las diferentes regulaciones, directrices y herramientas de gobierno y tener éxito. Esto significa diferentes agencias reguladoras y agencias de financiamiento que coordinen las normas de transparencia aplicables en cada nivel nacional. El desarrollo ulterior de sistemas de CEIs, directamente responsable al estado, deben ser partes para promover de promover una transparencia real que respondan al estado la población, sean directamente

responsables ante el estado, debe ser parte de la promoción de una transparencia significativa.

### Acknowledgments

Agradecemos a Luis Salicrup, a Luis Gabriel Cuervo, a los editores de The BMJ, y a los revisores por sus comentarios sobre el artículo, y a Suzanne Stephens por su edición. Reconocemos el apoyo financiero del Programa de Contribuciones de la Oficina del Comisionado de Privacidad de Canadá, para un proyecto sobre Acceso a Datos de Ensayos Clínicos con Medicamentos y Privacidad.

### Notas al pie de página

- Colaboradores y fuentes: Ambos autores declaran que hicieron contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo; a la adquisición, análisis o interpretación de datos para el trabajo; y a la redacción del artículo y su revisión crítica. Ambos aprueban la versión final y aceptan ser responsables de su contenido y de garantizar que cualquier pregunta relacionada con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo se investigue y resuelva adecuadamente.
- Conflictos de interés: hemos leído y comprendido la política de BMJ sobre la declaración de conflictos de interés y no tenemos intereses relevantes que declarar.
- Procedencia y revisión por pares: solicitado; revisión externa por pares.
- Este artículo es parte de una serie propuesta por la OPS y solicitada por el BMJ, quien revisó, editó y tomó la decisión de publicar el artículo sin la participación de la OPS (Nota de Salud y Fármacos: Si bien dos de las personas a las que agradecen los autores Luis Salicrup, Luis Gabriel Cuervo son o han sido empleados de la OPS). Las tarifas de acceso abierto para la serie han sido financiadas por la OPS.

### Referencias

1. Pan American Health Organization/World Health Organization. Policy on research for health: document 49/10 of the 49th directing council. 61st session of the regional, committee of WHO for the Americas. 2009. [www.paho.org/hq/images/stories/KBR/Research/research%20olicy%20on%20research%20for%20health%20english.pdf](http://www.paho.org/hq/images/stories/KBR/Research/research%20olicy%20on%20research%20for%20health%20english.pdf).
2. Krleža-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30:87-96.pmid:22159656
3. Rodríguez-Feria P, Cuervo LG. Progress in trial registration in Latin America and the Caribbean, 2007-2013. *Rev Panam Salud Publica* 2017;41:e31.
4. WHO. *Pharmaceutical sector country profiles data and reports. Region of the Americas*. AMRO/PAHO, 2010. Web [www.who.int/medicines/areas/coordination/coordination\\_assessment/en/index1.html](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/coordination_assessment/en/index1.html).
5. Registro Peruano de Ensayos Clínicos. El REPEC ahora es un registro primario de la OMS. 21 Febrero 2017. [www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/86-slide-show/270-el-repec-ahora-es-un-registro-primario-de-la-oms](http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/86-slide-show/270-el-repec-ahora-es-un-registro-primario-de-la-oms).
6. White L, Ortiz Z, Cuervo LG, Reveiz L. Clinical trial regulation in Argentina: overview and analysis of regulatory framework, use of existing tools, and researchers' perspectives to identify potential barriers. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30:445-52.
7. European Medicines Agency. External guidance on the implementation of the European Medicines Agency Policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. 12 April 2017. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001799.jsp&mid=WC0b01ac0580b2f6ba](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001799.jsp&mid=WC0b01ac0580b2f6ba).
8. US Food and Drug Administration. FDA 801 requirements. 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>.

9. Freitas CBD, Hossne WS, Dutra S. Progress and challenges of clinical research with new medications in Brazil. In: Homedes N, Ugalde A, eds. *Clinical trials in Latin America: where ethics and business clash*. Springer. 2014:151-71
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas e respostas RDC 9/2015: resolução RDC No 9 art.2-3 (2015). 2015. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Perguntas+e+respostas+sobre+a+RDC+09+de+2015/b14fa962-c1e9-41f5-9524-a290c5b4e98e>.
11. Organização Pan-americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Relatório de gestão dos termos de cooperação 2015 [Cooperation Terms Management Report 2015]. 2015. [www.paho.org/bra/images/relatorio\\_gestao\\_2\\_sem\\_2015\\_o16.pdf?ua=1](http://www.paho.org/bra/images/relatorio_gestao_2_sem_2015_o16.pdf?ua=1).
12. Silva LR, Laguardia J, Bastos Alves MRA, et al. ReBEC em números: reflexos da política mandatária em pesquisa clínica na trajetória do Registro Brasileiro de Ensaio Clínico. *Cadernos BAD* 2014;2 jul-dez:107 <https://www.bad.pt/publicacoes/index.php/cadernos/article/view/1187>.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Sobre a Lei de Acesso a Informação. 2011. <http://portal.anvisa.gov.br/sobre-a-lei-de-acesso-a-informacao>.
14. Ferreira da Silva C, Ventura M, Castro C. . Bioethical perspective of justice in clinical trials. *Rev Bioet*2016;24:292-303.
15. Freitas CG, Pesavento TFC, Pedrosa MR, et al. Practical and Conceptual issues of Clinical Trial Registration for Brazilian Researchers. *Sao Paulo Med J*2016;134:28-33.
16. Resolución 1480/2011, Apruébase la guía para investigaciones con seres humanos. *Objetivos. Bs.As.*, 13/9/2011. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/187206/norma.htm>
17. Argentina Ministry of Health. ReNIS: Registro Nacional de Investigaciones en Salud. [www.argentina.gob.ar/salud/registroinvestigaciones](http://www.argentina.gob.ar/salud/registroinvestigaciones).
18. Estudios Clínicos. [www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/ensayos\\_clinicos/Consulta\\_EC.asp#](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/Consulta_EC.asp#).
19. Ministerio de Justicia y de Derechos Humanos de la Presidencia. Argentina, InfoLEG: Información Legislativa. Ley 27275: Derecho de Acceso a la Información Pública, 29 Septiembre 2016. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/265000-269999/265949/norma.htm>.
20. Ministerio de Justicia y de Derechos Humanos de la Presidencia. Argentina, InfoLEG: Información Legislativa. Ley 25.326: Protección de Datos Personales. 30 Oct 2000. Buenos Aires: InfoLEG; 2016. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/texact.htm>
21. Outomuro D, Mirabile LM. . Confidencialidad y Privacidad en la medicina y en la investigación científica: desde la bioética a la ley. *Rev Bioet*2015;23:238-43. [www.scielo.br/pdf/bioet/v23n2/1983-8034-bioet-23-2-0238.pdf](http://www.scielo.br/pdf/bioet/v23n2/1983-8034-bioet-23-2-0238.pdf) doi:10.1590/1983-80422015232062.
22. Ministerio de Justicia y de Derechos Humanos de la Presidencia. Argentina, InfoLEG: Información Legislativa. Ley de confidencialidad sobre información y productos que estén legítimamente bajo control de una persona y se divulgue indebidamente de manera contraria a los usos comerciales honestos: Ley 24-766, 20 dic 1996. Buenos Aires: InfoLEG; 1996. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/40000-44999/41094/norma.htm>
23. Pan American Health Organization/World Health Organization. Advisory committee on health research: a review of its contributions to health and research for health in the Americas 2009-2015. 2016. [www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=36641&Itemid=270](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=36641&Itemid=270).
24. Lemmens T, Gibson S. . Decreasing the data deficit: improving post-market surveillance in pharmaceutical regulation. *McGill Law J*2014;59:943-88doi:10.7202/1026134ar .
25. Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. Tri-council policy statement: ethical conduct for research involving humans. 9 Dec 2014. [www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS\\_2\\_FINAL\\_Web.pdf](http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2-2014/TCPS_2_FINAL_Web.pdf).
26. Canadian Institutes of Health Research. Section 2: grants and awards management—CIHR’s grants and awards guide. 2013. [www.cihr-irsc.gc.ca/e/22631.html#2-A20](http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/22631.html#2-A20).
27. Health Canada. Notice: ICH guideline E6: good clinical practice: consolidated guideline. 2004. [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e6-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e6-eng.pdf).
28. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science, and Technology. Canada’s clinical trial infrastructure: a prescription for improved access to new medicines. 2012. [www.aihealthsolutions.ca/media/Senate-report.pdf](http://www.aihealthsolutions.ca/media/Senate-report.pdf).
29. Herder M. The opacity of Bill C-17’s transparency amendments. *Impact Ethics Blog* 23 June 2014. <https://impactethics.ca/2014/06/23/the-opacity-of-bill-c-17s-transparency-amendments>.
30. Herder M, Lemmens T, Lexchin J, et al. Pharmaceutical transparency in Canada: tired of talk. *BMJ Blog* 6 June 2016. <http://blogs.bmj.com/bmj/2016/06/06/pharmaceutical-transparency-in-canada-tired-of-talk>.
31. Government of Canada, Department of Health. Regulations amending the Food and Drug Regulations (public release of clinical information). 9 December 2017. <http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-12-09/html/reg3-eng.html>.
32. World Medical Association. WMA declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. [www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects](http://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects).
33. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. 2016. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
34. Kolstoe SE, Shanahan DR, Wisely J. Should research ethics committees police reporting bias? *BMJ* 2017;356:j1501.doi:10.1136/bmj.j1501 pmid:28348019
35. Strehl D, Littmann J. The contribution and attitudes of research ethics committees to complete registration and non-selective reporting of clinical trials: a European survey. *Res Ethics Rev*2016;12:123-36doi:10.1177/1747016115626497 .
36. Sabio MF, Bortz JE. . [Structure and functioning of research ethics committees in the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires]. *Salud Colect*2015;11:247-60. <http://www.scielosp.org/pdf/scol/v11n2/v11n2a08.pdf>. doi:10.18294/sc.2015.687 pmid:26172100
37. Lemmens T, Freedman B. . Ethics review for sale? Conflict of interest and commercial research review boards. *Milbank Q*2000;78:547-84, iii-iv. doi:10.1111/1468-0009.00185 pmid:11191449
38. Lemmens T. Pharmaceutical knowledge governance: a human rights perspective. *J Law Med Ethics*2013;41:163-84.doi:10.1111/jlme.12012 pmid:23581664
39. Homedes N, Ugalde A. The evaluation of complex clinical trial protocols: resources available to research ethics committees and the use of clinical trial registries—a case study. *J Med Ethics* 2015;41:464-9. doi:10.1136/medethics-2013-101381 pmid:25341735
40. Lemmens T. Federal regulation of REB review of clinical trials: a modest but easy step towards an accountable REB review structure in Canada. *Health Law Rev*2005;13:39-50.pmid:16459413
41. Newfoundland and Labrador: health research ethics authority act. <http://assembly.nl.ca/Legislation/sr/statutes/h01-2.htm>

**Cambios al etiquetado y costos de los ensayos clínicos realizados en virtud de la Extensión de Exclusividad Pediátrica de la FDA: 2007 a 2012** (*Labeling changes and costs for clinical trials performed under the US Food and Drug Administration Pediatric Exclusivity Extension, 2007 to 2012*)

Sinha MS, Najafzadeh M, Rajasingh EK et al

*JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1458-1466. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3933

Traducido por Salud y Fármacos

**Pregunta.** ¿Cuáles han sido los beneficios del programa de la FDA de exclusividad pediátrica, en términos de información nueva de seguridad y eficacia de los medicamentos para poblaciones pediátricas, y cuáles han sido los costos para los ciudadanos de extender la exclusividad del mercado seis meses?

**Hallazgos.** En este estudio de 54 medicamentos que se beneficiaron de la exclusividad pediátrica, en virtud de la Ley de los Mejores Productos Farmacéuticos para Niños, desde el 27 de septiembre de 2007 al 31 de diciembre de 2012, 31 (57%) demostraron seguridad y eficacia en niños. La exclusividad pediátrica proporcionó a los fabricantes de productos farmacéuticos un rendimiento neto medio de US\$176.0 millones y la tasa mediana entre el rendimiento neto y el costo de inversión fue de 680%.

**Significado.** El programa de exclusividad pediátrica añade conocimiento importante sobre los usos pediátricos de los productos farmacéuticos, pero a un alto costo; otros acercamientos a la investigación pediátrica, como la financiación directa de dichos estudios, podrían ser más eficientes desde el punto de vista económico.

#### Resumen

**Importancia.** Los productores de medicamentos pueden recibir seis meses adicionales de exclusividad en el mercado cuando realizan ensayos clínicos pediátricos con medicamentos de marca de uso frecuente en adultos. El Congreso creó este incentivo en 1997 porque estos medicamentos se utilizaban en niños fuera de etiqueta, sin que se hubieran hecho ensayos clínicos en esa población.

**Objetivo.** Revisar las actualizaciones al etiquetado/ficha técnica de los medicamentos y el costo para los consumidores de extender su exclusividad en el mercado a través del programa de exclusividad pediátrica.

**Diseño.** Utilizando los registros del gobierno, identificamos 54 medicamentos que obtuvieron el incentivo de exclusividad pediátrica entre 2007 y 2012. Evaluamos los cambios que se

hicieron en el etiquetado/ficha técnica como resultado de estos estudios pediátricos. Luego, extrajimos detalles sobre los ensayos de las revisiones clínicas y utilizamos las estimaciones de la industria del costo por paciente de los ensayos, para estimar su costo de inversión en los mismos (utilizando un costo de capital del 10%). Para calcular el rendimiento neto y el costo para los consumidores durante el período de exclusividad de seis meses, utilizamos la información disponible para calcular los ingresos adicionales para los 48 medicamentos.

**Resultados principales y medidas.** Evaluamos, para cada medicamento, los cambios en el etiquetado/ficha técnica y calculamos los costos asociados con los ensayos pediátricos en virtud de la Ley de los Mejores Medicamentos para Niños (Best Pharmaceuticals for Children Act), y el costo para los consumidores de los seis meses de extensión de la exclusividad en el mercado de esos productos.

**Resultados.** Los 141 ensayos en nuestra muestra incluyeron a 20.240 niños (rango intercuartil [RIC], 2-3 ensayos y 127-556 pacientes por fármaco). Estos ensayos resultaron en la ampliación de 29 indicaciones y en tres indicaciones nuevas, y en nueva información de seguridad para 16 medicamentos. El costo medio de la inversión en los ensayos fue de US\$36,4 millones (RIC, US\$16,6 a US\$100,6 millones). Entre los 48 medicamentos con información financiera disponible, el rendimiento neto promedio fue de US\$176,0 millones (RIC, US\$47,0 millones a US\$404,1 millones), con una relación mediana de retorno neto del costo de la inversión de 680% (RIC, 80% a 1.270%).

**Conclusiones y relevancia.** Los ensayos clínicos realizados bajo el programa de exclusividad pediátrica de la FDA han proporcionado información importante sobre la efectividad y la seguridad de los medicamentos que se utilizan en pediatría. Los costos para los consumidores han sido altos, superando los costos estimados de inversión para llevar a cabo los ensayos. Como alternativa, los responsables políticos deberían considerar la financiación directa de dichos estudios.

**Evaluación de la adherencia del paciente a la medicación, precisión de las historias clínicas y concentraciones sanguíneas de medicamentos recetados y de venta libre** (*Assessment of patient medication adherence, medical record accuracy, and medication blood concentrations for prescription and over-the-counter medications*)

Sutherland JJ et al.

*JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184196. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4196

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2712181>

Traducido por Salud y Fármacos

**Puntos clave**

**Pregunta** ¿Cuál es el nivel de coincidencia entre los medicamentos recetados que aparecen en la historia clínica electrónica y las concentraciones de medicamentos medidas empíricamente para 263 medicamentos que se recetan con frecuencia?

**Resultados.** En este estudio transversal de 1346 pacientes que recibían servicios de salud en tres sistemas de atención médica diferentes, se detectaron entre el 78% y el 100% de los medicamentos que les habían sido prescritos, según la lista de medicación en la historia clínica electrónica. Además, se detectaron medicamentos que no estaban incluidos en las listas de medicamentos que aparecían en la historia clínica electrónica y se asociaron con más frecuencia a alertas de posibles reacciones adversas a medicamentos.

**Significado.** Las listas de medicamentos que aparecen en las historias clínicas electrónicas a menudo son inexactas; un método que permita hacer el monitoreo integral de medicamentos promete mejorar la adherencia, conciliar las historias médicas y abordar los problemas de seguridad y efectividad asociados con la elección de medicamentos para pacientes a los que se recetan múltiples medicamentos.

**Resumen**

**Importancia.** Los registros inexactos de medicamentos y la falta de adherencia al tratamiento impiden tener un conocimiento completo de las terapias que utilizan los pacientes.

**Objetivo.** Estudiar la precisión de las historias clínicas y la adherencia del paciente mediante la medición de las concentraciones de medicamentos en la sangre.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio transversal validó un análisis de espectrometría de masas con cromatografía líquida basada en suero para cuantificar simultáneamente la presencia de 263 medicamentos utilizados para afecciones agudas y crónicas. El panel del ensayo se aplicó a tres cohortes de pacientes: (1) se enviaron 1000 muestras de suero residual que se habían utilizado para análisis clínicos de rutina y que fueron seleccionadas al azar entre el 8 de abril y el 6 de octubre de 2015 (cohorte residual), (2) 50 pacientes inscritos prospectivamente en una clínica de gastroenterología entre el 1 de marzo y marzo 15, 2016, a los que se prescribieron más de 5 medicamentos (cohorte de atención de gastroenterología) y (3) una cohorte de conveniencia de 296 pacientes con hipertensión que acudieron a un consultorio de emergencias (cohorte de atención de CE) entre el 1 de julio de 2012 y el 25 de abril de 2013. El análisis integrado de los datos

de las cohortes se realizó entre el 22 de agosto al 29 de noviembre de 2017.

**Principales resultados y medidas.** Concentraciones de medicación en suero, listas de medicamentos en las historias clínicas electrónicas e interacciones previstas de medicamentos.

**Resultados.** Del total de 1.346 muestras, 1000 provinieron de la cohorte residual (640 mujeres y 360 hombres; mediana de edad, 60 años [rango intercuartil (RIC), 44-71 años]), 50 de la cohorte de atención de gastroenterología (30 mujeres y 20 hombres; edad media, 66 años [RIC, 62-70 años]), y 296 de la cohorte del consultorio de urgencias (160 mujeres y 136 hombres; edad media, 59 años [RIC, 52-66 años]). La adherencia media a la medicación, definida como el subconjunto de medicamentos detectados en las muestras y que figuraba en la historia de prescripción, fue de 83% (RIC, 50% -100%) en la cohorte residual, 100% (RIC, 84% -100%) en la cohorte de atención de gastroenterología, y 78% (RIC, 57% -100%) en la cohorte de atención en CE.

Los pacientes que seguían las indicaciones de administración de un medicamento tenían más probabilidades de adherirse a otros medicamentos. Entre los pacientes a los que prescribieron tres medicamentos o más, no hubo asociaciones significativas entre la adherencia a la medicación y el sexo o el número de medicamentos prescritos, y hubo una asociación modesta entre la adherencia y la edad. Al comparar los medicamentos detectados frente a los prescritos, detectamos una mediana de 0 (RIC, 0-2) medicamentos por paciente que no figuraban en la historia clínica de la cohorte residual, 1 (RIC, 0-2) medicamento por paciente que no figuraba en la historia clínica electrónica de la cohorte de atención de gastroenterología, y 1 (RIC, 0-2) medicamento por paciente que no figuraba en la historia clínica electrónica de la cohorte de atención en CE. Un total de 435 pacientes (43,5%) en la cohorte residual no mostró discrepancias entre las historias clínicas electrónicas y las listas de medicamentos detectados, 22 pacientes (44%) en la cohorte de atención de gastroenterología no tuvieron discrepancias entre la historia electrónica y los medicamentos detectados y 41 pacientes (13,9%) en la cohorte de atención en DE no tuvieron discrepancias entre la historia electrónica y las listas de medicamentos detectados. La mitad de las alertas de reacciones adversas a medicamentos eran entre los medicamentos detectados que se obtuvieron sin receta.

