

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

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



**Volumen 24, número 1, enero 2021**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
StevenOrozco Arcila, Colombia  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999 079

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

---

### **Investigaciones**

---

Peter Doshi: Las vacunas "95% eficaces" de Pfizer y Moderna — hay que ser cautelosos y ver primero los datos completos	1
Peter Doshi	
Poderosos paneles secretos elegirán a las vacunas Covid-19 ganadoras	
Rachana Pradhan, Kaiser Health News	3
Los cambios que se han dado en los ensayos clínicos durante la pandemia	
Salud y Fármacos	6
Día Europeo de la Protección de Datos: el reto de usar información sobre pacientes en investigación	
Ricard Martínez Martínez	10
Superar la barrera de compensaciones sin admitir responsabilidad por daños relacionados con vacunas contra Covid-19	12
Salud y Fármacos	
¿Qué principios éticos necesitamos en la pandemia Covid -19? Michael Cook	14
Legibilidad y comprensión de los folletos de información para los participantes en investigación clínica y de los formularios de consentimiento en Irlanda y el Reino Unido: un análisis cuantitativo retrospectivo	14
O'Sullivan L, Sukumar P, Crowley R, et al	
Por qué un rastreador automatizado detecta menos resultados publicados de los ensayos clínicos patrocinados por un centro académico: un análisis bibliométrico	
Decullier, E., Tang, P.V., Huot, L. et al.	15
Evaluación de la respuesta inicial en los esfuerzos de ensayos clínicos para COVID-19 en Brasil	
TB RibeiroI, TA Mazotti II, NA de Oliveira Silva et al	15
Ensayos clínicos con fármacos en Brasil: un análisis de las principales características	
JCRA da Silva, RS Santana, CM Farinasso, DLM Silva	16
Características de los ensayos clínicos oncológicos presentados al instituto nacional de salud del Perú, 1995-2019	16
Cahuina-Lope P, Solis-Sánchez G, Espíritu N	
Influencia y manejo de conflictos de interés en los ensayos clínicos aleatorizados: entrevistas	
Østengaard Lasse, Lundh Andreas, Tjørnhøj-Thomsen Tine et al	17

---

### **Ensayos Clínicos y Ética**

---

Visiones alrededor de los ensayos clínicos de exposición al COVID-19	17
La Administración de Veteranos se une al Pentágono para reclutar voluntarios para ensayos clínicos con las vacunas COVID	18
Serias acusaciones éticas a la investigación de Covaxin, vacuna india contra Covid-19	20
Muy pocos de los ensayos clínicos relacionados con el Covid aportan resultados útiles	21
Mayor transparencia ayudaría a combatir el Covid 19	22

<b>Comités de Ética</b>	
Los Comités de Ética en Investigación y la protección de los participantes en ensayos clínicos	23
Los comités de ética en investigación que no analizan el futuro precio de los medicamentos incumplen sus funciones	23
<b>Regulación, Registro y Disseminación de Resultados</b>	
Aprobación del real decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos	24
<b>Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes</b>	
Desafíos y oportunidades en los ensayos clínicos pediátricos	24
Perfil y voces de los participantes en investigaciones clínicas en Brasil	25
<b>Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés</b>	
Declaración sobre la continuación de los ensayos de vacunas	26
El mercado de las CROs se recuperará con los ensayos clínicos híbridos y en 2024 alcanzará los US\$64.000 millones en ingresos: informe	27
La australiana CDMO Luina Bio planea mejoras grandes y pequeñas en la fabricación de productos biológicos	27
Pfizer, Moderna (y pronto AstraZeneca) publican, bajo presión, los protocolos de la vacuna COVID-19	28
Ensayos y tribulaciones: el nuevo mundo de los ensayos descentralizados	29
Covid-19 potencia el surgimiento de ensayos clínicos descentralizados: resultados de la encuesta de Oracle	31
Cautela en el acercamiento a los ensayos clínicos virtuales	31
Cómo gestionar los contratos con las CROS y los ensayos clínicos descentralizados	32
Recomendaciones para las CROs	33
Mujer se declara culpable de conspirar para falsificar datos de ensayos clínicos	34

## Investigaciones

**Peter Doshi: Las vacunas "95% eficaces" de Pfizer y Moderna — hay que ser cautelosos y ver primero los datos completos**  
(*Peter Doshi: Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—let's be cautious and first see the full data?*)

Peter Doshi

BMJ, 26 de noviembre de 2020

Originally published [<https://blogs.bmj.com/bmj/2020/11/26/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-lets-be-cautious-and-first-see-the-full-data/>] by The BMJ November 26, 2020, written by Peter Doshi, reproduced here under the terms of the CC BY NC licence.