**Conclusiones y relevancia.** El monitoreo completo de la medicación promete mejorar la adherencia, la precisión de las historias clínicas y la seguridad para los pacientes polimedicados.

## Globalización y Ensayos Clínicos

### Los desafíos únicos a la transparencia de los ensayos clínicos globales. (*The unique challenges of global clinical trial transparency*)

Thomas Wicks

Medcitynews, 26 de noviembre de 2018

<https://medcitynews.com/2018/11/the-unique-challenges-of-global-clinical-trial-transparency/>

Traducido por Salud y Fármacos

La implementación de las regulaciones de datos y de un comité de supervisión de su cumplimiento podrían tener un gran impacto y alentar a muchos patrocinadores de ensayos a ser más transparentes con sus ensayos.

Durante la última década, los ensayos clínicos se han expandido a nivel global de forma significativa. Según Clinical trials.gov, casi la mitad (47%) de los ensayos se realizan completamente fuera de EE UU. Si bien estos ensayos clínicos globales permiten que la investigación sea más rápida y más amplia, existen desafíos inherentes a la realización de un ensayo clínico en múltiples países, incluyendo las barreras de idioma y las limitaciones al reclutamiento. Lo más importante es que la industria finalmente reconoce que existen limitaciones en la transparencia global.

### La divulgación global agrega complejidades

Al ejecutar un ensayo en un solo país, el patrocinador solo tiene que respetar las normas de divulgación de ese país. El problema de la divulgación global surge cuando un patrocinador tiene estudios en varios países, por ejemplo, en EE UU, varios países europeos y China. El patrocinador, para publicar datos y cumplir con las normas, tiene que lidiar individualmente con el registro de cada país. Esto puede representar una carga para el patrocinador, porque cada registro requiere conjuntos de datos ligeramente diferentes y en momentos ligeramente distintos del transcurso del estudio.

Además, la forma en que se capturan y reportan los datos no está estandarizada. Los patrocinadores, cuando realizan múltiples ensayos a nivel internacional, se apoyan en colaboradores locales para tener ayuda sobre el terreno en cada país. El desafío es que, si bien cada equipo colaborador puede cumplir muy bien los requisitos locales individuales, los datos que divulguen podrían no estar bien alineados con los datos disponibles públicamente en otros países. Esto puede agregar complejidades innecesarias al patrocinador que realiza el mismo ensayo en múltiples regiones.

### Para superar la brecha en la transparencia global

Para garantizar que la transparencia sea coherente a nivel mundial, la industria necesita esfuerzos de gestión central y central. Debe haber un lugar central donde los patrocinadores de los ensayos y sus colaboradores locales den seguimiento a lo que se divulga, cuándo se divulga y dónde se divulga, para que los patrocinadores puedan tener una idea general de cómo avanza el ensayo. Hoy en día, la mayoría de los patrocinadores mantienen estructuras de divulgación diferentes. Muchos piensan: "Nuestro representante local es responsable de la divulgación, por lo que a nivel local no tengo que preocuparme por eso", pero este enfoque no es sostenible. Si los defensores de la transparencia, y la industria en general, examinaran detenidamente la divulgación

global, sería mucho más fácil identificar las discrepancias entre los requisitos de información de cada país individual y comenzar a alinearlos.

La gestión global de la divulgación de ensayos clínicos es muy necesaria. Para lograrla, considere establecer un comité directivo de transparencia. Este comité puede supervisar la armonización de las operaciones, los asuntos regulatorios y la publicación de los datos de los ensayos. Dicho comité, en cualquier momento dado, proporcionaría una perspectiva y comprensión objetiva de cómo superar los silos y administrar y rastrear la divulgación de los datos de los ensayos a toda la organización.

Se han logrado grandes avances en nombre de la transparencia de los ensayos clínicos, pero aún queda mucho por hacer. La implementación de las regulaciones de datos y el establecimiento de un comité de supervisión de su cumplimiento pueden tener un gran impacto y alentar a muchos patrocinadores de ensayos a ser más transparentes con los mismos.

### Colombia. "Cómo convertir a Colombia en un centro mundial de Investigación Clínica"

Orlando Sarmiento, director científico de Afidro

Afidro, 25 de octubre de 2018.

<http://www.afidro.org/innovacion/%E2%80%9Cc%C3%B3mo-convertir-colombia-en-un-centro-mundial-de-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica%E2%80%9D-334>

Durante los días 17 a 19 de octubre, en el Centro de Convenciones de Cartagena de Indias, la ANDI desarrolló en forma exitosa su 25° Foro Farmacéutico. Durante el mismo y gracias a la iniciativa e invitación de Ana María Vesga – presidenta de la Cámara Farmacéutica, se desarrolló durante una hora el viernes, un panel para evaluar la importancia de que Colombia, como país, se constituya en un centro atractivo para el mundo, en estos temas de investigación clínica patrocinada. La conclusión más importante de este segmento fue el compromiso del director del Invima, Julio César Aldana, con el tema hasta el punto de plantear la necesidad de crear una política de estudios clínicos con estándares éticos.

Además de Aldana, también estuvieron en el panel el Paciente David Vela, quien actualmente participa en un estudio clínico, el Dr. Luis Celis – Biólogo, Bioeticista y miembro de diferentes comités de ética en investigación, el Dr. Carlos Augusto Pérez Niño – Médico Ginecólogo e Investigador Principal en cerca de 30 estudios clínicos y, finalmente, el Dr. Humberto Reynales – Fundador y Director Ejecutivo de CAIMED, uno de los centros de investigación clínica más exitosos en el país y actualmente con operaciones de carácter internacional.

El planteamiento inicial del foro lo hace Orlando Sarmiento, mostrando como alrededor de la investigación clínica patrocinada en Colombia existe toda una gama de conceptos desde los que pudiesen interpretarse como negativos en el sentido de pensar que se usa el país o las personas para extraer conocimiento y simplemente llevarse sin un retorno positivo, desde los que piensan que la población Colombiana no puede ser tomada como "conejillos de indias", desde los que opinan que no

existe la necesidad de “inventar la rueda”, ya que los estudios hechos y publicados en otros países son suficientes para sustentar las nuevas tecnologías, hasta el otro extremo del espectro, en donde quienes están a su favor señalan a la investigación clínica como un factor fundamental de crecimiento-país, un punto fundamental para atraer inversión extranjera, un generador exitoso y consistente de empresa y empleos directos e indirectos, un propulsor magnífico de ciencia, tecnología y talento humano altamente calificado y por sobre todo, una oportunidad de vida y salud para los pacientes y un alivio para la carga del sistema.

Una vez realizada esta introducción, la pregunta general planteada para todos los panelistas fue dirigida a conocer si realmente para ellos, desde sus diferentes actividades y en representación justamente de sus campos de interés, se considera necesario el tener investigación clínica en Colombia, impulsarla y fortalecerla. La respuesta unánime y sin ninguna excepción para los 5 participantes fue SI; Sí es muy importante y prioritario el desarrollar investigación clínica en Colombia y hacernos cada vez más fuertes científicamente, más reconocidos y ante todo más competitivos en tiempos y en procesos.

Teniendo ese consenso primario armonizado y siendo el mismo absolutamente clave para el desarrollo del panel y para construir posteriormente planes estratégicos, fueron dirigidas preguntas específicas y acordes a la función de cada uno de los integrantes del panel, en búsqueda de oportunidades, de sus análisis y respuestas extraigo algunos tópicos bien importantes:

Para los pacientes es una opción excelente el poder participar en un estudio clínico, como una nueva oportunidad de vida y de salud. Se sienten bien tratados, respetados, valorados y seguros.

Como pacientes que han recibido estos beneficios y se han familiarizado con el proceso, les gustaría que muchos más se pudieran beneficiar de programas similares, pero obviamente su capacidad de difusión está limitada a solo el voz a voz.

Como consecuencia, a los pacientes les gustaría tener una página web o un sistema de información amplio y accesible, en donde se publiquen las diferentes patologías y los diferentes estudios clínicos disponibles en Colombia para esas enfermedades, de tal forma que puedan aplicar a los mismos.

Desde la autoridad de salud se reconoce que hay avances en algunos temas como ha sido la evaluación de los protocolos por un grupo diferente a la Comisión Revisora, el trabajo conjunto de los equipos con los interesados, la actualización de guías y la reducción de algunos tiempos, sin embargo, se acepta que se debe seguir trabajando en forma conjunta para optimizar aún más los tiempos directos e indirectos de aprobación, mirar la posibilidad de desarrollar en paralelo procesos tales como evaluación científica y ética y unificar los criterios de los diferentes evaluadores para no estar profiriendo innumerables requerimientos y con criterios disímiles.

Bajo este escenario el Dr. Aldana se compromete a impulsar al interior del INVIMA el tema de investigación, fortalecer los grupos de trabajo internos y externos respectivos para implementar soluciones inmediatas y sobre todo a trabajar por establecer una Política Pública de Investigación.

En cuanto a los comités de ética en investigación, se solicitó a INVIMA credibilidad hacia ellos, dada su previa certificación. Se señaló la importancia de reducir un doble trámite de aprobación en primer lugar por los comités independientes y luego al interior del INVIMA. Este será un tema para considerar en mesas de trabajo.

Se señaló por parte de los Drs. Celis y Pérez la necesidad y la importancia de educar y formalmente generar nuevos investigadores clínicos en el país. Se debe entonces realizar contactos para el desarrollo de programas conjuntos a nivel de universidades, ASCOFAME, Colciencias, entre otros.

Los centros deben ser vistos y gerenciados como una empresa, para que sean plenamente exitosos, por ende, se hace fundamental el fortalecer los centros de investigación clínica con un adecuado y creciente número de protocolos, esto es lo que en verdad permite un flujo sostenido de recursos que a la vez permite la operación de los mismo disímiles.

Quedan entonces ahora importantes tareas para su desarrollo inmediato y algunas, a un mediano plazo. La ANDI y AFIDRO estaremos desde ya dando continuidad a estas tareas que se han planteado, porque estamos convencidos que Colombia se debe constituir en un Centro de referencia internacional para estudios clínicos.

### **China no está lista para hacer ensayos clínicos para la industria farmacéutica** (*China isn't yet ready to conduct clinical trials for the pharma industry*)

Anne Poli

Statnews, 3 de agosto de 2018

<https://www.statnews.com/2018/08/03/china-clinical-trials-infrastructure-transparency/>

Traducido por Salud y Fármacos

Casi todos los sitios de investigación clínica en China son hospitales, y eso hace que se trate exactamente igual a los participantes en los ensayos clínicos que a los pacientes normales.

China, con su enorme población y siendo el segundo mercado farmacéutico más grande del mundo, debería estar preparada para convertirse en un líder mundial de ensayos clínicos para nuevos medicamentos y dispositivos. Pero no está del todo lista para eso.

Los problemas entorno a la protección de los participantes en los ensayos clínicos, la infraestructura inadecuada para los ensayos clínicos y la poca transparencia hacen que no se pueda confiar en China para realizar un ensayo clínico. Como profesional de investigación clínica con más de una década de experiencia en la industria global, he visto ensayos clínicos realizados en muchos países, pero aún no he trabajado con una compañía de EE UU que opte por realizar un ensayo clínico en China.

La protección de los sujetos humanos es una parte fundamental de los ensayos clínicos. Al decidir dónde realizarlos, las compañías de tecnología médica y farmacéutica deben seleccionar los países que cuentan con una protección adecuada. China, durante años, ha enfrentado problemas y desafíos con la



protección de los sujetos humanos. La histórica ausencia de infraestructura de investigación clínica en China ha causado problemas de adhesión a buenas prácticas clínicas, el estándar de oro internacional para mantener los estándares éticos y de calidad de los ensayos clínicos.

Como ejemplo, casi todos los sitios de investigación clínica en China son hospitales, ya que no hay prácticas privadas. Debido a eso, los participantes en los ensayos clínicos reciben el mismo tratamiento que los pacientes normales. Eso es un problema porque el personal del estudio, que son empleados regulares del hospital, no tiene experiencia en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, poniendo en riesgo la integridad del ensayo, y la protección del paciente.

Otra preocupación es la transparencia de la investigación clínica. Varios de los casos de falsificación o fraude en los datos clínicos que se han documentado en los últimos años han surgido de China. Eso llevó a la Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA) a lanzar una iniciativa en 2015 para inspeccionar más de 1.600 nuevas solicitudes de medicamentos que estaban pendientes de aprobación. Esta iniciativa descubrió que una gran cantidad de datos no eran auténticos, y la CFDA se vio obligada a retirar o rechazar alrededor del 90% de esas solicitudes. Desde entonces, el CFDA ha requerido que los solicitantes incluyan un informe de autoinspección para cada ensayo clínico. Eso debería ayudar a minimizar los datos fraudulentos y aumentar la transparencia.

A pesar de las nuevas leyes y regulaciones chinas, que apuntan a mejorar la implementación de los ensayos clínicos y proteger a los participantes en los ensayos, los problemas de calidad, supervisión y cumplimiento de estas protecciones persisten.

A primera vista, las protecciones actuales parecen estar en línea con las pautas de Buenas Prácticas Clínicas establecidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización. Pero el análisis más profundo revela grandes diferencias en la forma en que se cumplen algunas de estas regulaciones. Por ejemplo, las nuevas leyes generalmente no se aplican, y no hay pautas detalladas para garantizar el consentimiento informado, una parte esencial de la participación en ensayos clínicos.

China se unió recientemente como entidad reguladora a la Conferencia Internacional sobre Armonización. Según la FDA de EE UU, China se ha comprometido a "ir transformando gradualmente a sus autoridades reguladoras de medicamentos, su industria y sus instituciones de investigación para implementar las normas y directrices técnicas de la coalición internacional".

Las Buenas Prácticas Clínicas, aunque son útiles para estandarizar la supervisión ética de los ensayos clínicos, pueden ser objeto de interpretación. Al implementar estas directrices en países problemáticos como China, los patrocinadores de los ensayos deben hacer lo imposible para garantizar su cumplimiento y que se responsabilicen por mantener la conducta

ética durante los ensayos. Las regulaciones recientes han impuesto más niveles de supervisión, incluyendo la promesa de China de implementar las recomendaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización, pero aún tenemos que ver si esto tendrá algún efecto real en la calidad general de los ensayos clínicos que allí se realizan.

Parte del problema es que los investigadores de ensayos clínicos tienen mucho poder en la sociedad china, y se confía en ellos para interpretar las regulaciones. Los funcionarios de la CFDA, en lugar de actuar como supervisores, generalmente siguen la interpretación de los investigadores.

Sobre el papel, las protecciones de los participantes en ensayos clínicos que China ha implementado son cada vez más adecuadas. Y su membresía en la Conferencia Internacional sobre Armonización y el compromiso de promulgar sus directrices de Buenas Prácticas Clínicas debería ayudar a mejorar la protección de los sujetos humanos que participan en investigación. Sin embargo, la implementación real de estas protecciones, leyes y regulaciones sigue siendo inadecuada.

Si una compañía farmacéutica de EE UU me preguntara hoy si debería realizar un ensayo clínico en China, diría que no. La forma en que respondería el año próximo, o al año siguiente, dependerá de si China logra mejorar la protección de los participantes en ensayos clínicos, mejorar la transparencia y establecer una clara delimitación de la infraestructura de investigación clínica.

China podría algún día convertirse en la meca de los ensayos clínicos globales. Pero tiene mucho trabajo por hacer antes de que eso suceda.

## **India y los ensayos clínicos**

*Salud y Fármacos*, 26 de enero de 2019

Según el artículo de Melissa Fassbender *India poised to become 'one of the largest clinical trial hubs,' says CRO*, publicado en *Outsourcing* el 13 de agosto de 2018, <https://www.outsourcing-pharma.com/article/2018/08/13/india-poised-to-become-one-of-the-largest-clinical-trial-hubs-says-cro> los cambios regulatorios han impulsado la investigación clínica en India y se espera que el mercado crezca con una tasa compuesta de crecimiento anual de 12%.

La realización de ensayos clínicos en ese país se frenó tras recibir informes de muertes y eventos adversos, pero está volviendo a la normalidad. El ministerio de salud revisó la normativa, y la agencia reguladora india (Central Drug Standard Control Organization) ha estado mejorando los plazos y tasas de aprobación de los ensayos clínicos. Mientras en 2016 tardaba 6-7 meses en aprobar un ensayo clínico, en 2017-18 lo ha hecho en 4 meses. Al parecer también ha mejorado la transparencia en los incentivos para los médicos y los gestores.

## Ensayos Clínicos y Ética

### La mujer embarazada y las vacunas contra las epidemias emergentes y amenazantes (*Pregnant women and vaccines against emerging epidemic threats*)

The PREVENT Working Group, 2018

<http://vax.pregnancyethics.org/prevent-guidance/>

Traducido por Salud y Fármacos

Esta Guía proporciona un plan para la inclusión éticamente responsable, socialmente justa y respetuosa de los intereses de las mujeres embarazadas en el desarrollo de vacunas contra patógenos emergentes. Esta guía la ha escrito el grupo de trabajo Ética en Investigación de Vacunas, Epidemias y Nuevas Tecnologías en el Embarazo (PREVENT), un equipo internacional multidisciplinario de 17 expertos especializados en bioética, inmunización materna, medicina materno-fetal, obstetricia, pediatría, filosofía, salud pública, e investigación y política de vacunas, y ha consultado con una variedad de expertos externos y otras partes interesadas.

La Guía comienza estableciendo una visión aspiracional y justifica su importancia moral. Luego especificamos 22 recomendaciones concretas, organizadas en torno a tres áreas clave: preparación de la salud pública, I + D y administración de vacunas.

Las recomendaciones están dirigidas a una variedad de actores, incluyendo los responsables de la formulación de políticas a nivel global y nacional, las autoridades reguladoras regionales y nacionales, los financiadores y patrocinadores, los fabricantes de vacunas, las instituciones de investigación, las redes de investigadores que hacen ensayos clínicos y los grupos de investigación, los investigadores individuales, los organismos de supervisión, los comités de revisión ética, el asesoramiento comunitario y las organizaciones de la sociedad civil.

La guía está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado.

### Bayer detiene los ensayos de medicamentos con vilaprisan debido a información de toxicología (*Bayer halts vilaprisan drug trials due to toxicology data*)

Reuter, 5 de diciembre de 2018

<https://www.reuters.com/article/us-bayer-vilaprisan/bayer-halts-vilaprisan-drug-trials-due-to-toxicology-data-idUSKBN10418N>

Traducido por Salud y Fármacos

Bayer ha detenido los ensayos que testaban su producto experimental para el tratamiento de los fibromas uterinos vilaprisan, que se esperaba que generase ventas máximas anuales superiores a los €1.000 millones (US\$1.100 millones), citando el riesgo de efectos secundarios.

"En el caso de vilaprisan, hace apenas unos días interrumpimos el desarrollo clínico de nuestros ensayos en curso", dijo el jefe de desarrollo de medicamentos Joerg Moeller en Londres.

"Esto se debe a hallazgos de seguridad muy recientes en los estudios de toxicología a largo plazo ... Por lo tanto, como

medida de precaución, hemos decidido detener la inscripción en nuestro programa en curso y evaluar los datos", agregó.

Los datos de toxicología provinieron del seguimiento a largo plazo de los ensayos pre-clínicos en roedores, que se habían realizado en paralelo a los ensayos clínicos de etapa tardía en humanos, dijo un portavoz.

### FDA: Hennepin Healthcare ignoró las reglas de seguridad del paciente en los estudios de sedación (*FDA: Hennepin Healthcare flouted patient safety rules in sedation studies*)

Andy Mannix

Star Tribune, 29 de octubre de 2018

<http://www.startribune.com/fda-hennepin-healthcare-flouted-patient-safety-rules-in-sedation-studies/498891251/>

<http://www.startribune.com/fda-hennepin-healthcare-flouted-patient-safety-rules-in-sedation-studies/498891251/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según los informes de las inspecciones de la FDA, el comité de ética que aprueba la investigación que se hace en el hospital más grande de Minnesota para la población no asegurada o con seguro de salud insuficiente violó las reglas federales diseñadas para proteger a los pacientes cuando decidió acelerar los estudios con sedantes potentes, incluyendo la ketamina.

Entre 2014 y 2018, la Junta de Revisión Institucional (IRB) de Hennepin Healthcare aceleró la aprobación de al menos cuatro estudios que no requerían el consentimiento previo de los pacientes, a pesar de que incluían la posibilidad de inscribir a "sujetos vulnerables".

Esta designación se otorga a los pacientes que necesitan protecciones especiales porque no pueden defenderse por sí mismos y podrían ser fácilmente coaccionados a participar, como los niños, los presos o las personas con discapacidades físicas o mentales.

La FDA descubrió que la junta había aprobado los estudios a través de un proceso acelerado sin garantías evidentes de que protegerían los derechos y el bienestar de estos pacientes, y que carecía de políticas escritas para garantizar la existencia de dichas garantías.

Estos informes provocaron que el grupo de defensa del consumidor Public Citizen solicitara a la FDA y a la Oficina de Protección de Investigación en Humanos que impusieran sanciones a la investigación del hospital.

"Las reglas son claras, y está claro que estos estudios no cumplieron las reglas", dijo el bioeticista de la Universidad de Minnesota Carl Elliott, quien firmó la carta de Public Citizen.

Thomas Hayes, portavoz de Hennepin Healthcare, dijo que los informes de la FDA no son definitivos y que el hospital ha respondido formalmente a las inspecciones. Los investigadores detuvieron parte de su trabajo hace meses, después de que un informe de Star Tribune sobre la investigación sin consentimiento informado generara críticas al hospital por parte del público y de funcionarios electos.

Hayes dijo el lunes que Hennepin Healthcare no ordenó la suspensión de los estudios; dijo que los investigadores eligieron hacerlo a petición del liderazgo del hospital.

En junio, el Star Tribune informó sobre un estudio preliminar realizado por investigadores de derechos civiles de Minneapolis que cuestionaba si la policía de la ciudad estaba sobrepasando sus funciones al instar a los paramédicos a sedar a las personas con ketamina.

Los investigadores dijeron que ese comportamiento llevaba a cuestionar si la sedación era necesaria, "dado que el medicamento induce un efecto inmediato sobre la respiración y la función cardíaca", especialmente cuando la persona no parece representar ningún peligro ni para ellos mismos ni para otros.

Más tarde, los investigadores de Hennepin Healthcare incluyeron a los sedados con ketamina en un estudio con medicamentos que comparaba el sedante con uno similar llamado Versed. Los investigadores ofrecieron a los pacientes la posibilidad de optar por no participar en el estudio, pero no solicitaron su consentimiento antes de administrarles el medicamento.

En junio, el liderazgo de Hennepin Healthcare reconoció la necesidad de mayor transparencia y participación de la comunidad. También defendió la investigación, enfatizando que los sedantes salvan vidas, en situaciones de emergencia que involucran a personas muy agitadas. Dijeron que los paramédicos solo usaron el medicamento cuando era médicamente necesario, y subsecuentemente el hospital examinó los datos.

Al surgir las críticas al estudio, que el comisionado del condado de Hennepin Peter McLaughlin comparó con el infame experimento de Tuskegee, el hospital anunció el 25 de junio que interrumpiría el estudio de ketamina y todas las demás investigaciones que utilizaban una política de consentimiento similar, conocida como "renuncia al consentimiento", y pidió consejo al regulador estatal para hacer una revisión de los casos de uso de ketamina.

También consultaría con un experto nacional sobre los protocolos de investigación del hospital y estudiaría las prácticas de otros sistemas de atención médica. Estas revisiones están en curso, dijo Hayes.

Los hallazgos de los inspectores de la FDA parecen contradecir las declaraciones del Dr. William Heegaard, director médico de Hennepin Healthcare, quien dijo a los comisionados del Condado de Hennepin en junio que en sus estudios de sedación el hospital siguió todos los procedimientos estándar de investigación.

"No hay nada inusual, desde la perspectiva de investigación, que este pasando en Hennepin Healthcare", dijo Heegaard en la reunión del 26 de junio. "Estamos siguiendo todas las reglas y las regulaciones que rigen la investigación en todos los centros médicos académicos de EE UU".

Elliott, quien asistió a la reunión de junio, no estuvo de acuerdo. Cuando se hace una revisión acelerada, el IRB renuncia al proceso normal de discusión y promueve la aprobación rápidamente, una medida generalmente reservada para la investigación con poco o ningún riesgo, dijo.

En julio, Public Citizen criticó la investigación con ketamina del hospital y le pidió a la FDA que investigara. Dos semanas después, dos inspectores de la FDA visitaron el hospital, y en agosto hicieron ocho visitas.

Hayes dijo que la inspección de la FDA estaba programada como parte de un ciclo de aproximadamente cinco años. En una declaración, describió los hallazgos de la FDA como preliminares y dijo que el hospital los había abordado en su respuesta.

"Entendemos que nuestra misión incluye brindar atención médica de la mejor calidad y también realizar estudios que ayuden a mejorar continuamente la salud y el bienestar de nuestros pacientes", dijo Hayes en un comunicado. "Continuaremos colaborando con la comunidad para crear una mejor comprensión de las actividades de investigación propuestas, ya aprobadas, que benefician a todos".

La carta de Public Citizen a la FDA solicita a la agencia que suspenda la capacidad del IRB de Hennepin Healthcare para aprobar los estudios mientras los investigadores de Hennepin interrumpen los ensayos en humanos, reciben capacitación y aceptan informar a los pacientes inscritos en los estudios en cuestión.

"El IRB del centro médico parece carecer incluso del entendimiento básico de las regulaciones federales para la protección de sujetos humanos y es claramente incapaz de cumplir con su obligación de proteger el derecho y el bienestar de los sujetos humanos", señala la carta.

La FDA cita cuatro estudios sometidos a revisión rápida por el IRB "que parecen no cumplir los criterios de exención del consentimiento informado". La investigación encontró que los estudios involucraban a sujetos vulnerables, y no había evidencia de que se hubieran adoptado salvaguardias adicionales.

Uno estudió la ketamina y el sedante haloperidol entre 2014 y 2016. Otro comparó cuatro sedantes que se utilizaron en el departamento de emergencias entre 2017 y junio de 2018. Los informes han tachado los nombres de otros dos estudios, que se enumeran como "interrumpidos". Uno de ellos cita el 25 de junio de 2018, como fecha de interrupción, que es el mismo día en que Heegaard anunció que el hospital suspendería su investigación con ketamina.

El informe de inspección también enumera tres ejemplos de 2017 en que el IRB aprobó la investigación por la vía acelerada, "que no aparecían en la lista de categorías de la FDA elegibles para la revisión acelerada, y que no habían sido aprobados previamente por el [IRB]."

Para leer más sobre este tema puede ir a [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov201804/52\\_el/](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov201804/52_el/)

**Según investigadores, algunos ensayos clínicos pueden promover el uso de tratamientos ineficaces y costosos** *(Some*

*clinical trials may promote use of ineffective and costly treatments, researchers say)*

*Medical Life Sciences News*, 27 de noviembre de 2018

<https://www.news-medical.net/news/20181127/Some-clinical-trials-may-promote-use-of-ineffective-and-costly-treatments-researchers-say.aspx>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo artículo publicado por investigadores de la Universidad de McGill en *JAMA Internal Medicine* sugiere que algunos ensayos clínicos pueden promover el uso de tratamientos ineficaces y costosos. Eso es lo contrario de lo que pretenden los ensayos clínicos: evitar que los médicos y los pacientes utilicen tratamientos ineficaces y costosos.

Los investigadores centraron su atención en el medicamento contra el dolor: la pregabalina (Lyrica). La pregabalina, uno de los medicamentos con mayor volumen de ventas del mundo, se usa mucho para afecciones no aprobadas por Health Canada o la FDA ("uso fuera de etiqueta"). Los investigadores, basándose en la historia pública de los ensayos, reconstruyeron el proceso de desarrollo de la pregabalina para entender la evidencia accesible a los clínicos y a los que elaboran las guías clínicas cuando toman decisiones sobre el tratamiento y hacen recomendaciones, y cómo se coordinaron los ensayos.

Un hallazgo subyacente fue que, después de que la pregabalina recibiera su primer permiso de comercialización, la investigación tuvo más éxito en generar la percepción de que la pregabalina podía ser útil contra otras enfermedades que en demostrar su eficacia. Por ejemplo, casi una década después de que se publicara un pequeño estudio sugiriendo que la pregabalina podría servir para tratar a los pacientes con dolor lumbar, hasta la fecha, no se han publicado ensayos de seguimiento rigurosos y con una muestra más grande.

El profesor de McGill, Jonathan Kimmelman, director de la Unidad de Ética Biomédica en la Facultad de Medicina y autor principal del estudio, tuvo la idea de hacer el estudio después de ver el documental "The Merchants of Doubt". La película mostró cómo las industrias tabacalera, química y petrolera han manipulado la ciencia para sembrar dudas entre los reguladores y el público sobre la relación entre sus productos y la salud pública.

El profesor Kimmelman se preguntó si podría darse un proceso análogo en medicina. Pensó que las compañías farmacéuticas, en lugar de sembrar la duda, podrían querer crear la percepción de que sus medicamentos podrían ser útiles para condiciones distintas a aquellas para las que fueron aprobados. Sin embargo, los investigadores documentaron algo más complejo, ya que muchos de los estudios en su muestra fueron financiados con fondos públicos y otros no informaron haber recibido financiamiento de la industria. "Nos sorprendió descubrir que los problemas que documentamos están en parte impulsados por investigadores que reciben fondos de agencias federales de investigación y/o de sus propios centros médicos", señala Carole Federico, estudiante de doctorado bajo el Profesor Kimmelman y autora principal del estudio.

"El desarrollo de medicamentos es como una carrera de relevos, donde el primer corredor está tratando de demostrar que un

medicamento podría funcionar, y el segundo corredor demuestra que el medicamento realmente funciona", explica el profesor Kimmelman. "Esta carrera de relevos funciona muy bien antes de que se apruebe un medicamento, porque los reguladores de medicamentos como Health Canada y la FDA impiden que las compañías comercialicen su medicamento hasta que hayan terminado toda la carrera. Sin embargo, una vez que un medicamento ya está aprobado, el segundo corredor en la carrera de relevos, cuyo trabajo consiste en probar que el medicamento funciona contra otra enfermedad, a menudo abandona la carrera. Los médicos son libres de usar el medicamento para otras afecciones para las que no están aprobados y las empresas no tienen la obligación de probar si un medicamento funciona en otras enfermedades. Eso significa que la investigación que testa los medicamentos ya aprobados para nuevas enfermedades a menudo fomenta el uso de tratamientos que pueden no ser efectivos".

Federico se apresura a agregar que "no hay nada intrínsecamente incorrecto con el uso fuera de etiqueta de los medicamentos. De hecho, muchos usos fuera de etiqueta se sustentan en evidencia sólida. Sin embargo, cuando los medicamentos se prescriben fuera de etiqueta basándose en evidencia débil, los pacientes podrían sufrir daños porque están tomando medicamentos que no son efectivos para su condición. Del mismo modo, los sistemas de atención médica se ven perjudicados si reembolsan los costos de dichos tratamientos ineficaces".

"Queremos subrayar que probablemente la mayoría, si no todos los investigadores, argumentarían que todos los ensayos de nuestra muestra fueron razonables y éticos", dice el profesor Kimmelman. "Nuestro punto no es condenar estos ensayos a nivel individual. En cambio, estamos diciendo que, cuando uno toma perspectiva y observa lo que está sucediendo en el bosque, los árboles comienzan a parecer menos saludables".

**Nota de Salud y Fármacos.** Jessica Barron escribe en un artículo titulado *When Clinical Trials Are Marketing Ploys, Not Science*

y publicado en *Forbes* el 28 de noviembre de 2018

(<https://www.forbes.com/sites/jessicabaron/2018/11/28/when-clinical-trials-are-marketing-ploys-not-science/#33b7183aac1e>) que las compañías farmacéuticas han ido encontrando formas de evitar hacer ensayos clínicos de Fase III o de debilitarlos, por lo que se prescriben medicamentos en base a información no confirmada. Se están haciendo muchos ensayos Fase III, pero el número de productos que se comercializan sin haber finalizado los ensayos de Fase III va en aumento, a pesar de saber que muchos medicamentos han demostrado ser inefectivos o perjudiciales en esa etapa de desarrollo. Una vez el medicamento está comercializado, los productores no tienen ningún incentivo para hacer más estudios, ni siquiera para otras indicaciones, sobre todo cuando se pueden prescribir para usos fuera de etiqueta.

La pregabalina se aprobó en 2004 para tratar la fibromialgia y el dolor asociado a la neuropatía diabética, pero ahora se utiliza como alternativa a otros analgésicos más adictivos para tratar todo tipo de dolor agudo o crónico; a pesar de que no hay estudios que demuestren su efectividad para estas indicaciones y se utiliza por consumidores de drogas porque es más fácil de conseguir que las benzodiacepinas. También hay que decir que

los médicos han prescrito Lyrica para tratar la ansiedad generalizada, a pesar de que uno de sus efectos secundarios consiste en empeorar la depresión y la ansiedad, y en Australia ha habido muertes por sobredosis.

Según la investigación, los prescriptores y productores de guías con frecuencia confían en estudios publicados que son demasiado pequeños o poco rigurosos para probar la eficacia del medicamento. Uno de esos estudios pequeños sugirió que se podía utilizar para el dolor lumbar y, a pesar de la debilidad de la evidencia, los médicos empezaron a usarlo para esa indicación. Años más tarde se documentó que no es útil para tratar la ciática ni el dolor lumbar.

Cuando no se da seguimiento oportuno a estos estudios inconclusos, con hipótesis no probadas y evidencia débil, esa información es la mejor información que tienen los prescriptores; y con frecuencia, la prescripción de ese producto para esas indicaciones se convierte en hábito. Los médicos tienen la percepción, pero no el conocimiento de que ese medicamento es clínicamente útil, algo que se conoce como “Agnosticismo clínico”.

El Dr Kimmelman también destacó que no se puede dar toda la culpa a la industria farmacéutica, porque también hay cómplices en el mundo académico, donde muchos están desesperados por publicar. Combine la existencia de publicaciones erradas, con pacientes desesperados y las campañas multimillonarias de marketing que hace la industria, y es fácil entender como los pacientes y las compañías de seguros gastan miles de millones de dólares en medicamentos poco útiles, cuyos efectos secundarios pueden perjudicar a sus usuarios.

**Los reguladores del estado de Illinois están investigando a una psiquiatra cuya investigación con niños se comprometió por mala conducta profesional** (*Illinois regulators are investigating a psychiatrist whose research with children was marred by misconduct*)

Jodi Cohen

*ProPublica*, 12 de diciembre de 2018

<https://www.propublica.org/article/uic-mani-pavuluri-research-misconduct-illinois-department-of-financial-and-professional-regulation-subpoenas>

Traducido por Salud y Fármacos

Los reguladores del estado de Illinois han emprendido una investigación de una prominente psiquiatra que había trabajado en la Universidad de Illinois en Chicago y cuya investigación de niños con trastorno bipolar fue suspendida por mala conducta.

El Departamento de Regulación Financiera y Profesional del Estado de Illinois ha presentado tres citaciones a la Universidad de Illinois en Chicago solicitando los archivos de la Dra. Mani Pavuluri, que dimitió de la universidad en junio en medio de una controversia. Ella ahora tiene su práctica privada.

La división del Departamento de Regulación que evalúa y concede los permisos de trabajo a los médicos fue la que presentó las citaciones. Una fue de la junta del estado de disciplina médica, la cual revisa las quejas contra los médicos de Illinois y decide si es apropiado tomar una medida disciplinaria.

La junta aprobó la presentación de la citación durante la reunión de septiembre; se exigía a la Universidad la entrega de los records relacionados con el ensayo clínico, que Pavuluri había dirigido sobre los efectos de un potente medicamento de litio en niños y adolescentes.

ProPublica-Illinois reveló en abril que, en una inusual reprimenda, el Instituto Nacional de Salud Mental ordenó a la universidad devolver US\$3,1 millones que era la cantidad de la beca que había recibido para el ensayo.

Las otras dos citaciones estaban relacionadas con el empleo de Pavuluri. Una pedía el archivo personal “completo y sin redactar (sin tachaduras)”, incluyendo todas las quejas, acciones disciplinarias y los archivos relacionados con la investigación. La otra citación demandaba el archivo de solicitud y certificación, incluyendo las cartas de referencia, los cheques sobre sus antecedentes y los records de su educación médica.

Las citaciones, se entregaron a finales de agosto y principios de septiembre, después de que varios informes de ProPublica-Illinois ofrecieran detalles de mala conducta en la investigación que Pavuluri dirigía.

Las investigaciones que hace el Estado a los médicos y otros profesionales no son públicas a no ser que el departamento imponga un castigo. Un vocero del Departamento de Regulación Financiera y Profesional explicó que el departamento no reconoce que hay una investigación hasta ese momento.

“Si la investigación resultara en casos claros de incumplimiento de los estatutos y regulaciones del estado de Illinois, se tomará una acción oficial y se hará pública”, escribió el vocero Eric Eizinger en un email. Una acción disciplinaria puede incluir una reprimenda, un periodo de prueba, o la suspensión o revocación de la licencia médica.

Todos los años se presentan miles de quejas contra profesionales de la salud de pacientes, ciudadanos, agencias que hacen cumplir la ley y otros. En este momento hay 430 casos.

Una vocera de la Universidad (UIC) dijo que la universidad “no puede hacer comentarios sobre ninguna investigación que todavía no ha terminado”. Los funcionarios de UIC habían dicho que habían suspendido la investigación de Pavuluri y habían tomado otras medidas correctivas al darse cuenta de que no estaba siguiendo el protocolo, y que “la universidad está comprometida con los niveles más altos de integridad científica”.

Las autoridades de la Universidad dijeron esta primavera y de nuevo en respuesta a algunas preguntas que no archivaron una denuncia con la junta disciplinaria del estado porque “no era obligatorio reportarla”. También dijeron que aunque hubiera problemas con la investigación de Pavuluri, una revisión separada de su práctica médica determinó que el cuidado médico que ofrecía la doctora era de “alta calidad”.

Cuando se la contactó en su oficina, Pavuluri declinó hacer comentarios.

En una entrevista anterior, dijo que sus equivocaciones en la investigación fueron descuidos y que tomó decisiones pensando en lo que era mejor para sus pacientes.

“Pensé que estaba haciendo lo correcto y evitando dañar a cualquier niño” dijo en una entrevista. “Les trataba como si fueran ángeles, a todos ellos. Era cuidadosa y trataba hacer lo mejor que podía con cada niño.”