**Tags: transparencia, medicina basada en la evidencia, vacunas, Covid, Pfizer, Moderna**

Sólo una transparencia total y un riguroso escrutinio de los datos permitirá una toma de decisiones informadas, argumenta Peter Doshi.

En EE UU, todos los ojos están puestos en Pfizer y Moderna. Los resultados sobre la eficacia de sus ensayos experimentales de la vacuna covid-19 son sorprendentes a primera vista. Pfizer dice que registró 170 casos de covid-19 (en 44.000 voluntarios), con una diferencia notable: 162 en el grupo de placebo frente a 8 en el grupo de la vacuna. Mientras tanto, Moderna asegura que 95 de los 30.000 voluntarios en su ensayo en curso enfermaron de covid-19: 90 en el grupo de placebo frente a 5 que recibieron la vacuna, lo que lleva a ambas compañías a afirmar que la eficacia es de alrededor del 95%.

Pongamos esto en perspectiva. Primero, se informa de una reducción de riesgo relativo, no de riesgo absoluto, que parece ser inferior al 1%. En segundo lugar, la variable principal de los ensayos de covid-19 muestra resultados en casos con cualquier grado de severidad y, lo que es más importante, no aporta datos sobre la capacidad de la vacuna de salvar vidas [1] o prevenir la infección [2], ni sobre su eficacia en subgrupos importantes (por ejemplo, los ancianos frágiles). Estos aspectos todavía siguen siendo desconocidos. En tercer lugar, los resultados reflejan la eficacia en un momento relativamente próximo a la vacunación y no sabemos nada sobre el rendimiento de la vacuna a los 3, 6 o 12 meses, por lo que no podemos comparar estas cifras de eficacia con otras vacunas como la de la gripe (que se evalúan a lo largo de una temporada). En cuarto lugar, los niños, los adolescentes y los individuos inmunocomprometidos fueron en gran medida excluidos [1] de los ensayos, por lo que todavía carecemos de datos sobre estas importantes poblaciones.

Anteriormente sostuve que los ensayos están utilizando la variable principal equivocada [1] y he argumentado a favor de la necesidad urgente de corregir [3] el rumbo y estudiar variables más importantes como la prevención de enfermedades graves y la transmisión en personas de alto riesgo. Sin embargo, a pesar de la existencia de mecanismos regulatorios para asegurar el acceso a la vacuna [4] y, al mismo tiempo, mantener un alto nivel de exigencia para su autorización (lo que permitiría a los ensayos controlados frente a placebo continuar el tiempo suficiente para responder a la importante pregunta), es difícil evitar la impresión de que los patrocinadores están reclamando la victoria y concluyendo sus ensayos (Pfizer ya ha enviado a los participantes en los ensayos una carta [5] en la que se habla de "pasar" del placebo a la vacuna) y la FDA se verá ahora sometida a una enorme presión para autorizar rápidamente las vacunas.

Pero, a medida que la conversación cambia hacia la distribución de la vacuna, no perdamos de vista la evidencia. El escrutinio independiente de los datos [6] de los ensayos aumentará la confianza y la credibilidad de los resultados. También podría haber importantes limitaciones en los resultados de los ensayos que debemos conocer.

Aún más importante, necesitamos pruebas fehacientes de que no se rompió el ciego de forma inadvertida en los estudios, con lo cual quiero decir que los investigadores o voluntarios pudieran haber deducido el grupo en el que se encontraba cada paciente. El enmascaramiento es especialmente importante cuando se miden variables subjetivas como los síntomas de covid-19 y las diferencias entre la vacuna y el placebo en los efectos secundarios posteriores a la inyección pudieran haber permitido una deducción fundamentada del grupo asignado. Algunos ensayos anteriores de la vacuna contra la gripe [7-9] controlados frente a placebo no pudieron mantener completamente el cegamiento de la vacuna, y el reciente percance de la "mitad de dosis" en el ensayo de la vacuna covid-19 de Oxford aparentemente sólo se advirtió debido a la presencia [10] de efectos secundarios más leves de lo esperado. (Y esa es solo una de las muchas preocupaciones respecto al ensayo de Oxford [11]).