Pavuluri empezó a trabajar en la Universidad en el departamento de psiquiatría en el año 2000 y fundó el programa Pediatric Mood Disorder, que atrajo a niños con trastorno bipolar y otros problemas mentales de todo el país

Trató y supervisó el cuidado de miles de niños incluyendo 1.200 niños durante los cinco años posteriores a que su investigación empezara a ser cuestionada en 2013, según indican los records. Durante su estancia en la Universidad consiguió US\$7,5 millones en becas para investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

El estudio de cinco años de Pavuluri “Affective Neuroscience of Pediatric Bipolar Disorder” usó imágenes para observar cómo los cerebros de los adolescentes con trastorno bipolar funcionaban antes y después de tomar litio. Comparaba las imágenes de los escaners con las imágenes de niños sanos que no recibían medicamentos.

Pero en 2017, las autoridades federales de salud exigieron a la Universidad que devolviera US\$3,1 millones que le habían concedido para la investigación. Las autoridades habían llegado a la conclusión de que Pavuluri “no había cumplido y continuaba transgrediendo importantes regulaciones” así como incumpliendo las normas del comité de ética institucional de investigación de la universidad.

Entre otros hallazgos, el Instituto Nacional de Salud Mental concluyó que Pavuluri testó litio en niños menores de 13 años aunque se le dijo que no lo hiciera, tampoco comunicó adecuadamente a los padres los riesgos del estudio, y no se aseguró de que a algunas mujeres que participaban en el estudio se les administrara exámenes de embarazo según lo exigía el protocolo. Pavuluri también falsificó datos para cubrir sus violaciones, según una carta que el presidente de la universidad escribió a otro administrador de la universidad después de revisar la investigación de un comité de la universidad.

Pavuluri reclutó a 101 niños y adolescentes en el estudio de litio, antes de que se paralizara cuando uno de los niños enfermó. ProPublica-Illinois descubrió que entre los otros 132 niños y adolescentes que participaban como controles sanos estaban sus dos hijos, lo cual es una violación de la regulación de la universidad y las prácticas de investigación generalmente aceptadas.

El Instituto Nacional de Salud Mental concluyó que el 86% de los niños y adolescentes en el ensayo no cumplían los criterios de elegibilidad porque eran menores de 13 años, habían recibido medicinas psicotrópicas previamente o no era elegibles por otras razones.

El ensayo empezó en 2009 y estaba casi terminado, y ya se había gastado el dinero, cuando se paralizó en 2013. Otros dos de los proyectos de investigación de Pavuluri, financiados con fondos federales, también se pararon en ese momento, y la universidad tuvo que devolver US\$800.000 que todavía no se habían gastado.

La investigación de ProPublica-Illinois descubrió que los administradores de la Universidad no habían supervisado adecuadamente la investigación de Pavuluri. Por ejemplo, el comité de ética de investigación aprobó reducir a 10 años la edad de los niños que podían participar, aunque el Instituto Nacional de Salud Mental lo prohibía explícitamente. Sin embargo, Pavuluri reclutó incluso a unos pocos niños con menos de 10 años. Pavuluri y el co-investigador participaban en el panel que monitoreaba el avance del experimento aunque se supone que los investigadores no deben monitorear su propia investigación.

En 2015, después de la investigación interna, la Universidad suspendió indefinidamente la investigación de Pavuluri y le pidió que retractara varias de sus publicaciones en revistas científicas. La Universidad no ha querido entregar una copia de su informe de investigación, aunque después de la investigación, el presidente Michael Amiridis concluyó que la conducta de Pavuluri reflejaba “un patrón de poner las prioridades de la experimentación por delante de la seguridad de los pacientes.

La madre de uno de los sujetos de investigación dijo que se alegraba de que el estado la estuviera investigando. No presentó una queja al Departamento de Regulación Financiera y Profesional del Estado de Illinois.

Esta madre dijo: “Me gustaría saber que no tendrá la posibilidad de hacer algo así otra vez, donde el paciente es menos importante que la investigación”.

De acuerdo a las demandas, emails y otros documentos, el experimento de Pavuluri ha sido investigado también por dos divisiones del Departamento de Salud y Servicios Humanos del gobierno federal: la oficina del inspector general que examina el mal uso de recursos, fraudes y abusos en los programas del gobierno federal, y la Oficina de Integridad en la Investigación (Office of Research Integrity), que revisa las reclamaciones de mala conducta científica.

El personal federal no comenta sobre investigaciones en curso. Pero la revisión de la integridad de la investigación está cerca de terminar, según un email del mes pasado entre el personal federal y la universidad que se pudo conseguir de la Universidad invocando la Ley del Derecho a la Información

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

### Ensayos clínicos, datos de salud y la nueva LOPD

Eduard Rodellar

*El Global*, 7 de diciembre de 2018

<http://www.elglobal.net/editorial-opinion/con-la-venia/ensayos-clinicos-datos-de-salud-y-la-nueva-lopd-GM1842495>

El pasado 6 de diciembre se publicó por fin en el BOE la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPD-GDD). Esta nueva ley viene a complementar determinadas cuestiones que el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), aprobado por el Parlamento Europeo, dejaba a la decisión de los Estados Miembros. En concreto, y en lo que aquí nos interesa, el RGPD permite introducir condiciones adicionales, inclusive limitaciones, con respecto al tratamiento de datos genéticos, biométricos o relativos a la salud. Aunque al inicio de la tramitación parlamentaria de la LOPD-GDD se pretendía que tales condiciones y limitaciones fuesen establecidas posteriormente, al final se ha optado por incorporarlas ya en esta ley que pronto verá la luz. Varias son las novedades que la LOPD-GDD incorpora en lo relativo a los tratamientos de datos de salud, si bien sólo me referiré a algunas más relevantes cuando estos se pretenden usar con fines de investigación.

Por una parte, la LOPD-GDD establece que no será necesario que una persona preste su consentimiento para cada investigación concreta, sino que será suficiente aquel consentimiento prestado en relación con áreas generales vinculadas a una especialidad médica o investigadora. Se refrenda así la interpretación mantenida por la Agencia Española de Protección de Datos en su Informe 73667/2018, del que ya nos hicimos eco en una columna de mayo pasado. En consonancia con esta posición, la LOPD-GDD considera lícita la reutilización de datos personales con fines de investigación cuando, habiéndose obtenido el consentimiento para una finalidad concreta, dichos datos se usen también para finalidades o áreas de investigación relacionadas con el área en la que se integrase científicamente el estudio inicial. Si bien en estos casos la LOPD-GDD exige que se cumplimenten una serie de requisitos, el hecho de que no se exijan nuevos consentimientos será un acicate para la investigación médica.

La LOPD-GDD permite el uso de datos personales seudonimizados (los que ya no pueden atribuirse a un interesado sin utilizar determinada información adicional de éste) siempre y cuando: (i) haya una separación técnica y funcional entre los investigadores y quienes conserven la información que permita su reidentificación, y (ii) los datos seudonimizados sólo sean accesibles a dichos investigadores cuando se hayan comprometido a mantenerlos confidenciales y se adopten medidas de seguridad para evitar la reidentificación.

En todo caso, el uso de datos personales - seudonimizados o no - para fines de investigación deberá ser previamente evaluado por un comité de ética de la investigación, que deberá contar con un experto en protección de datos. Todo ello nos confirma una realidad que creo ya nadie puede negar, como es la estrecha vinculación entre protección de datos e investigación clínica, de forma que no pueden entenderse la una sin la otra.

### ¿Por qué faltan resultados de ensayos clínicos realizados en la UE? (*Why EU clinical trials are missing results*)

Thomas Wicks

*Pharmatimes*, 5 de noviembre de 2018

[http://www.pharmatimes.com/web\\_exclusives/why\\_eu\\_clinical\\_trials\\_are\\_missing\\_results\\_1258726](http://www.pharmatimes.com/web_exclusives/why_eu_clinical_trials_are_missing_results_1258726)

Traducido por Salud y Fármacos

Las regulaciones de la Unión Europea (UE) exigen la publicación de los resultados de todos los ensayos clínicos dentro de los 12 meses, o de los seis meses en el caso de los estudios pediátricos, posteriores a la finalización del ensayo a nivel global. Como se muestra en EU Trials Tracker de EBM DataLab de la Universidad de Oxford, de los aproximadamente 8.000 estudios que se han concluido y han proporcionado la fecha de finalización del ensayo a nivel global, faltan resultados para aproximadamente la mitad de los ensayos.

Este análisis subestima el problema, ya que en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE (CTR de la UE) hay aproximadamente 17.000 ensayos adicionales que probablemente se han completado, pero cuyos datos disponibles públicamente son inadecuados para evaluar el cumplimiento. Analizando la duración anticipada del estudio según la información que se incluye en la solicitud del ensayo clínico (CTA) y las fechas de finalización del estudio según ClinicalTrials.gov, se estimó que faltan resultados para el 64% de estos ensayos.

Además de identificar los ensayos que probablemente no han informado resultados, el EU Trials Tracker provee una lista de más de 17.000 ensayos con datos inconsistentes. Para la mayoría de los patrocinadores, esto representa la mayor parte de los problemas que se han identificado, y si bien más de dos tercios de estos ensayos "inconsistentes" ya han publicado resultados, abordar los problemas con los datos restantes puede ser difícil.

En la UE, si bien el cumplimiento de los requisitos de divulgación de resultados se puede mejorar bastante, un análisis del cumplimiento por tipo de organización muestra claramente que las industrias más grandes que se comprometieron temprano a divulgar información están arrojando mejores resultados que las industrias patrocinadoras más pequeñas y que las organizaciones no industriales.

Tipo de organización	% ensayos terminados sin resultados
Las 50 industrias más grandes	7,8%
Patrocinadores con $\geq 25$ ensayos en EU CTR no incluidos en 50 más grandes	27,7%
Pequeña industria menos de 25 ensayos en EUCTR	70,1%
Otros patrocinadores no industriales	84,2%

Desafortunadamente, en EE UU, en este momento el nivel de cumplimiento con las regulaciones de divulgación de resultados no es mejor, ya que según los requisitos del Final Rule (42 CFR Parte 11) faltan resultados para el 40% de los estudios que se han completado.

### **Las principales causas del incumplimiento**

La pregunta es por qué, después de todo este tiempo, la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos sigue siendo tan insuficiente. Dos de las causas principales de este incumplimiento persistente están bajo el control de las organizaciones, y otros dos factores adicionales dependen de los reguladores y los registros.

### **Las organizaciones pueden carecer de procesos confiables para determinar y gestionar las obligaciones de divulgación**

Más de 90 países exigen divulgar resultados de los ensayos en uno de los más de 30 registros de ensayos existentes. Muchas organizaciones, especialmente cuando el patrocinador es una industria pequeña o una institución académica, no han cumplido estos requisitos, ni han desarrollado listas de verificación para evaluar dónde y cuándo deben hacerse públicos los datos de los ensayos. Incluso cuando existe una guía explicando las obligaciones de divulgación, muchas organizaciones carecen de un sistema para administrar los plazos de divulgación, asignar tareas y realizar el seguimiento del nivel de cumplimiento de todos los ensayos.

### **Es posible que las organizaciones no tengan una lista completa de todos los ensayos que están bajo su**

**responsabilidad** Hay que evaluar cada fusión, adquisición y venta de compañías o productos para determinar quién asumirá las obligaciones de divulgación de todos los ensayos afectados por la transacción. Sin embargo, pocas empresas cuentan con un proceso confiable para documentar la cartera histórica de ensayos y obtener los datos del ensayo original en el momento de la transacción. Esto es particularmente difícil cuando la entidad adquirida había realizado previamente sus propias adquisiciones.

Para las instituciones académicas, el problema principal es determinar todos los ensayos que realizan los investigadores afiliados a su institución, especialmente si se registraron con el nombre del investigador en lugar de con el nombre de la institución. Además, cuando los investigadores abandonan una institución, a menudo no hay procesos para determinar quién será el responsable de la divulgación de resultados, abandonando los ensayos.

### **En los registros de ensayos como el CTR de la UE, hay algunos datos que tienen que ser actualizados por las autoridades de salud locales, un proceso que no siempre ha sido confiable**

Aproximadamente 2/3 de los ensayos que EU Trials Tracker identificó con "datos inconsistentes" en realidad han reportado resultados, pero llevan la etiqueta de tener problemas de datos principalmente porque la fecha de finalización global del ensayo no aparece en ninguna de las solicitudes de ensayos clínicos (CTA) o porque parece que, en algunos países, el ensayo todavía está inscribiendo a

participantes, aunque hay una fecha disponible de finalización del ensayo. ¿Por qué? O bien el representante local de la organización no informó a la autoridad nacional competente, o ésta no actualizó el sistema EudraCT.

### **Los registros de ensayos no pueden recopilar, ni poner a disposición del público, todos los datos necesarios para determinar si se cumplen las normas de divulgación**

El registro de ensayos de la Unión Europea publicado recientemente determina que casi la mitad de los ensayos que se completaron hace más de un año aún no tienen resultados. Hay escenarios que no permiten divulgar resultados: ensayos suspendidos que no inscribieron a ningún paciente, ensayos de acceso ampliado o programas de uso compasivo realizados de acuerdo a un protocolo, y estudios no intervencionistas que, aunque no corresponde, se publicaron en el CTR de la UE. El CTR de la UE no permite que los patrocinadores proporcionen aclaraciones. Por eso, la mayoría de los patrocinadores no podrán lograr un cumplimiento del 100% en EU Trials Tracker.

### **Cómo los patrocinadores pueden abordar estos problemas**

**Paso 1: conozca sus estudios.** Cree una lista completa de todos los productos y negocios que tiene, así como sus adquisiciones, al menos desde 2004. Complete este registro interno de ensayos, haga una búsqueda en EU CTR usando los nombres de todas las organizaciones con las que se ha asociado para identificar sus ensayos clínicos. Sugerencia: al hacer la búsqueda en EU CTR, utilice todas las variaciones de nombres y formas de deletrearse.

### **Paso 2: Reclamar, corregir, evaluar, divulgar**

Con esta lista completa, comuníquese con EU CTR para reclamar sus estudios cuando sea necesario, o trabaje con el investigador original. A continuación, escoja los estudios:

- Confirme que EU CTR tiene la información correcta sobre el estatus del estudio y su fecha de conclusión. Si no es así, trabaje con las autoridades locales competentes para corregir el registro.
- Enumere los estudios que terminaron hace más de 12 meses y que aún no han publicado resultados en EU CTR (seis meses para estudios pediátricos).
- En el caso de estudios completos que no hayan publicado resultados, verifique si el estatus del estudio y la fecha de finalización de este son correctos y en caso afirmativo o cuando al corregir los datos el plazo de presentación de resultados se haya cumplido, revele los resultados inmediatamente, o
- Si al corregir los resultados se da cuenta de que no hay que presentar resultados, establezca que nunca habrá que presentar resultados. Nota: Recomendamos documentar esta decisión.

### **Limitaciones**

Siguiendo este proceso mejorará significativamente el cumplimiento de la regulación. Sin embargo, hay limitaciones.

- Si no hay participantes pediátricos, no se pueden buscar estudios de Fase 1 en el sitio público de EU CTR. La mejor fuente de información sobre estos estudios estará en los registros de su organización.
- Si bien en EU CTR puede haber alguna información desactualizada, puede llevar tiempo corregirla porque todos los cambios deben realizarse a través de la autoridad nacional competente.



• Algunos patrocinadores no están de acuerdo con las soluciones alternativas para publicar resultados específicos en EU CTR (por ejemplo, para publicar ensayos cruzados, o tener que escribir "99999" en lugar de "n / a" donde es "no aplicable" y, por lo tanto, prefieren atrasar la divulgación de resultados hasta que se aborden estos temas).

Mantenerse al día con la divulgación de los resultados del estudio en la UE puede ser abrumador, y requiere tiempo. Sin embargo, una vez se ponga al día, es importante mantener la divulgación de resultados actualizada. De esa manera, su organización no se encontrará continuamente fuera de cumplimiento.

### La autoría fantasma persigue a los ensayos clínicos financiados por la industria (*Ghost authorship haunts industry-funded clinical trials*)

Matthew Warren

*Nature*, 9 de octubre de 2018

<https://www.nature.com/articles/d41586-018-06986-x>

Traducido por Salud y Fármacos

Las compañías farmacéuticas contribuyen muchísimo al análisis de los ensayos que financian, pero pueden no reportar sus contribuciones.

Un análisis de ensayos clínicos financiados por la industria ha documentado que las compañías farmacéuticas a menudo están muy involucradas en la investigación, pero no siempre son transparentes al respecto.

Kristine Rasmussen, investigadora médica del Nordic Cochrane Center en Copenhague, y sus colegas hicieron una búsqueda en siete revistas médicas de alto impacto (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*, *BMJ*, *Annals of Internal Medicine*, *JAMA Internal Medicine*, y *PLoS Medicine*), y seleccionaron los 200 ensayos de fase III y fase IV más recientes con medicamentos, vacunas y dispositivos médicos [1].

El equipo descubrió que tanto los académicos como sus socios de la industria contribuyeron al diseño y reporte de la mayoría de estos ensayos.

Sin embargo, los académicos estuvieron involucrados en el análisis de menos de la mitad de los ensayos, mientras que los financiadores estaban involucrados en el 73% (ver el gráfico "Influencia de los financiadores de la industria").

Rasmussen sugiere que la falta de tiempo o de conocimientos estadísticos podría traducirse en que muchos clínicos están felices de dejar el análisis a los financiadores. "Cuando el financiador es el único que analiza los datos, tenemos que estar más conscientes", dice, especialmente si no se publicó un plan de análisis antes de empezar el estudio.

### La influencia de la financiación de la industria

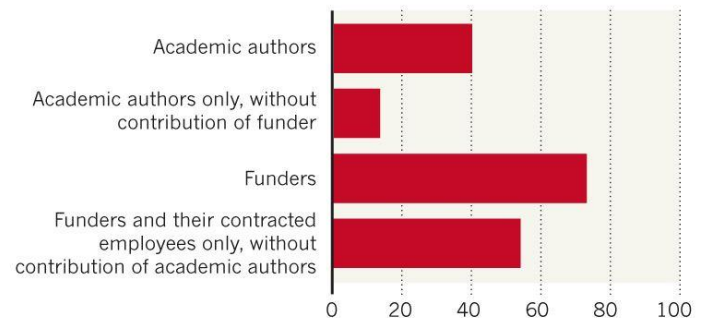
¿Cuánta influencia tiene la industria en los estudios que financia?

Un análisis de 200 ensayos clínicos financiados por la industria publicados en revistas de alto impacto encontró que los financiadores realizan más análisis de los datos que los académicos que hacen el estudio y pueden no dar a conocer su participación en los ensayos.

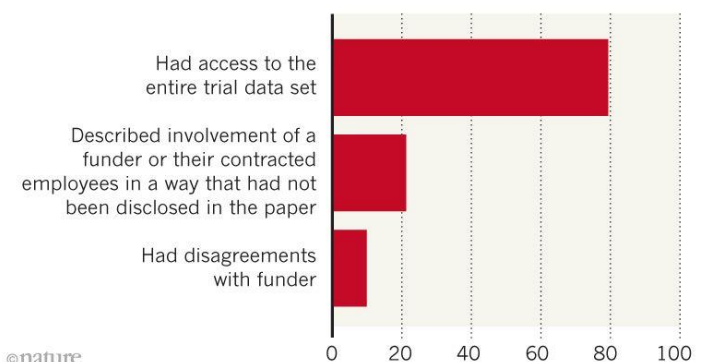
## INDUSTRY FUNDERS' INFLUENCE

How much say does industry have in the studies that it funds? An analysis of 200 industry-funded clinical trials published in high-impact journals found that funders carry out more data analyses than academic authors, and can fail to disclose their involvement in trials.