Al contrario de lo que ocurre con un placebo de suero fisiológico, los ensayos en fases iniciales [12-14] sugieren que los efectos adversos sistémicos y locales son comunes en quienes reciben la vacuna. En un ensayo de Pfizer [12], por ejemplo, más de la mitad de los participantes vacunados experimentaron dolor de cabeza, dolor muscular y escalofríos — pero los ensayos en fases iniciales fueron de tamaño reducido, con grandes márgenes de error en sus datos —. Hasta ahora se han publicado pocos detalles de los grandes estudios en fase 3. La nota de prensa de Moderna [15] afirma que el 9% experimentó mialgia (grado 3) y el 10% fatiga (grado 3); la declaración de Pfizer [16] informó que el 3,8% experimentó fatiga (grado 3) y el 2% dolor de cabeza (grado 3). Los efectos adversos de grado 3 se consideran severos y conllevan la imposibilidad de desarrollar la actividad diaria. Las reacciones leves y moderadas son indefectiblemente mucho más frecuentes.

Una forma en que los datos brutos del ensayo pudieran orientar sobre si un posible desenmascaramiento podría haber afectado a los resultados, es analizar la frecuencia con que las personas con síntomas de covid-19 fueron remitidas a realizar pruebas confirmatorias de SARS-CoV-2. Sin una prueba positiva, un caso sospechoso de covid-19 no podría convertirse en un caso confirmado. Por lo tanto, se trata de un paso crucial para que los eventos puedan ser considerados como un caso primario: covid-19 sintomático confirmado por laboratorio. Dado que algunas de las reacciones adversas a la vacuna son también síntomas de

covid-19 (por ejemplo, fiebre, dolor muscular), cabría esperar que una proporción mucho mayor de las personas que reciben la vacuna hayan sido sometidas a frotis y pruebas de detección del SARS-CoV-2 que las que reciben placebo.

Esto supone que todas las personas con síntomas serían sometidas a pruebas, como cabría esperar. Sin embargo, los protocolos de los ensayos de Moderna y Pfizer [17] contienen un lenguaje explícito en el que se instruye a los investigadores a que utilicen su juicio clínico para decidir si remiten o no a las personas para la realización de pruebas confirmatorias. Moderna [18] lo expresa de esta manera:

*"Es importante señalar que algunos de los síntomas de COVID-19 se superponen con las reacciones adversas sistémicas inducidas por la vacunación con ARNm-1273 (por ejemplo, mialgia, dolor de cabeza, fiebre y escalofríos). Durante los primeros 7 días después de la vacunación, en los que estas reacciones adversas pre-especificadas "previsibles" son comunes, los investigadores deben usar su juicio clínico para decidir si se debe recoger una muestra nasofaríngea".*

Esto equivale a pedir a los investigadores que adivinen en qué grupo de intervención estaban los pacientes. Pero cuando la enfermedad y los efectos secundarios de la vacuna se superponen, ¿cómo puede un clínico juzgar la causa de los síntomas sin una prueba? ¿Y por qué se les pidió hacerlo, de todos modos?

Es importante destacar que las instrucciones sólo se refieren a los primeros siete días después de la vacunación, dejando poco claro qué papel podría desempeñar el juicio clínico en los días clave posteriores, cuando los casos de covid-19 podrían empezar a contarse como "casos" en la variable principal. (Para Pfizer, 7 días después de la segunda dosis. Para Moderna, 14 días).

En un ensayo clínico apropiado, todos los casos de covid-19 deberían haber sido registrados, sin importar en qué brazo del ensayo se produjo el caso. (En términos de epidemiología, no debería haber ningún sesgo de comprobación o error de medición del efecto de forma diferente). Incluso se ha convertido en algo de sentido común en la era Covid: "prueba, prueba, prueba". Pero si no se derivó a todos los individuos con síntomas de Covid-19 a la realización de la prueba — por ejemplo, porque se asumió que los síntomas se debían a los efectos secundarios de la vacuna —, es posible que algunos los casos positivos no se contabilizaran.

Así mismo, merece la pena examinar los datos sobre los medicamentos para reducir el dolor y la fiebre. Los síntomas resultantes de una infección por el SARS-CoV-2 (por ejemplo, fiebre o dolor corporal) pueden suprimirse con medicamentos analgésicos y antipiréticos. Si las personas del brazo de la vacuna hubieran tomado esos medicamentos de manera profiláctica, con mayor frecuencia o durante un período de tiempo más prolongado que las del brazo del placebo, ello podría haber dado lugar a una mayor supresión de los síntomas del covid-19 tras la infección por SARS-CoV-2 en el brazo de la vacuna, lo que se traduciría en una menor probabilidad de que se sospechara la presencia de covid-19, una menor probabilidad de realizar pruebas y, por consiguiente, una menor probabilidad de ser

considerado como "caso" en la variable principal. Pero en tal escenario, el efecto producido sería consecuencia de los medicamentos, no de la vacuna.

Ni Moderna ni Pfizer han dado a conocer ejemplares del material de información al paciente, por lo que no está claro qué instrucciones, si es que las hay, se dieron a los pacientes en relación con el uso de medicamentos para tratar los efectos secundarios posteriores a la vacunación. El formulario de consentimiento informado para el ensayo de la vacuna de Johnson y Johnson [19] proporciona la siguiente recomendación:

*"Tras la administración de Ad26.COV2.S, la fiebre, los dolores musculares y el dolor de cabeza parecen ser más comunes en los adultos jóvenes y pueden llegar a ser severos. Por esta razón, recomendamos tomar un antipirético o un analgésico si los síntomas aparecen después de recibir la vacuna, o por recomendación del médico del estudio".*

El anuncio del "95% de eficacia" puede ser mucho más complejo de lo que se ve a simple vista — o tal vez no —. Sólo una total transparencia y un riguroso escrutinio de los datos permitirá tomar decisiones informadas. Los datos deben hacerse públicos.

Peter Doshi, editor asociado de The BMJ.

Conflicto de intereses: He estado demandando la publicación de protocolos de ensayos de vacunas y he firmado cartas abiertas pidiendo independencia y transparencia en la toma de decisiones relacionadas con la vacuna Covid-19.

Traducción realizada inicialmente con el sistema traductor [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator), verificada y corregida por Juan Ertivi y Juan-Andrés León.

## Referencias

1. Doshi Peter. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us BMJ 2020; 371 :m4037. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4037>
2. Palca Joe. What A Nasal Spray Vaccine Against COVID-19 Might Do Even Better Than A Shot. NPR, August 28, 2020. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/08/28/906797539/what-a-nasal-spray-vaccine-against-covid-19-might-do-even-better-than-a-shot>
3. Doshi Peter. Covid-19 vaccine trial protocols released BMJ 2020; 371 :m4058. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4058>
4. McCarthy Mw, Oshinsky D, Caplan A on behalf of the vaccine working group on ethics and policy. Make pre-approval Covid-19 vaccines available through expanded access, not an EUA. Statnews, 20 de noviembre de 2020.
5. Cyranoski D. Why emergency COVID-vaccine approvals pose a dilemma for scientists. Nature 2020;588, 18-19. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03219-y>
6. Johnson Raymond M, Doshi Peter, Healy David. Covid-19: Should doctors recommend treatments and vaccines when full data are not publicly available? BMJ 2020; 370 :m3260. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3260>
7. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and Cost-Benefit of Influenza Vaccination of Healthy Working Adults: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2000;284(13):1655–1663. doi:10.1001/jama.284.13.1655. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193139>
8. Saxén H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. Pediatr Infect Dis J. 1999 Sep;18(9):779-83.