Percentage of trials (out of sample of 200) whose analysis was done by



Percentage of lead academic authors (out of a sample of 80) who



©nature

Fuente: K. Rasmussen et al. *Br. Med. J.* 363, k3654 (2018).

Para profundizar más en estas colaboraciones, los investigadores enviaron una encuesta a los principales autores académicos de los 200 artículos, y les hicieron 20 preguntas sobre sus experiencias trabajando con la industria. Alrededor del 40% de los autores completaron la encuesta.

Entre las respuestas, los investigadores identificaron algunos casos en que los académicos percibieron la participación de la industria como una restricción de su libertad académica. Solo el 79% de los autores académicos que respondieron informaron tener acceso al conjunto completo de datos del ensayo, por ejemplo (Ver el gráfico Influencia de la Financiación de la Insutris), y el 11% también informaron que tuvieron desacuerdos con los financiadores, aunque generalmente fueron menores y se resolvieron hablando.

### Autores fantasmas

Las respuestas también resaltaron imprecisiones en la declaración de las contribuciones de los empleados de la industria.

Alrededor del 21% de los autores académicos indicaron que un financiador, o un empleado contratado, había participado en el diseño, análisis o informe de la investigación de forma distinta a la declarada en el documento. Esta "autoría fantasma" podría incluso estar más extendida, escriben Rasmussen y sus colegas, ya que los investigadores académicos que tuvieron un papel relativamente pequeño en un estudio pueden no haber sido conscientes del grado de participación de la industria.

Rasmussen dice que le sorprendió la frecuencia de estas contribuciones no declaradas y los problemas asociados. "Es increíblemente incorrecto", dice. "Las publicaciones a menudo minimizaban o incluso omitían los roles del patrocinador, los empleados del patrocinador rara vez eran los primeros o últimos autores a pesar de haber desempeñado un papel en cada etapa del ensayo".

El estudio agrega "nueva información interesante" sobre los roles desempeñados por los diferentes involucrados en ensayos financiados por la industria, dice David Nunan, investigador principal del Centro de Medicina Basada en Evidencia en la Universidad de Oxford. A él le llama especialmente la atención que solo el 40% de los ensayos incluyeran autores académicos para el análisis de datos.

Pero Nunan dice que la baja tasa de respuesta a la encuesta (solo 80 de 200 autores académicos principales la completaron) significa que las cifras que aportan los investigadores sobre las experiencias de los autores académicos pueden no reflejar la verdadera situación.

Rasmussen reconoce que es posible que la baja tasa de respuesta haya alterado los resultados de alguna manera. Ella está particularmente intrigada por los 10 autores que abrieron la encuesta, pero nunca respondieron, lo que sugiere que podrían haber tenido algo que no quisieron revelar. "Sería interesante hablar con ellos", dice.

#### Referencias

1. Rasmussen K et al. Collaboration between academics and industry in clinical trials: cross sectional study of publications and survey of lead academic authors. *BMJ* 2018; 363: k3654 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3654> (Published 03 October 2018). <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k3654>

Nota de Salud y Fármacos. Información adicional publicada en Statnews el 11 de octubre de 2018 (Industry influence over clinical trial design and reporting lacks transparency, <https://www.statnews.com/pharmalot/2018/10/11/industry-influence-clinical-trials-transparency/>). Los empleados de la industria patrocinadora fueron coautores del 87% de las publicaciones. Los patrocinadores participaron en el diseño del 92% de los ensayos y los académicos en un 84%. El patrocinador participó en el análisis del 73% de los ensayos y los académicos en el 40%. El financiador estuvo involucrado en la divulgación de resultados del 87% de los ensayos, los autores académicos en el 99%, y las CROs en el 62%.

Diez investigadores de los que contestaron la encuesta dijeron que en el análisis o el informe de resultados había participado un empleado del patrocinador o de la CRO que no aparecía en los documentos. Un hallazgo interesante es que las respuestas de los investigadores no siempre coincidían con las declaraciones publicadas sobre el involucramiento de la industria. Por ejemplo, 53 dijeron que sus manuscritos habían sido escritos exclusivamente por autores académicos, en cambio se declaró la participación de una CRO en 27 de ellos. También se documentó que con frecuencia los financiadores o personas que ellos contratan hacen mucho trabajo sin que se les reconozca su autoría; y tampoco se menciona la participación de las agencias

reguladoras en el diseño de los ensayos o la participación de un contratista en el análisis.

Solo 4% de los ensayos fueron financiados por la industria sin que esta participara en ninguna otra etapa del ensayo clínico. Para la mitad de los ensayos, el investigador principal tenía una relación con la industria fuera del ensayo en cuestión.

Francia. **Francia comienza a acelerar el tiempo que tarda en iniciar los ensayos clínicos** (*France begins speeding clinical trial start-up times*)

Zachary Brennan

RAPS, 12 de noviembre de 2018

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/11/france-begins-speeding-clinical-trial-start-up-tim>

Traducido por Salud y Fármacos

Como parte del impulso por ofrecer a los pacientes un acceso más rápido a tratamientos innovadores, el regulador de medicamentos de Francia, conocido como ANSM, ha establecido dos opciones de autorización de ensayos clínicos por la "vía rápida".

A diferencia del proceso Fast Track de la FDA, diseñado para acelerar la revisión de medicamentos para tratar enfermedades graves y satisfacer una necesidad médica no satisfecha, la nueva designación de Francia incluye a los ensayos clínicos de tratamientos innovadores, así como a los nuevos ensayos de productos conocidos.

El nuevo proceso voluntario de "vía rápida" significa que los tiempos de aprobación del ensayo se reducirán a 20 o 35 días, dependiendo de si se trata de un producto nuevo o conocido. Los criterios de elegibilidad para productos nuevos incluyen ensayos de fase temprana, ensayos de oncología o hematología pediátrica, y ensayos de enfermedades raras. Los criterios de elegibilidad para sustancias conocidas exigen que el producto o combinación de sustancias hayan sido previamente evaluados en Francia y para la misma indicación que el ensayo en cuestión.

Entre los ensayos con sustancias nuevas que no son elegibles están los ensayos en voluntarios sanos, los ensayos con diseño complejo y los ensayos de medicamentos para terapias avanzadas (ATMPs). En el caso de sustancias conocidas no son elegibles: cuando se trata del primer ensayo en Francia, si tiene un diseño complejo o se trata de un ATMP.

"El nuevo sistema entrará en vigor a partir del 15 de octubre de 2018 y los tiempos de procesamiento de Fast Track no excederán los 25 o 40 días, dependiendo del tipo de ensayo, mientras que las regulaciones actuales estipulan 60 días", dijo ANSM. "Este nuevo sistema apunta a acortar los tiempos de procesamiento de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos, fortalecer al ANSM para mejorar su capacidad de respuesta, dado que las próximas regulaciones europeas de ensayos clínicos entrarán en vigor a más tardar en 2020, y mejorar la calidad y seguridad de los ensayos clínicos propuestos en las solicitudes presentadas".

El objetivo es garantizar tiempos de respuesta más rápidos para poner a disposición de los pacientes tratamientos innovadores.

**La FDA propone multas rígidas para las compañías farmacéuticas y CROs que no publiquen los resultados de los ensayos clínicos en línea** (*FDA proposes stiff fines for pharmaceutical companies and CROs that fail to post clinical trial results online*)

Joseph Keenan

*FierceBiotech*, 26 de septiembre de 2018

<https://www.fiercebiotech.com/cro/fda-proposes-stiff-fines-for-pharma-cros-fail-to-post-clinical-trial-result-online>

Traducido por Salud y Fármacos

En un borrador de guía

(<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM607698.pdf>), la FDA propuso imponer fuertes multas a

las compañías farmacéuticas y CROs que no publiquen los resultados de los ensayos clínicos en línea.

La agencia reguladora dijo en su guía que, si no se registran los ensayos o no se envían sus resultados a la base de datos del gobierno, ClinicalTrials.gov, podrían recibir multas de hasta US\$10.000 por día.

La agencia emitiría una carta de notificación advirtiendo sobre la infracción a la compañía. La compañía tendría 30 días para cumplir con la directiva de la FDA antes de que se emitieran multas.

El público tiene 30 días para enviar comentarios a la agencia sobre la regulación propuesta.

En su guía, la FDA dijo que tiene la intención de identificar las infracciones relacionadas con la publicación en el banco de datos en línea, utilizando la evidencia recopilada durante las inspecciones que realice como parte de su Programa de Monitoreo de Bioresearch, así como con las quejas que pueda recibir.

La guía propuesta viene de la mano de un documento reciente de BMJ que dice que el 49% de los ensayos clínicos en el Registro Europeo no informaron resultados. Un estudio de 2015 realizado en EE UU encontró que aproximadamente el 20% de los ensayos de la industria no informaron los resultados cuando debían, y tampoco informaron resultados para aproximadamente el 50% de las investigaciones patrocinadas por los NIH.

**Una estrategia de la FDA muestra que está abierta a aprobar medicamentos con evidencia del mundo real** (*FDA Framework Signals Openness to Real-World Evidence for Drug Approvals*)

Gina Shaw

*Pharmacy Practice News*, 13 de diciembre de 2018

<https://www.pharmacypracticenews.com/Policy/Article/12-18/FDA-Framework-Signals-Openness-to-Real-World-Evidence-for-Drug-Approvals/53628>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA, con el lanzamiento de un nuevo marco normativo para el uso regulatorio de datos del mundo real (RWD) y evidencia del mundo real (RWE) al tomar decisiones sobre la aprobación

de nuevos medicamentos y productos biológicos, ha indicado que será mucho más receptiva con este tipo de evidencia.

El marco evaluará el uso de RWD y RWE para respaldar los cambios en el etiquetado/ficha técnica de un producto farmacológico, incluyendo la adición o modificación de una indicación, como por ejemplo el cambio de dosis, el régimen o la vía de administración de la dosis; su uso en poblaciones nuevas; o la adición de información de efectividad o seguridad en subgrupos de interés. El comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, MD, dijo en un comunicado que este marco serviría como un "plan para incorporar más plenamente RWD y RWE en el paradigma regulatorio".

La FDA ha utilizado durante mucho tiempo la RWD y RWE para evaluar la seguridad de los medicamentos nuevos una vez han sido aprobados y comercializados, pero su uso para respaldar la aprobación de medicamentos nuevos -principalmente en oncología y en enfermedades raras- ha sido mucho más limitado. Por ejemplo, como se informó en septiembre, el año pasado la agencia aprobó el inmunoterápico avelumab (Bavencio, EMD Serono / Pfizer) como primer tratamiento farmacológico para el carcinoma de células de Merkel poco frecuente y agresivo, utilizando los resultados de un estudio multicéntrico fase 2 y de etiqueta abierta. El ensayo incluyó la comparación con un brazo externo, que consistió en un análisis retrospectivo de RWD de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico tratados con quimioterapia (*Future Oncol* 2017; 13 [19]: 1699-1710) que procedieron de las historias médicas electrónicas iKnowMed de McKesson Specialty Health.

Pero el marco "señala un cambio importante en el pensamiento de la FDA", dijo Nancy Dreyer, MPH, PhD, directora científica de IQVIA, quien ayudó a asesorar a los reguladores de la FDA en su producción. "Creo que indica que [los medicamentos como Bavencio no tienen que ser la excepción, que la FDA, así como otras entidades como la Agencia Europea de Medicamentos] están cada vez más receptivas a utilizar de una manera organizada datos del mundo real como estándares de referencia y comparadores".

El marco empleará una estrategia que consta de tres partes para guiar el programa y evaluar las aplicaciones, y tendrá en consideración:

1. si los RWD se pueden utilizar;
2. si el ensayo o diseño de estudio utilizado para generar RWE puede proporcionar evidencia científica adecuada para responder o ayudar a responder la pregunta reguladora; y
3. si la implementación del estudio cumple con los requisitos reglamentarios de la FDA (por ejemplo, para el monitoreo del estudio y la recopilación de datos).

"Obviamente, este es un primer paso", dijo el Dr. Dreyer. "La FDA ha declarado que está dispuesta a responder a las solicitudes que incluyen datos del mundo real. Lo que no se dice es cómo reconocerán, por ejemplo, si los datos son aceptables. Y parte de lo que han presentado es bastante ambicioso y puede que no sea posible a corto plazo, como los formatos de datos estandarizados".

No obstante, señaló el Dr. Dreyer, el marco ofrece a los farmacéuticos y a otros clínicos la posibilidad de ampliar las probabilidades de obtener información útil para responder las preguntas de sus pacientes sobre medicamentos nuevos. "No hay demasiados pacientes "promedio"", dijo. "La mayoría de los pacientes son complejos y tienen diversos problemas y factores de confusión, y quieren saber "¿Funciona este medicamento en alguien como yo?""

El marco, y el futuro acercamiento de la FDA, hace hincapié en los ensayos pragmáticos, como la comparación de un producto de interés con otros tratamientos, en lugar de con placebo, y el uso de medidas de resultado que interesan a los pacientes en lugar de los marcadores indirectos. "Estos son los resultados que importan a los pacientes, y ese es uno de los puntos más importantes de este marco en términos de ampliación de la etiqueta: la agencia está estudiando cuales serían las medidas pragmáticas de resultados que en el mundo real son importantes para los pacientes y los clínicos".

### **Cuando la medicina y los medios de comunicación maquillan el verdadero impacto del daño al paciente** (*When medicine & media sugarcoat the true impact of patient harms*)

Gary Schwitzer

*Health News Reviews*, 5 de noviembre de 2019

<https://www.healthnewsreview.org/2018/11/when-medicine-media-sugar-coat-the-true-impact-of-patient-harms/>

Traducido por Salud y Fármacos

La semana pasada se publicó en The BMJ un artículo importante, "Informar sobre los daños en los ensayos de medicamentos contra el cáncer de forma más transparente" [1]. Siguen algunos extractos, pero también reflexiones adicionales sobre cómo el periodismo y las relaciones públicas (que a veces son indistinguibles) empeoran el asunto.

El autor principal del artículo es Bishal Gyawali, MD, PhD, oncólogo de Nepal que actualmente trabaja como investigador en el Centro Médico de Harvard y Brigham & Women en Boston.

La investigación examinó cómo se describieron los daños causados por los medicamentos oncológicos en los resultados de ensayos clínicos publicados en 2016 en cinco revistas médicas importantes. Se analizaron 122 ensayos clínicos de este tipo publicados en revistas y encontraron que 53 de ellos, el 43%, utilizaron términos que minimizaban los daños.

El documento apunta a descripciones vagas de los daños relacionados con tres medicamentos contra el cáncer: "Perfil aceptable de eventos adversos ... un perfil de seguridad manejable y en gran parte reversible ... la tolerabilidad en general fue buena". Utilizando términos subjetivos como esos, es difícil saber qué es lo que se considera un nivel aceptable de náuseas o "fatiga manejable".

Además, Gyawali y su equipo encontraron que estos descriptores vagos estaban en desacuerdo con lo observado en los datos reales, donde los efectos secundarios eran más comunes de lo que sugerían las frases anteriores.

El siguiente extracto es un buen resumen de lo que observaron los investigadores en su análisis más amplio (las notas entre paréntesis son nuestras):

Términos utilizados para minimizar los daños de los medicamentos contra el cáncer y razones para no usarlos

- **Aceptable:** ¿Aceptable para quién? ¿Se les preguntó a los pacientes si las toxicidades eran "aceptables" para ellos? (La toxicidad se define como la medida en que algo es venenoso o dañino).
- **Manejable:** los eventos graves y las muertes nunca se pueden ser considerar manejables. Incluso las toxicidades manejables son una carga y disminuyen la calidad de vida de los pacientes. (En otras palabras, incluso los efectos secundarios percibidos como manejables por los investigadores pueden traducirse en un día, o una semana, un mes o un año miserable, para un paciente con cáncer).
- **Factible:** ¿cuál es el umbral de viabilidad de un tratamiento? ¿Será suficiente la mención de "el tratamiento es factible" para obtener el consentimiento del paciente a un tratamiento? (En otras palabras, ¿qué significa que los investigadores informen que es posible o razonable hacer el tratamiento?).
- **Perfil de toxicidad favorable:** ¿favorable en comparación con qué? El umbral de toxicidades duraderas y, por lo tanto, de idoneidad varía de un paciente a otro.
- **Tolerable o bien tolerado:** solo el paciente puede decidir si algún efecto secundario es tolerable.
- **Seguro:** cualquier tratamiento contra el cáncer que haya resultado en una muerte relacionada con el tratamiento no puede considerarse seguro.

Y aquí hay un extracto de los mensajes clave del artículo, tal como lo dice la revista:

- Los términos vagos y subjetivos pueden disminuir la percepción de daño e influir en las decisiones sobre el tratamiento
- Todos los ensayos oncológicos deben informar completamente sobre todos los eventos adversos y evitar los términos subjetivos

Un oncólogo que observó que había una desconexión entre lo que leyó y lo que vio en la práctica.

Gyawali me envió por correo electrónico algunos antecedentes sobre las razones por las que estudió este tema.

"Sentí que era una especie de engaño. Me imaginé lo que sentiría la familia de un paciente fallecido por la toxicidad del tratamiento, al leer el informe que decía que "la toxicidad era aceptable" o que "el tratamiento era seguro". Además, consideré que no era apropiado que los médicos etiquetaran la toxicidad que nuestros pacientes experimentan como aceptable. Mi opinión es que solo los pacientes que experimentan estos efectos secundarios pueden decir si fueron aceptables o no. Esta minimización de la toxicidad es muy perjudicial porque hace que los clínicos piensen que un medicamento es más seguro de lo que realmente es".

Para Gyawali era tan increíble lo que había descubierto que publicó un Tweetorial para explicar con más detalle la

investigación que él y sus colegas habían hecho ([https://twitter.com/oncology\\_bg/status/1058035886301032448](https://twitter.com/oncology_bg/status/1058035886301032448)).

### Noticias y mensajes publicitarios que empeoran las cosas.

Ahora piense en lo que sucede cuando los periodistas o personal de marketing tratan de traducir estos resultados de ensayos clínicos que se describen de esta manera en revistas médicas. La terminología vaga y subjetiva sirve para minimizar la sensación de posibles daños, mientras que a menudo se enfatiza y se exagera la discusión de los beneficios potenciales.

Este es otro ejemplo del flujo contaminado de información médica que hemos discutido con frecuencia en este sitio, y otro ejemplo del daño que los medios de comunicación engañosos pueden causar al paciente cuando se incluyen artículos de revistas bajo el paraguas de los medios de comunicación, como hacemos nosotros. Los diarios proveen noticias a diario y semanalmente, buscando y disfrutando la atención que reciben.

Uno de nuestros 10 criterios de revisión es si una noticia o un comunicado de prensa ha explicado y cuantificado adecuadamente los daños potenciales de una intervención. En nuestra explicación de por qué ese criterio de daños es importante, afirmamos: Muchas noticias enfatizan o exageran los beneficios potenciales al tiempo que minimizan o ignoran completamente los daños potenciales.

Puede que:

- No mencionen los posibles daños.
- No cuantifiquen los daños potenciales.
- No describan la gravedad de los daños potenciales.
- No tengan en cuenta los efectos secundarios "menores" que podrían tener un impacto significativo en la vida de un paciente.
- Confíen demasiado en una anécdota del paciente sobre la seguridad.
- Confían demasiado en el comentario de un investigador sobre un enfoque que "parece ser seguro", sin tener datos de respaldo.

Distancie y mire cuántos de los artículos de revistas sobre ensayos con medicamentos oncológicos minimizaron los daños. En el artículo de Gyawali, el 43% de los informes de ensayos de medicamentos oncológicos contenían uno o más de los términos vagos eufemísticos sobre la seguridad de los medicamentos que hemos mencionado anteriormente. Según nuestros datos, cuando los periodistas informan sobre los beneficios de nuevas intervenciones, el 63% de las más de 2.600 noticias que hemos revisado en los últimos 12 años sobre los beneficios de los medicamentos fueron calificadas como insatisfactorias según este criterio. Esto da una imagen terrible de la enorme muestra de noticias diarias. Los comunicados de prensa son aún peores: el 78% de los casi 600 comunicados de prensa realizados por los responsables de relaciones públicas que revisamos fueron calificados como insatisfactorios, según el criterio de daños. Esto ayuda a ver el efecto amplificado de la corriente contaminada de noticias de investigación en atención médica hasta llegar a un público no informado.

Descripción insatisfactoria de daños del tratamiento para el paciente

Ensayos oncológicos analizados en el estudio BMJ	43% utilizaron eufemismos vagos
2.600 noticias revisadas por HealthNewsReview.org	63% calificadas como insatisfactorias
600 comunicados de prensa de relaciones públicas	78% calificadas como insatisfactorias

Lo vemos no solo en los mensajes de los medios de comunicación sobre medicamentos contra el cáncer, sino también en artículos sobre todo tipo de intervenciones de atención médica. Algunos ejemplos:

- El anuncio que aboga por un aumento en las pruebas de detección de diabetes ignora los daños del sobrediagnóstico (<https://www.healthnewsreview.org/news-release-review/announcement-advocating-increased-screenings-for-diabetes-ignores-harms-of-overdiagnosis/> )
- Los daños graves que causa la estimulación cerebral profunda ignorados por completo en el comunicado de prensa (<https://www.healthnewsreview.org/news-release-review/serious-harms-from-deep-brain-stimulation-completely-ignored-in-pr-release/> )
- Daños y datos de supervivencia ausentes en el comunicado de Fred Hutch sobre la inmunoterapia para prevenir la recaída de la leucemia (<https://www.healthnewsreview.org/news-release-review/harms-and-survival-data-absent-from-fred-hutch-release-on-immunotherapy-for-preventing-leukemia-relapse/> )
- Los daños potenciales se minimizan cuando Newsweek informa prematuramente sobre la "promesa" de la ketamina como tratamiento para adolescentes deprimidos (<https://www.healthnewsreview.org/review/newsweek-prematurely-reports-promise-for-ketamine-as-a-treatment-for-depressed-teens/> )
- Daño del paciente en los anuncios de Opdivo y otras inmunoterapias contra el cáncer. (<https://www.healthnewsreview.org/2018/05/patient-harm-from-ads-for-opdivo-and-other-cancer-immunotherapies/> )

Gyawali está de acuerdo en que los periodistas se vuelven cómplices en la difusión de información errónea sobre los daños.

Los medios generalmente recogen los resúmenes / conclusiones (del artículo de una revista) y escriben declaraciones generales o titulares, tales como "un nuevo medicamento contra el cáncer es eficaz en el cáncer XXX y es totalmente seguro". Ningún medicamento contra el cáncer es seguro, siempre hay un punto de equilibrio. Esta comprensión es crucial porque la mayoría de los medicamentos contra el cáncer solo proporcionan beneficios modestos, muy pocos son realmente transformadores. Por lo tanto, declaraciones como "la toxicidad fue manejable" se propagan a través de los medios de comunicación a partir de artículos científicos y generan percepciones falsas en los pacientes: beneficios exagerados y daños subestimados.

Los lectores de estos informes de ensayos (médicos, pacientes, personas de los medios de comunicación) confiarán en estas declaraciones generalizadas sobre la toxicidad que indican que el nuevo medicamento tiene un mejor perfil riesgo-beneficio que el que realmente existe. Esto finalmente dañará a los pacientes.

Creo que es responsabilidad de los medios profundizar e informar sobre la verdadera incidencia de toxicidad en lugar de copiar estas frases generalizadas.

## Referencias

1. Gyawali Bishal, Shimokata Tomoya, Honda Kazunori, Ando Yuichi. Reporting harms more transparently in trials of cancer drugs BMJ 2018; 363:k4383

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

**La FDA elude la demanda, inspirada en la muerte, sobre el consentimiento informado** (*FDA dodges death-inspired suit over study volunteer consent*)

*BloombergLaw*, 23 de octubre de 2018

<https://news.bloomberglaw.com/pharma-and-life-sciences/fda-dodges-death-inspired-suit-over-study-volunteer-consent>

Traducido por Salud y Fármacos

Un tribunal rechazó por segunda vez la demanda del Centro para la Ciencia Responsable, un grupo de defensa del bien público que pide que la FDA modifique su reglamento de consentimiento informado para proteger mejor a los participantes en ensayos clínicos.

La demanda surgió por informes de que desde 2013 se han producido al menos 153 muertes relacionadas con el tratamiento recibido durante ensayos clínicos, incluyendo una durante un estudio de inmunoterapia contra el cáncer patrocinado por Juno Therapeutics Inc.

El Centro para la Ciencia Responsable presentó una demanda para obligar a la FDA a agregar tres temas a sus regulaciones sobre el consentimiento informado, para que los participantes en los ensayos tengan más información sobre las diferencias entre los ensayos en animales y en seres humanos. La primera solicitud del grupo fue rechazada porque el tribunal dijo que no tenía la autoridad para escuchar la demanda. El segundo intento del grupo fracasó por los mismos motivos, dijo el juez James E. Boasberg, del Tribunal de Distrito de Estados Unidos para el Distrito de Columbia, en un fallo del 22 de octubre de 2018.

La idoneidad del consentimiento informado suele ser un elemento clave en los juicios relacionados con la investigación médica. Y reclutar suficientes participantes para los ensayos clínicos es un desafío continuo para las compañías farmacéuticas que quieren obtener el permiso de comercialización para sus productos. Esto es especialmente cierto en la carrera por desarrollar terapias biológicas innovadoras para el cáncer, como CAR-T, que manipula los genes para entrenar el sistema inmunológico de un paciente a atacar las células cancerosas. Uno de los demandantes de Centro es el padre de un paciente de 24 años, Max Vokhgelt, quien murió dos días después de recibir tratamiento con CAR-T cuando participaba en un estudio clínico de Juno.

Novartis AG, Kite Pharma Inc. y Gilead Sciences Inc. están entre las compañías pioneras en CAR-T, que significa terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos. Otras compañías, como Juno, Bluebird Bio Inc., Celgene Corp., Cellectis SA y Seattle Genetics, también están compitiendo por ocupar un lugar en un mercado de miles de millones de dólares.

### Solicitud denegada

El Centro presentó su demanda después de que la FDA rechazara una petición de 2014 donde solicitaba a la agencia que revisara sus regulaciones para exigir que se informe a los participantes en los ensayos cuando los medicamentos que se les va a administrar se han testado principalmente en animales. Los modelos animales pueden ser factores predictivos poco confiables de la respuesta humana, especialmente para las nuevas terapias biológicas como CAR-T, que están saliendo al mercado, dijo el centro.

En 2017, la agencia rechazó la solicitud y consideró que era demasiado amplia porque las regulaciones de consentimiento informado se aplican a todos los ensayos clínicos, y las advertencias adicionales que los demandantes querían solo se aplicaban a la investigación clínica con medicamentos.

Después de que la FDA rechazara la petición, los demandantes presentaron una demanda alegando que la negación de la agencia fue arbitraria y violó la Ley de Procedimiento Administrativo.

Boasberg rechazó la queja original del grupo porque el centro no había establecido suficientemente que tenía derecho a demandar a la FDA por esos motivos, pero permitió que el grupo hiciera una enmienda, volviera a presentar su queja e intentar establecer que tenían ese derecho.

Al Centro para la Ciencia Responsable no le fue mejor en su segundo intento. El tribunal explicó que el Centro no documentó suficientemente bien que la negativa de la FDA de agregar a los formularios de consentimiento más información sobre los peligros de los ensayos clínicos a los sujetos de investigación le había perjudicado. Debido a que el grupo no pudo demostrar que tenía jurisdicción (conexión y daños suficientes por la negativa de la FDA a su petición), el tribunal desechó la demanda por segunda vez.

El Centro está revisando la opinión para decidir cuáles serán los próximos pasos, incluyendo una posible apelación, dijo Alan Milstein con Sherman Silverstein Kohl Rose & Podolsky, a BloombergLaw el 23 de octubre de 2018.

Bloomberg Law pidió comentarios al gobierno, pero nadie estaba disponible para responder.

Sherman Silverstein Kohl Rose & Podolsky representaron al Centro para la Ciencia Responsable que se describe a sí mismo como una organización sin fines de lucro que reclama pruebas más modernas y predictivas para el desarrollo de medicamentos.

La División Civil de la, División de Protección al Consumidor del Departamento de Justicia, representó a la FDA.

El caso se puede encontrar en: Ctr. for Responsible Sci. v. Gottlieb (<https://www.leagle.com/decision/infdc020180427j17>) 2018 BL 388055, D.D.C., No. 17-2198 (JEB), 10/22/18.

**La FDA planea obviar al consentimiento informado en algunos ensayos clínicos** (*FDA plans to waive informed consent for some clinical trials*)

Nick Paul Taylor

*Medtechtive*, 14 de noviembre de 2018

<https://www.medtechtive.com/news/fda-plans-to-waive-informed-consent-for-some-clinical-trials/542220/>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA planea dejar de exigir que los investigadores clínicos obtengan el consentimiento informado cuando sus estudios representan un riesgo mínimo para los sujetos humanos.

Los cambios regulatorios propuestos otorgarían a los comités de ética (o juntas de revisión institucional, IRB) el poder de alterar u obviar el requisito de consentimiento informado si se cumplen ciertos criterios.

La FDA presentó la idea como parte de la implementación de la Ley de Curaciones del Siglo XXI (21st Century Cures Act).

Desde principios de los años sesenta, la ley estadounidense ha exigido que los investigadores y patrocinadores de ensayos clínicos obtengan el consentimiento informado de los voluntarios antes de inscribirlos en estudios. Esta disposición está diseñada para garantizar que las personas entienden lo que implica participar en un ensayo antes de inscribirse, pero en ciertas situaciones ralentiza el progreso.

Las Enmiendas a los Dispositivos Médicos de 1976 abordaron uno de los problemas al permitir, en ciertas situaciones que ponen en peligro la vida, que los investigadores utilizaran productos experimentales sin obtener el consentimiento informado. Sin embargo, las enmiendas no abordaron todas las situaciones en que los investigadores ven al consentimiento informado como una barrera innecesaria para la investigación.

"A lo largo de los años, hemos recibido comentarios de patrocinadores e investigadores que no pueden avanzar en sus importantes investigaciones clínicas con riesgo mínimo porque se hacen en entornos en que es imposible obtener el consentimiento informado", dijo el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb en un comunicado.

Anteriormente, la FDA no tenía capacidad para obviar el requisito de consentimiento informado en estas situaciones. Eso cambió con la aprobación de la Ley de Curaciones del siglo XXI en 2016. Para garantizar que la flexibilización de la norma ofrezca garantías suficientes, la FDA planea adoptar la Regla Común (Common Rule) que se ha estado utilizando para proteger a los sujetos en los estudios realizados o respaldados por el Departamento de Salud (HHS) desde principios de los años noventa.

La Regla Común (Common Rule) original establece que el ensayo debe cumplir cuatro criterios para que un IRB renuncie o modifique el requisito de consentimiento informado. Los

criterios establecen que: el ensayo debe implicar un riesgo mínimo, las normas actuales de consentimiento informado dificultan grandemente que se pueda realizar el experimento, y la exención no afecta adversamente los derechos ni el bienestar de los sujetos. Cuando sea apropiado, los investigadores deberían proporcionar la información pertinente a los sujetos después de su participación.

La FDA propone incluir los requisitos de la Regla Común en sus propias regulaciones. Al hacerlo, la FDA planea pasar por alto un quinto criterio que se ha agregado recientemente sobre el uso de muestras biológicas identificables o información privada. La FDA piensa que se puede mejorar simplemente adoptando los cuatro criterios originales, pero está abierta a recibir comentarios sobre los méritos de esa propuesta.

La medida fue elogiada por el ex comisionado de la FDA de la administración de Obama, Robert Califf.

**Como un simple "gracias" puede mejorar los ensayos clínicos** (*How a simple 'thank you' could improve clinical trials*)

*Nature*, 2018; 563, 293-294 doi: 10.1038/d41586-018-07410-0

<https://www.nature.com/articles/d41586-018-07410-0?cid=Second+Opinion+-+November+24+2018>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando los investigadores de Pfizer quisieron mejorar sus ensayos clínicos, los participantes tuvieron una sugerencia clara: los investigadores deberían agradecerles su participación.

Es algo simple, pero revelador. Cuando se completa un ensayo clínico, muchos participantes se van con las manos vacías. La mayoría nunca vuelve a tener noticias de los investigadores o del patrocinador del ensayo. Muchos no se enteran de los resultados del estudio en que participaron. Esto no es suficiente, y refleja un problema más profundo.

Los participantes en ensayos clínicos y las personas que los cuidan se consideran cada vez más como socios en la investigación. Están más informados que nunca acerca de sus condiciones y de sus opciones médicas. Y están exigiendo, y recibiendo, más voz en la forma en que se diseñan e implementan los ensayos clínicos. Parte de esta actividad ha sido impulsada por las redes sociales, que han permitido que las personas con problemas médicos y sus cuidadores se unan, compartan sus experiencias y aboguen por el cambio.

Ha habido algún avance. A fines de la década de 1990, Sharon Terry acudió a una reunión de los Institutos Nacionales de la Salud de EE UU para hablar sobre un proyecto para estudiar una afección llamada pseudoxanthoma elasticum, que afecta a las fibras elásticas de algunos tejidos. Aunque Terry fundó el grupo de defensa que quería financiar parte del estudio, se le dijo que no podía unirse a la reunión porque no estaba capacitada en investigación biomédica. Finalmente, se le permitió asistir, pero solo si se desempeñaba como asistente del director médico de su grupo. (Terry decidió sacar fondos para el proyecto).

Terry dice que hoy es difícil imaginar una escena similar. Ahora, muchas compañías farmacéuticas y centros médicos involucran rutinariamente a las personas con un problema de salud

determinado en el diseño de los ensayos clínicos y quieren obtener retroalimentación temprana, en lugar de arriesgarse a lanzar un ensayo en el que nadie se quiere inscribir. En respuesta, los organizadores de los ensayos han modificado protocolos y creado programas de investigación. En los estudios oncológicos, por ejemplo, este tipo de retroalimentación ha dado un impulso a la búsqueda de formas de combatir los efectos secundarios del tratamiento y mejorar la atención de los sobrevivientes.

Los beneficios de este enfoque son persuasivos. Un mayor compromiso con los participantes podría generar protocolos de ensayos clínicos más efectivos y convenientes para los pacientes. Esto se puede traducir en ensayos que alcancen sus metas de inscripción más rápidamente y con tasas de deserción más bajas.

Nancy Roach, fundadora del grupo de defensa Fight Colorectal Cancer en Springfield, Missouri, recuerda una reunión en el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU para hablar sobre un ensayo en que los participantes serían asignados a recibir un tratamiento en base a sus mutaciones tumorales. Un borrador de la propuesta requería que las muestras de tumores se caracterizaran en tres o cuatro semanas. Roach, al igual que otros que en representación de los participantes participaban en la reunión, dijeron que no funcionaría: lo máximo que estarían dispuestos a esperar antes de decidirse por un tratamiento sería dos semanas. Después, una encuesta a clínicos e investigadores confirmó que solo esperarían dos semanas antes de decidir el tratamiento. El equipo del proyecto trabajó con los patólogos de los lugares en donde se iba a realizar el ensayo para acortar el

tiempo necesario para procesar las muestras. El ensayo, llamado NCI-MATCH, inicialmente tuvo problemas para alcanzar esos objetivos porque se inscribieron muchas más personas de lo esperado. Hasta el momento, hay más de 6.000 participantes.

Más proyectos deberían seguir este enfoque. Es importante asegurar que cuando se utiliza la frase "involucrar al paciente", está respaldada por acciones significativas. No es suficiente tener a un posible participante en el ensayo durante las reuniones para discutir los diseños del protocolo. Y es inaceptable que algunos científicos todavía estén consultando con gente sobre un protocolo cuando ya ha sido aprobado por el comité de ética y todos los involucrados son reacios a revisarlo.

Involucrar significa capacitar a los participantes y quienes les cuidan para que puedan contribuir con confianza. Algunos dicen que es intimidante estar en una sala llena de especialistas, con la responsabilidad adicional de hablar por toda una comunidad de personas que tienen un problema médico. Involucrar también significa que los investigadores estén dispuestos a incorporar los comentarios de los pacientes. Hay muchos ejemplos de mejores prácticas a seguir, incluyendo lecciones de científicos sociales que han estudiado el compromiso de la comunidad para saber cuál es la mejor manera de lograrlo.

Los ensayos clínicos dependen de la disposición de los participantes, algunos de los cuales están críticamente enfermos. Todos merecen un agradecimiento. Tienen razón cuando esperan mucho más.

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

**Empresas pequeñas y nuevas (Startups) mejoran el reclutamiento para ensayos clínicos, la inscripción, retención y el diseño** (*The innovative startups improving clinical trial recruitment, enrollment, retention, and design*)

Jack Kaufman

*Mobihealthnews*, 30 de noviembre de 2018

<https://www.mobihealthnews.com/content/innovative-startups-improving-clinical-trial-recruitment-enrollment-retention-and-design>

Traducido por Salud y Fármacos

El mercado de ensayos clínicos es enorme. Para comprender su escala, considere que actualmente ClinicalTrials.gov incluye más de 280.000 ensayos de investigación clínica activos [nota de los editores de Salud y Fármacos: hay que advertir que este número incluye ensayos clínicos no solo de principios activos], en comparación con solo 2.119 en el año 2000, y se espera que el valor del mercado siga creciendo hasta alcanzar los US\$65.200 millones en 2025.

A pesar del impresionante tamaño del mercado de ensayos clínicos, la industria enfrenta varios desafíos.

El principal desafío para la realización de un ensayo clínico es su costo. Un informe para el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU estimó que la suma (costo medio total) de hacer un ensayo clínico de cada una de las cuatro fases I, II, III y IV (Nota de los editores de Salud y Fármacos: los autores del informe calcularon el costo de los ensayos de cada fase para un

determinado producto y lo dividieron entre el número de ensayos de cada fase; y luego sumaron los costos medios de cada fase) puede oscilar entre US\$44 millones y US\$115,3 millones [1], según el área terapéutica del medicamento. Además, menos de uno de cada 10 medicamentos que ingresan a los ensayos clínicos se comercializan.

Si bien un medicamento que logre superar con éxito todas las fases de investigación y desarrollo, y la aprobación de la FDA puede aportar cientos de millones o miles de millones a la capitalización de mercado de una compañía farmacéutica, el costo del fracaso de uno solo de sus candidatos farmacológicos puede ocasionar problemas importantes.

Solo hay que observar los efectos de los estudios clínicos fallidos de compañías como Axovant, Flex Pharma o Novartis para comprender los problemas que se generan cuando fracasa un ensayo clínico o un medicamento.

Teniendo en cuenta la gran importancia de los ensayos clínicos, utilizaremos este artículo para analizar los problemas en cada parte del proceso de los ensayos clínicos y daremos algunos ejemplos de cómo nuevas empresas están utilizando tecnologías para solucionarlos.

### Mejorar el diseño del estudio clínico

Las compañías farmacéuticas saben que la mayoría de sus ensayos clínicos fracasarán. Al mismo tiempo, reconocen que



muchos de sus estudios clínicos fracasan no por problemas de eficacia de los medicamentos, sino por errores prevenibles.

Según una investigación publicada por Clinical Leader [2], solo la mitad de los medicamentos rechazados por la FDA fracasan por problemas de eficacia. El 50% de los medicamentos rechazados fracasan porque no siguen oportunamente los comentarios de la FDA, no presentan los formularios a tiempo o no entienden correctamente el momento preciso en que la FDA realiza partes cruciales de la revisión.

Esto significa que las compañías farmacéuticas pueden aumentar la tasa de éxito de sus ensayos clínicos mejorando el diseño, la ejecución y la administración de sus estudios.

Algunas de las empresas nuevas que desean ayudar a las empresas biotecnológicas y farmacéuticas a mejorar el diseño de los protocolos y la ejecución de estudios son:

Trials.ai (Divulgación: una empresa de cartera Dreamit) utiliza inteligencia artificial para analizar grandes bases de datos genómicos, estudios clínicos anteriores, artículos de revistas y otras formas de investigación para determinar cómo las organizaciones pueden diseñar mejor sus estudios. Subsecuentemente, mejoran la ejecución del estudio al mejorar la adherencia al protocolo, los cálculos de elegibilidad de pacientes, la gestión de las visitas del paciente, el rendimiento del sitio, las estadísticas de retención, el informe de eventos adversos y más.

Protocols.io, es un repositorio de métodos científicos y protocolos de libre acceso. Los investigadores pueden cargar sus protocolos y prácticas, compartirlos con grupos públicos o privados y recibir crédito. Gracias a Protocols.io, los que hacen ensayos clínicos pueden acceder fácilmente a métodos apropiados para sus estudios.

ProofPilot, facilita muchísimo que cualquier persona diseñe un estudio de investigación o ensayo clínico. Con ProofPilot, los investigadores crean un estudio utilizando un diseñador visual de protocolo, exploran y personalizan las tareas del estudio, aplican reglas para vincular las tareas, asignan tareas a los participantes en función de las reglas del estudio y envían automáticamente recordatorios a los participantes.

Medaptive Health desarrolla un producto de código abierto que facilita a los investigadores el uso del protocolo de un estudio clínico para involucrar automáticamente y de forma continua a los participantes, y lo hace mediante encuestas, asignando tareas con sensores del teléfono, enviando actualizaciones periódicas e información personalizada, y obteniendo información de los wearables (wearables son apps que miden diferentes aspectos del funcionamiento y comportamiento humano).

### **Para facilitar el emparejamiento de pacientes con ensayos clínicos**

Solo necesita buscar en Google "¿cuántos ensayos clínicos tienen dificultades para encontrar pacientes?" y le saldrán aproximadamente 47.500.000 resultados acerca de los problemas en reclutar pacientes para estudios.

Específicamente, los periodistas y académicos han escrito artículos sobre cómo los ensayos para tratar el cáncer, la

enfermedad hepática y la enfermedad de Alzheimer han tenido problemas en encontrar pacientes para sus estudios.

Los datos sobre los problemas de reclutamiento en los ensayos clínicos muestran un panorama aún peor. En un caso, un informe indicó que el 20% de los ensayos clínicos oncológicos fracasan debido al reclutamiento inadecuado de pacientes [3].

Otro informe de 2011 del Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos [4] encontró que dos tercios de los sitios de ensayos clínicos no cumplen con los requisitos de inscripción en ensayos individuales.

Estos datos indican que es difícil encontrar pacientes para ensayos clínicos, especialmente ensayos clínicos centrados en enfermedades o trastornos raros. ¿Por qué? Si bien las razones pueden variar, la mayoría de los patrocinadores e investigadores tienen problemas para reclutar pacientes debido a uno o más de los siguientes factores:

- El abrumador número de opciones de ensayos clínicos.
- La falta de recomendaciones por parte de los proveedores.
- La carga de tiempo que supone para los pacientes.
- El hecho de que muchos pacientes solo buscan ensayos clínicos cuando todas las demás opciones de tratamiento estándar han fracasado.
- La incapacidad de los patrocinadores e investigadores para encontrar pacientes con afecciones inusuales.
- El alto costo de encontrar decenas, cientos o incluso miles de pacientes para un solo ensayo.

Para abordar estos problemas específicos, han surgido muchas nuevas empresas de reclutamiento de pacientes, que aparejan a candidatos con ensayos clínicos. Algunas de las compañías que se enfocan en el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos incluyen:

Deep 6 AI, utiliza inteligencia artificial para analizar datos clínicos estructurados y no estructurados e identificar datos clínicos que pueden servir para aparejar a los pacientes con los criterios de los ensayos clínicos. Después de hacer este análisis, es mucho más fácil para los investigadores identificar y contactar a los pacientes que cumplen los criterios para participar en los ensayos clínicos.

Clinical Trial Connect trabaja con fundaciones y comunidades que brindan apoyo a personas que enfrentan enfermedades específicas. Algunos de los socios de Clinical Trial Connect incluyen a la Fundación de la Enfermedad Celíaca, la Sociedad Nacional de Tumores Cerebrales y la Fundación Nacional de Psoriasis. Las fundaciones que son socios incorporan el producto de Clinical Trial Connect en su sitio web, facilitando que los pacientes lo encuentren y expresen interés en participar en estudios de investigación relevantes.

SubjectWell es un mercado de reclutamiento de pacientes que utiliza un modelo de negocio único, basado en el desempeño, solo cobra cuando los pacientes que recluta son aleatorizados en un ensayo clínico. Los anuncios de la compañía llegan a más de 29 millones de personas cada mes, y cada día examinan a más de 1.000 pacientes para inscribirlos en estos ensayos.

PatientWing es una plataforma de reclutamiento en línea para ensayos clínicos. Con esta empresa, los investigadores y patrocinadores pueden crear fácilmente páginas de inicio que se pueden acceder en dispositivos electrónicos móviles, y a las que se ha dado mayor visibilidad a través de un SEO (Search Engine Optimization, que es un mecanismo para dar más visibilidad a ciertas páginas) y formas que facilitan la navegación en línea de los pacientes durante el proceso de llenar la solicitud.

### **Mejorar el proceso de inscripción en ensayos clínicos**

Una vez que los patrocinadores de los ensayos clínicos y los investigadores han identificado posibles participantes, los desafíos no necesariamente terminan ahí. La mayoría de los estudios clínicos tienen largas listas de criterios de inclusión y exclusión que los pacientes deben cumplir o no cumplir, respectivamente, para poder participar.

El proceso de determinar si los posibles participantes cumplen con estos criterios suele ser largo y costoso. Para ver si califican para el estudio, la mayoría de las personas primero tienen que superar un primer despistaje por teléfono y luego tienen que ir al sitio de investigación para que les hagan los análisis iniciales, que pueden incluir diagnósticos de laboratorio e imágenes. Además de realizar estas pruebas, la mayoría de los sitios de investigación recopilarán las historias médicas de los pacientes.

Recopilar y analizar toda esta información del paciente puede llevar mucho tiempo. Además, cuanto más tiempo lleva inscribir a los pacientes en los ensayos clínicos, más caros resultan para las compañías farmacéuticas.

Desafortunadamente para los patrocinadores de ensayos e investigadores, muy pocas empresas nuevas están abordando los desafíos relacionados con la inscripción de pacientes. Algunas de las empresas mencionadas en la sección anterior, como Deep 6 AI, PatientWing y SubjectWell, ayudan con la inscripción de pacientes al determinar si los pacientes cumplen con los criterios de inclusión o al facilitar la interacción con los pacientes a medida que avanzan en el proceso de inscripción.

Verified clinical trials es otra empresa que opera en este espacio. Su base de datos evita que los pacientes se inscriban en múltiples ensayos clínicos y determina si un paciente dado puede ocasionar violaciones del protocolo. DocuSign, es una gran empresa que simplifica el proceso de firma de documentos en línea, aporta soluciones a las ciencias de la vida porque facilita que los pacientes firmen los documentos necesarios para inscribirse en un ensayo.

Si bien estas soluciones brindan valor a los operadores y patrocinadores de ensayos clínicos, no les ayudan a determinar más rápidamente si los pacientes cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. Esto significa que hay oportunidades para desarrollar productos para este mercado.

### **Problemas tras la inscripción en un ensayo clínico**

Un estudio encontró que faltaban datos de resultados para el 89% de los ensayos clínicos revisados [5]. Un informe compilado por Forte Research determinó que la tasa de abandono promedio en todos los ensayos clínicos es del 30% [6]. Otra investigación demostró que "el 40% de los pacientes no se adhieren a IMP

[producto médico en investigación] después de transcurridos 150 días en un ensayo clínico" [7].

Estos hallazgos sugieren que tres de los problemas más importantes que enfrentan los ensayos clínicos son el abandono del paciente, la falta de adherencia del paciente y la falta de recopilación de datos precisos.

Varias empresas nuevas han desarrollado productos de salud digital, inteligencia artificial y servicios tecnológicos para resolver estos problemas y mejorar la retención y precisión de los ensayos clínicos.

### **Mejorar la adherencia del paciente**

Durante un ensayo clínico, los pacientes dejan de tomar el producto en investigación por diversos motivos. Algunas veces comienzan a sentirse mejor y no creen que necesiten seguir tomando el medicamento. Otras veces, no se sienten mejor, piensan que el medicamento no está funcionando y dejan de tomarlo.

Independientemente de las causas específicas de la falta de adherencia del paciente durante los ensayos clínicos, las altas tasas de no adherencia generan problemas significativos para los patrocinadores e investigadores. Los estudios con muchos pacientes que no se adhieren al protocolo de investigación tienen que reclutar a más personas para mantener un poder estadístico adecuado. Encontrar a estos pacientes adicionales cuesta dinero y puede tomar mucho tiempo.

Varias empresas nuevas como Towerview Health, Wellth (Divulgación: Compañías de la cartera Dreamit), Pillsy, MedMinder, AdhereTech y Medisafe tienen como objetivo mejorar la adherencia a los medicamentos utilizando pastilleros inteligentes o frascos de pastillas, pastilleros virtuales o incentivos basados en la economía del comportamiento. Aunque no queda claro cuál es la mejor solución para mejorar la adherencia, cada una de estas compañías tiene opciones para resolver este problema.

Las soluciones como emocha Mobile Health (Divulgación: una compañía de la cartera Dreamit) y AiCure también pretenden mejorar la adherencia a la medicación utilizando formas digitales de terapia observada directamente (DOT), que involucra a una persona o a una aplicación de inteligencia artificial que observa cómo los pacientes toman su medicación. Las investigaciones indican que los pacientes que reciben DOT completan el tratamiento entre el 86 y 90% del tiempo, en comparación con solo el 61% en el caso de las terapias autoadministradas.

### **Reducir el abandono de los pacientes**

Brite Health es una compañía que está trabajando en reducir el número de pacientes que abandonan el ensayo clínico. El producto de la empresa analiza los datos estructurados y no estructurados de pacientes y luego envía mensajes personalizados y notificaciones para alentar a las personas a continuar participando en el ensayo. También predice los pacientes que probablemente abandonarán el estudio y lo notifica al personal del ensayo para que puedan intervenir.

En este momento, algunas otras empresas nuevas se centran en la prevención de abandono de los ensayos clínicos y en afianzar el

compromiso de los participantes. ProofPilot, PatientWing y Medaptive Health son las únicas otras empresas que parecen ofrecer herramientas para estimular la participación.

Como es probable que el abandono del paciente continúe siendo un problema importante en el futuro inmediato, en esta área hay muchas oportunidades para innovar.

### Mejorar la recopilación de datos

Durante un estudio clínico, siempre hay un porcentaje de los sitios de investigación que no cumplen con las expectativas de recopilación completa y precisa de datos. Los datos incompletos o inexactos pueden causar retrasos significativos para la finalización de un ensayo.

Por esa razón, es importante que los patrocinadores de los ensayos y los coordinadores de investigación clínica tengan la capacidad de identificar fácilmente los sitios de investigación que peor se desempeñan en esta área. Una herramienta como Trials.ai proporciona información inmediata a los organizadores de investigación clínica para que corrijan los obstáculos de recolección de datos.

Además, frecuentemente, los pacientes tienen que ir a los sitios de investigación para proporcionar datos clínicos críticos. El desplazamiento para estas visitas puede sumar muchas horas en el transcurso de un ensayo. Debido a la carga del desplazamiento, algunos pacientes pueden omitir las visitas o abandonar el estudio por completo.

Hawthorne Effect creó un servicio para mejorar la recopilación de datos de ensayos clínicos. La compañía emplea una red de profesionales de la salud capacitados que visitan a pacientes en sus hogares o lugares de trabajo para recopilar datos esenciales para los ensayos clínicos, lo que facilita su participación y una recopilación de datos más completa.

### El futuro de los ensayos clínicos

No es ningún secreto que los ensayos clínicos son extremadamente valiosos. Después de todo, son la principal forma en que las compañías y los científicos prueban nuevas intervenciones y determinan su eficacia y seguridad.

Se sabe que una variedad de problemas afecta a los ensayos clínicos. Desde sus altos costos hasta el reclutamiento y la retención de pacientes. Tener éxito en ejecutar un experimento no es fácil.

Mejorar esta parte vital de la investigación médica y farmacéutica es fundamental, ya que significa que más medicamentos y más dispositivos médicos que posiblemente salven vidas tienen la oportunidad de salir al mercado. Al mismo tiempo, el tamaño del mercado de los ensayos clínicos lo convierte en una oportunidad atractiva para la innovación.

A pesar de que cientos de nuevas empresas se han apresurado para optimizar los procesos de los ensayos clínicos, todavía hay áreas a las que las nuevas empresas pueden contribuir.

### Referencias

1. Sertkaya A, Birkenbach A, Berlind A, Eyraud J para Eastern Research Group, Inc. Examination Of Clinical Trial Costs And Barriers For Drug Development Final. Task Order No. HHSP23337007T;

CONTRACT NO. HHSP23320095634WC, 25 de julio de 2014  
[https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/77166/rpt\\_erg.pdf](https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/77166/rpt_erg.pdf)

2. Plaford C Why Do Most Clinical Trials Fail? Clinical Leader, 8 de julio de 2015 <https://www.clinicalleader.com/doc/why-do-most-clinical-trials-fail-0001>
3. FDAmop. About 20% of Cancer Clinical Trials Fail Due to Low Patient Recruitment, 14 de enero de 2016.  
<https://www.fdamap.com/about-20-per-cent-of-cancer-clinical-trials-fail-due-to-low-patient-recruitment.html>
4. Lopienski K. Why do Recruitment Efforts Fail to Enroll Enough Participants? 7 de noviembre de 2017  
<https://forterresearch.com/news/recruitment-efforts-fail-enroll-enough-patients/>
5. Wood AM et al. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. Clin Trials. 2004;1(4):368-76.
6. Lopienski K. Retention in Clinical Trials – Keeping Patients on Protocols. 1 de junio de 2015  
<https://forterresearch.com/news/infographic/infographic-retention-in-clinical-trials-keeping-patients-on-protocols/>
7. Alsumidaie M. Non-Adherence: A Direct Influence on Clinical Trial Duration and Cost, 24 de abril de 2017  
<http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/non-adherence-direct-influence-clinical-trial-duration-and-cost>

### Los riesgos de las grandes bases de datos (Big Data) y la investigación en salud

Salud y Fármacos, 30 de enero de 2019

Melanie Brickman Borchard resumió las discusiones que tuvieron lugar durante un simposio sobre el uso de las grandes bases de datos para hacer investigación en salud, sus recompensas y los riesgos para la ética en un artículo publicado en Outsourcing el 5 de diciembre de 2018 (To access the rewards of big data in health care, potential risks must be managed (<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/12/05/To-access-the-rewards-of-big-data-in-health-care-potential-risks-must-be-managed>))

The New York Academy of Science y New York University School of Medicine organizaron el simposio que fue patrocinado, entre otros, por Johnson & Johnson, Merck, y líderes en cuidados de salud, ciencia y tecnología (23andMe, Duke Clinical Research Institute, FDA, US Department of Health & Human Services, Verily -una compañía de Google-, y Vanderbilt University).

Según Borchard, los cinco puntos más importantes que se discutieron son:

1. Está cambiando la forma en que se genera evidencia. Hasta ahora, los ensayos clínicos eran la única forma científicamente aceptable de evaluar la eficacia de los medicamentos y en menor medida también se utilizaban para informar políticas públicas. Hoy en día se genera muchísima información de otras formas (por ejemplo, a través de los dispositivos electrónicos que utilizamos rutinariamente, que monitorean nuestra ubicación, nuestros patrones de comportamiento y algunos indicadores de salud; las búsquedas que se hacen en internet; los datos de facturación de los seguros de salud etc.). Al conjunto de datos que se recopilan a través de esas fuentes se les ha etiquetado como Big Data. No hay una definición universalmente aceptada de Big Data, es un concepto que todavía está evolucionando, pero sí hay signos claros de que tanto la FDA como otras agencias reguladoras planean incorporar esos datos en su toma de

decisiones. Por eso, si se va a utilizar Big Data para otorgar permisos de comercialización de medicamentos y establecer políticas públicas, es importante hablar y establecer los estándares que este tipo de información deberán cumplir.

2. Hay que buscar el punto de equilibrio entre salvaguardar la privacidad y el impacto en salud. Hay quién ha afirmado que en el mundo de hoy la privacidad no existe, que siempre hay alguna forma de averiguar a quién pertenece la información. Sin embargo, la divulgación de la información en salud puede tener consecuencias importantes para el individuo, (por ejemplo, desde impedirle el acceso a seguros y a trabajos, hasta ser discriminado socialmente). Frente a esta realidad, los participantes estuvieron a favor de aumentar los castigos a los que divulguen información de forma indebida.

3. ¿A quién pertenecen los datos? Si bien tanto los consumidores como los pacientes en un momento u otro autorizamos el uso de su información, hay quien la puede utilizar con fines que no han sido expresamente autorizados, incluyendo la posibilidad de hacer negocio con ella. Sin embargo, legalmente no se ha determinado si esa información, una vez ha sido procesada y anonimizada, sigue perteneciendo al individuo. Por otra parte, hay consumidores y pacientes que piensan que, si alguien se va a lucrar con su información, ellos deberían tener derecho a una recompensa.

4. Los datos pueden estar sesgados. El manejo de los datos puede estar sesgado, ya sea por la forma en que se recopila la información (que puede excluir a ciertos grupos) o por los algoritmos que se utilizan para procesarla (que pueden estar sesgados por los objetivos y creencias, explícitas e implícitas de los investigadores). Hay que hacer lo posible por reconocer y neutralizar esos sesgos.

5. Hay límites a lo que se puede conseguir con Big Data. Ya tenemos cantidades importantes de información médica. Ahora hay que ver como se integra en los sistemas de información existentes y como se utiliza de forma innovadora. Hay que incentivar el uso de las grandes bases de datos para promover el bien común, y recompensar a todos por igual.

Nota: pare ver como la industria está enfrentando las preocupaciones éticas de incorporar Big Data en la salud puede leer en ingles <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/12/05/How-the-industry-is-addressing-the-ethical-concerns-of-incorporating-big-data-into-health-care>

### ¿Por qué esconden información los pacientes? (*Why do patients withhold information?*)

Elizabeth Hlavinka, Staff Writer,

MedPage Today, 30 de noviembre de 2018

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/generalprofessionalissues/76631>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una encuesta, parecería que la mayoría de los pacientes omiten información médica relevante cuando hablan con sus clínicos.

Entre los que respondieron dos encuestas en línea, Amazon Mechanical Turk (MTurk) y Survey Sampling International

(SSI), el 81,1% y el 61,4%, respectivamente, de las personas ocultaron al menos un tipo de información médicamente relevante, informaron Andrea Gurmankin Levy de Middlesex Community College en Middletown, Connecticut, y sus colegas.

Los investigadores escribieron en JAMA Network Open que la información que se ocultó con más frecuencia incluyó el desacuerdo con la recomendación de un médico (MTurk 45,7% y SSI 31,4%) y no entender las instrucciones de los médicos (MTurk 31,8% y SSI 24,3%).

Las razones más comunes para no divulgar información fueron:

- No querer ser juzgado u obligado a escuchar un sermón: MTurk 81,8%; SSI 64,1%
- No querer escuchar lo dañino que es un comportamiento: MTurk 75,7%; SSI 61,1%
- Estar avergonzado: MTurk 60,9%; SSI: 49,9%
- No querer que el clínico piense que es un paciente difícil: MTurk 50,8%; SSI: 38,1%
- No querer quitarle más tiempo al médico: MTurk: 45,2%; SSI 35,9%

"En medicina, la sabiduría convencional de larga data indica que los médicos deben ajustar las respuestas de sus pacientes, por ejemplo, duplicar la cantidad de alcohol que dicen que consumen, para obtener una imagen más precisa de lo que está pasando", dijo Levy a MedPage Today. "Conocíamos este dilema y queríamos explorarlo".

"Nuestra investigación destaca una barrera real en la comunicación abierta y honesta entre el proveedor y los pacientes, que puede afectar la atención al paciente", dijo Levy. "Si se pudiera hacer algo para que los pacientes se sientan cómodos discutiendo información incómoda, mejorando la confianza del paciente o cosas por el estilo, podría tener implicaciones muy tangibles en la salud del paciente".

Eduardo Bruera, MD, del MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas en Houston, señaló que este estudio no diferenció entre no divulgar información y mentir deliberadamente a los médicos. Enfatizó que muchos pacientes pueden optar por no revelar sus hábitos de estilo de vida o su falta de comprensión, pero si un paciente no es sincero cuando un médico indaga sobre cierto aspecto de su historial, puede poner su salud en peligro.

"Como médicos, tenemos la obligación de hacer las preguntas que son importantes para el cuidado del paciente", dijo Bruera a MedPage Today. "Si el paciente no da la información correcta, está en su derecho, pero lo que podría ser muy arriesgado es cuando el médico hace las preguntas correctas y obtiene respuestas incorrectas".

Robert Wachter, MD, de la Universidad de California en San Francisco, dijo que las historias médicas electrónicas, así como el aumento de las páginas web sobre temas médicos que están orientadas al consumidor y que los pacientes pueden consultar antes de ver al médico, pueden amenazar la relación médico-paciente.

Si los pacientes sienten que su médico está prestando más atención a una pantalla que a ellos, dijo, será menos probable que

compartan información confidencial. Por otro lado, los pacientes pueden acudir a la consulta con información errónea que leen en el Internet, lo que podría ocasionar que un gran número de pacientes esté en desacuerdo con la recomendación de su proveedor.

"Por mucho que hablemos sobre pacientes empoderados, atención centrada en el paciente y tratar a los pacientes como socios, en el mundo real hay una diferencia de poder, y los pacientes a menudo se sienten intimidados y piensan que si son completamente abiertos y honestos con sus médicos pueden correr algún riesgo psicológico", dijo a MedPage Today.

Wachter dijo que ciertas técnicas, como poner la computadora a un lado, sentarse en la sala donde se hace el examen y hacer contacto visual, son formas sutiles de contribuir a crear un entorno en el que los pacientes se sientan más cómodos divulgando información.

"Los que estamos en el negocio de la educación médica tenemos la obligación de enseñar a hacer estas cosas porque eso es una parte importante de ser un médico eficaz", dijo.

### Más detalles del estudio

En total, se incluyeron las respuestas de 4.510 participantes en el análisis. En la muestra de MTurk (2.011 pacientes), la mayoría de los pacientes se identificaron como blancos (84,3%) y mujeres (60,7%), y la mayoría calificó su salud como buena (84,8%), y solo 22,5% informaron una enfermedad crónica. La edad media de la muestra de SSI (2.499 pacientes) era mayor (edad mínima 50 y edad media 61, frente a 36 en MTurk); además, la mayoría eran blancos (78,8%) y había menos mujeres (51,1%). Los participantes en SSI también calificaron su salud como buena (79,5%), aunque el 39,2% reportó una enfermedad crónica.

Los participantes respondieron a siete preguntas, que cuestionaron si alguna vez habían evitado decirle a su proveedor de atención médica que:

- No entendió las instrucciones del proveedor
- No estaba de acuerdo con la recomendación del proveedor
- No hizo ejercicio o no hizo ejercicio regularmente
- Tenía una dieta poco saludable o cuán poco saludable era su dieta
- Tomó un determinado medicamento (es decir, deliberadamente no mencionó un determinado producto)
- No tomó los medicamentos recetados según las instrucciones
- Tomó medicamentos recetados a otra persona

En ambas muestras, fue más probable que las mujeres reconocieran haber retenido información que los hombres (MTurk: cociente de probabilidad [OR] 1,88, IC 95% 1,49-2,37; SSI: OR 1,38, IC 95% 1,17-1,64).

También se observó que los más jóvenes eran más reticentes a revelar información (MTurk: OR 0,98; IC del 95%: 0,97 a 0,99; SSI: OR 0,98; IC del 95%: 0,97 a 0,99), así como los más enfermos (MTurk: OR 0,87; IC del 95%: 0,97 -0,99; SSI: OR 0,80, IC 95% 0,72-0,88).

Levy y su equipo reconocieron las limitaciones del análisis, incluyendo que se trata de datos autoreportados y que se recopilaban a través de muestras en línea, que no eran totalmente

representativas (los participantes de MTurk, por ejemplo, reciben un pago por responder encuestas de diversos tipos). Además, los investigadores no asignaron al azar el orden en que se hicieron las siete preguntas, lo que podría haber una asociación de orden, y la lista de razones para ocultar información no se estandarizó en cada pregunta.

Levy no reportó ningún conflicto de interés relevante.

Un coautor recibió subvenciones y honorarios personales o subvenciones personales de Pfizer y BristolMyers Squibb, Janssen y Portola, Blue Cross Blue Shield de Michigan y los Institutos Nacionales de Salud que no estaban relacionadas con el trabajo presentado.

Este trabajo fue financiado por la División de Medicina General de la Universidad de Michigan.

Nota de Salud y Fármacos: Este estudio indica que los estudios que se basan en historias clínicas electrónicas podrían estar utilizando información muy imprecisa.

### Referencias

Levy A, et al "Prevalence of and factors associated with patient nondisclosure of medically relevant information to clinicians" JAMA Network Open 2018; 1(7): e185293.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2716996>

Elstein A "Threats to the validity of the clinical interview" JAMA Network Open 2018; 1(7): e185298.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2716987>

McCarthy, Study: 50 percent of patients withhold information from their doctor, diciembre 19, 2014  
<https://www.nuemd.com/news/2014/12/19/study-50-percent-patients-withhold-information-their-doctor>

### Los modelos animales no son tan informativos como se anticipa

Salud y Fármacos, 30 de enero de 2019

Melissa Fassbender informa en una nota en outsourcing del 19 de noviembre de 2018 (Animal models are less informative than a coin flip, says AAPS speaker <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/11/19/Animal-models-are-less-informative-than-a-coin-flip-says-AAPS-speaker>) que la profesora Lisa Kramer de la Universidad de Toronto dijo durante la reunión de AAPS PharmSci 360 que el valor predictivo de los estudios en modelos animales es inferior al 50% y que los participantes en los ensayos clínicos ignoran los riesgos de participar en los mismos. Según ella, el uso de información procedente de modelos no humanos antes de hacer estudios en humanos ha permitido que medicamentos peligrosos se comercialicen y ha impedido que productos efectivos avancen en el proceso de investigación.

### ¿Cuánto cuestan los ensayos clínicos Fase III? (How much do phase III trials cost?)

Asher Mullard

Nature Reviews Drug Discovery 2018; 17: 777  
<https://www.nature.com/articles/nrd.2018.198>

Traducido por Salud y Fármacos

Se ha estimado que el desarrollo de medicamentos cuesta entre US\$43 millones, en un extremo controvertido del espectro, y US\$2.900 millones en el otro, cuando se incluyen los fracasos, los estudios post-comercialización y el costo de oportunidad.

Para entender mejor estos números, los investigadores han utilizado otra estrategia que consiste en calcular el precio de los ensayos clínicos pivotales. La mediana del gasto en un solo ensayo de fase III es de US\$19 millones, informan en *JAMA Internal Medicine* [1] después de evaluar los detalles de 138 ensayos pivotales para 59 medicamentos nuevos que la FDA aprobó entre 2015 y 2016.

Encontraron que el costo de los ensayos, estimados utilizando una calculadora de costos de la organización de investigación por contrato IQVIA, varían muchísimo. Un ensayo fase III con cuatro pacientes para evaluar el triacetato de uridina de Wellstat para un raro trastorno metabólico hereditario conocido como aciduria orótica probablemente solo cuesta alrededor de US\$2 millones. Pero el ensayo de no inferioridad de Novartis comparando sacubitril-valsartán con enalapril en 8.442 pacientes, analizando la hospitalización y los resultados en la mortalidad cardiovascular, probablemente cueste alrededor de US\$347 millones.

“Nuestro estudio proporciona una perspectiva diferente a la suposición ampliamente sostenida de que los elaborados y costosos ensayos clínicos son la razón principal del alto costo de desarrollar un medicamento nuevo. Estos datos sugieren que se realizan ensayos de alto costo, pero generalmente cuando el efecto de los medicamentos es pequeño o cuando existe un medicamento conocido que proporciona un beneficio clínico. Por otro lado, los ensayos pivotales para fármacos nuevos con beneficios clínicos importantes pueden realizarse a un costo menor”, concluyen los autores.

Este análisis no capturó algunos de los costos de los ensayos que asumen de forma más directa los patrocinadores, como el costo de fabricar los medicamentos y los salarios de los empleados del patrocinador que supervisan los ensayos. El estudio no se diseñó para evaluar los costos de los ensayos fallidos, los ensayos de etapas anteriores o los proyectos de descubrimiento, y no se ajustó para incluir el costo oportunidad de estas inversiones.

Sin embargo, la estimación está en línea con el trabajo previo de los analistas del Grupo KMR que evaluaron los costos de más de 700 ensayos clínicos realizados por 7 compañías farmacéuticas importantes entre 2010 y 2015. En su base de datos, la mediana del costo de un estudio de Fase III fue US\$21,4 millones, informaron el año pasado a *Nature Reviews Drug Discovery* [2]. La mediana del costo de un estudio fase II fue US\$8,6 millones, y mediana del costo de un estudio de fase I US\$3,4 millones.

#### Referencias

- Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1451–1457. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3931
- Martin L et al. How much do clinical trials cost? *Nature Reviews Drug Discovery* 2017;16:381–382.

#### La FDA, los adultos mayores y los ensayos clínicos

*Salud y Fármacos*, 30 de enero de 2019

Según un artículo reciente [1], la FDA dice que no se justifica evitar la inclusión de adultos mayores en los ensayos clínicos (Ver

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM377108.pdf>); y de hecho ha estado intentando ampliar su participación desde 1983. Como en cualquier otro caso, los investigadores tienen que evaluar si los riesgos de participar superan los beneficios.

Los ensayos clínicos pueden ser más riesgosos en la población geriátrica porque estos pacientes suelen tener otros problemas de salud y con frecuencia están polimedcados. Hay otros problemas logísticos, como la movilidad, que también puede evitar la participación de estos grupos de edad, pero esas barreras suelen ser fáciles de superar. Por ejemplo, la telemedicina puede reducir el número de visitas al centro de investigación, y se puede reembolsar el gasto en transporte o facilitar el transporte del paciente cuando se requiera.

La FDA tiene una guía para reembolsar por los gastos de transporte que está disponible en este enlace

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126429.htm>

La Ley de Cuidados del Siglo XXI (21st Century Cures Act), exige que los Institutos Nacionales de Salud analicen las barreras a la participación de los diferentes grupos etarios en ensayos clínicos. Con este fin, el NIH ha organizado diversos talleres. Uno de ellos tuvo lugar en Junio de 2017, donde se concluyó que había acuerdo en ampliar la participación en los ensayos clínicos de todo tipo de pacientes, incluyendo los adultos mayores (<https://healthpolicy.duke.edu/events/evaluating-inclusion-and-exclusion-criteria-clinical-trials>) y el otro en abril de 2018. En la reunión de 2018 se discutieron los criterios de inclusión y exclusión en los ensayos clínicos para incluirlos en las guías de la FDA

(<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDARA/UCM613054.pdf>). El taller concluyó que ampliar la inclusión de pacientes y aumentar su diversidad es una prioridad para los reguladores, patrocinadores, investigadores y defensores de los pacientes.

#### Referencia

Fassbender M. FDA outlines renewed efforts to include older adults in clinical trials. *Outsourcing*, 17 de julio de 2018

<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/07/17/FDA-outlines-renewed-efforts-to-include-older-adults-in-clinical-trials>

#### Parexel y Datavant se asocian para diseñar estudios clínicos, operaciones (Parexel and Datavant partner on clinical study design, operations)

Joseph Keenan

*Fierce Biotech*, 27 de septiembre de 2018

<https://www.fiercebiotech.com/cro/parexel-and-datavant-partner-clinical-study-design-operations>

Traducido por Salud y Fármacos

Parexel y Datavant, que trabajan en tecnologías de salud, se han asociado para mejorar el diseño y las operaciones de los ensayos clínicos y la generación de evidencia en el mundo real.

La asociación está diseñada para conectar los datos de salud de diversas fuentes, desde datos de ensayos clínicos a información del mundo real, y así estimular el establecimiento de un mejor sistema de desarrollo y comercialización de medicamentos, dijeron las compañías.

Datavant se centra en anonimizar y vincular conjuntos de bases de datos en salud.

Jason Martin, vicepresidente de Global Data Operations en Parexel, dijo en un comunicado. "El crecimiento exponencial de los datos de atención médica ofrece la oportunidad de incorporar una gran cantidad de datos en los estudios clínicos y en la génesis de evidencia comercial, pero también representa un reto, dadas las fuentes tan dispares de las que se pueden obtener datos de atención médica de un paciente".

La empresa de tecnología Datavant, con sede en San Francisco, permite vincular fuentes de datos de atención médica tradicionales como las historias médicas electrónicas, facturas y diagnósticos, con otras fuentes emergentes como genómica, datos socioeconómicos, información de dispositivos portátiles y datos de comportamiento.

Travis May, director ejecutivo de Datavant, dijo que esta asociación brindará "la oportunidad de responder algunas de las preguntas más difíciles del proceso de desarrollo y comercialización de medicamentos para el beneficio de los pacientes".

**Un guardián de la costo-eficacia podría cobrar a los fabricantes de medicamentos por el "asesoramiento científico temprano"** (*A cost-effectiveness watchdog may charge drug makers for 'early scientific advice'*)

Ed Silverman

Statnews, 15 d octubre de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/10/15/icer-charge-drug-makers/>

Traducido por Salud y Fármacos

Durante los últimos años, el Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER) ha llenado un vacío importante en EE UU, porque ha estado evaluando hasta qué punto los nuevos medicamentos, en particular los tratamientos de alto precio son costo-efectivos. Pero el anuncio de su plan de cobrar por el consejo que ofrezcan a los fabricantes de medicamentos antes de que lancen sus productos provocó escepticismo en un analista de Wall Street que cree que tal medida ayudaría, en todo caso, a la industria farmacéutica.

"Este es un cambio de política, anteriormente dependían de donaciones y de la organización de conferencias", escribió Ronny Gal, un el analista de Bernstein, en una nota para inversionistas. "No cuestionamos la integridad del personal de ICER, pero es muy difícil que no acaben desarrollando cierto aprecio por sus clientes. "Este mecanismo de financiamiento es, respetuosamente, inherentemente problemático para una

organización cuya misión es convertirse en el árbitro justo del valor de los medicamentos".

De hecho, durante los últimos años, ICER se ha convertido en una especie de perro guardián de la costo-efectividad, algo que a veces ha molestado a los fabricantes de medicamentos que se han quejado de la metodología y la transparencia. Hace dos años, por ejemplo, Amgen cuestionó públicamente hasta qué punto una revisión de ICER evaluó adecuadamente los nuevos medicamentos para el mieloma múltiple.

ICER ha existido durante más de una década, pero comenzó un esfuerzo concertado para examinar los medicamentos de venta con receta hace cinco años, cuando la nueva generación de tratamientos para la hepatitis C estuvo disponible. Y la organización causó impacto al cuestionar la costo-efectividad del primer medicamento de este tipo, un medicamento caro de Gilead Sciences.

Desde entonces, las aseguradoras de salud y otros financiadores, como los administradores de beneficios de farmacia, han ido confiando cada vez más en ICER porque, a diferencia de otros países como Reino Unido, en EE UU no hay una entidad gubernamental que haga tales revisiones. Y mientras tanto, ICER ha intentado modificar su proceso de revisión para abordar las críticas de la industria.

Casi el 80% del presupuesto de ICER proviene de fundaciones sin fines de lucro, en particular, la Fundación Laura y John Arnold, que es una gran patrocinadora de grupos e investigadores que exploran temas de atención médica, en particular los costos de los medicamentos de venta con receta. El resto de su financiamiento proviene de fabricantes, planes de salud y subvenciones y contratos gubernamentales.

En este momento, ICER no acepta fondos de fabricantes o aseguradoras privadas para hacer revisiones de productos específicos. Con el cambio propuesto, Gal sugirió que los fabricantes de medicamentos tendrían una ventaja, porque "educarán a ICER sobre el mérito de su medicamento. Podrán presentar sus argumentos de manera integral y obtener claridad sobre qué datos tendrán que compilar para obtener mejores precios".

Sin embargo, un portavoz de ICER nos escribió diciendo que el organismo de control podría proporcionar lo que describió como "asesoramiento científico inicial", que se ofrecería antes de que un fabricante de medicamentos realice "ensayos clínicos importantes y antes de cualquier evaluación real" de su costo-efectividad sea plausible. "Si tuviéramos que ofrecer un programa de este tipo, lo haríamos de forma que salvaguardara la independencia de las evaluaciones de medicamentos que realizamos cuando o alrededor" de las aprobaciones de medicamentos de la FDA.

**Pero ¿por qué considerar esto ahora?**

El portavoz de ICER explicó que el organismo de control ha estado recibiendo solicitudes de las compañías farmacéuticas "para ayudarles a repensar el diseño de los ensayos clínicos, de modo que los ensayos midan de manera más adecuada los resultados que son más importantes para los pacientes y sus familias".

También señaló que el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención de Reino Unido. y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías para la Salud (CADTH), ofrecen este tipo de "asesoramiento científico temprano" a la industria.

“Por lo tanto, estamos evaluando las opciones para proporcionar un servicio similar, pero no hemos hecho ningún plan definitivo. Si continuamos con un programa de este tipo, solo lo haremos de manera que preserve la independencia y la integridad de ICER, y solo si ofrecer el asesoramiento temprano a los fabricantes promovería nuestra misión principal de ayudar a todos los pacientes a lograr el acceso a una atención de gran valor" agregó.

ICER, NICE y CADTH también tienen algo en común. Durante el año pasado, cada grupo asesor concluyó que un medicamento para la fibrosis quística de Vertex Pharmaceuticals no es costo-efectivo. En cada caso, las valoraciones provocaron furor. En EE UU, debemos tener en cuenta que el análisis de ICER se basó específicamente en los funcionarios del estado de Nueva York.