- doi: 10.1097/00006454-199909000-00007. PMID: 10493337.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10493337/>
9. Weingarten, S., Staniloff, H., Ault, M. et al. Do hospital employees benefit from the influenza vaccine?. *J Gen Intern Med* 3, 32–37 (1988). <https://doi.org/10.1007/BF02595754>
  10. Burger L, Kelland K. Dosing error turns into lucky punch for AstraZeneca and Oxford. Reuters, 23 de noviembre de 2020. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-astrazeneca-dosing/dosing-error-turns-into-lucky-punch-for-astrazeneca-and-oxford-idUSKBN28327Q>
  11. Bastian H. The AstraZeneca Covid Vaccine Data Isn't Up to Snuff. *The Wire*, 25 de noviembre de 2020. <https://www.wired.com/story/the-astrazeneca-covid-vaccine-data-isnt-up-to-snuff/>
  12. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
  13. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>.
  14. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, Doria-Rose NA, Corbett KS, Morabito KM, O'Dell S, Schmidt SD, Swanson PA, Padilla M, Masciola JR, Neuzil KM, Bennett H, Sun W, Peters E, Makowski M, Albert J, Cross K, Buchanan W, Pikaart-Tautges R, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England J Med*. 2020;383(20):1920-31. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022483#article\\_citing\\_articles](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022483#article_citing_articles)
  15. Moderna. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. Press Release. 16 de noviembre de 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
  16. Pfizer and Biontech conclude phase 3 study of covid-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints. Press Release, 18 de noviembre de 2020. <https://investors.pfizer.com/investor-news/press-release-details/2020/Pfizer-and-BioNTech-Conclude-Phase-3-Study-of-COVID-19-Vaccine-Candidate-Meeting-All-Primary-Efficacy-Endpoints/default.aspx>
  17. Pfizer. A phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of Sars-Cov-2 RNA vaccine candidates against Covid-19 in healthy individuals. PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines). Protocol C4591001. [https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001\\_Clinical\\_Protocol.pdf](https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf)
  18. Moderna. A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older. Protocol mRNA-1273-P301, Amendment 3. 20 de Agosto de 2020. <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>
  19. Johnson and Johnson. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 Adults Aged 18 Years and Older. 20 de septiembre de 2020. <https://www.henryford.com/-/media/files/henryford/hcp/covid19/j-and-j-covid19-study/informed-consent-form--irb-jj-trial.pdf>

### Poderosos paneles secretos elegirán a las vacunas Covid-19 ganadoras

*(Secret, powerful panels will pick Covid-19 vaccine winners)*

Rachana Pradhan, Kaiser Health News,  
*NBC News*, 24 de septiembre de 2020

<https://www.nbcnews.com/health/health-news/secret-powerful-panels-will-pick-covid-19-vaccine-winners-n1240885>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)

**Tags: DSMB, seguridad, juntas de seguridad, secretismo, conflictos de interés. CSMD, anonimato**

*Las juntas de monitoreo de datos y seguridad funcionan bajo un aura de secretismo para evitar influencias indebidas. A algunos les preocupa que en la era Trump, el anonimato pueda volverlas atractivas.*

La mayoría de los estadounidenses nunca han oído hablar del Dr. Richard Whitley, experto en enfermedades infecciosas pediátricas de la Universidad de Alabama-Birmingham. Sin embargo, a medida que la pandemia por coronavirus se prolonga y el público espera ansiosamente una vacuna [1], es muy posible que se encuentre entre las personas más poderosas del país.

Whitley lidera un pequeño panel secreto de expertos, que es responsable de analizar datos cruciales sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra el coronavirus [2] que los contribuyentes estadounidenses han ayudado a financiar, incluyendo las vacunas de Moderna [3], AstraZeneca [4], Johnson & Johnson [5] y otras. Se supone que el Comité de Seguridad y Monitoreo de Datos (CSMD en inglés Data and Safety Monitoring Board DSMB), debe garantizar que las

tecnologías sanitarias sean seguras y eficaces. El CSMD tiene el poder de detener un ensayo clínico o acelerarlo.

Según varios expertos en ensayos clínicos que han formado parte de dichos paneles, se protege la identidad de los médicos y estadísticos que forman parte del CSMD para aislarlos de la presión de la empresa que patrocina el ensayo, de los funcionarios gubernamentales y/o del público. Esta protección podría ser especialmente importante en este caso por la gran presión que se ha generado alrededor de la investigación en vacunas contra Covid-19 [6], que el presidente Donald Trump ha impulsado con sus promesas de entregar una vacuna antes de las elecciones.

Mientras las empresas farmacéuticas trabajan para producir una vacuna lo más rápidamente posible, ha surgido preocupación por si el anonimato del CSMD, precisamente por estar protegido por ese secretismo, paradójicamente, pudiera permitir la presencia de influencias indebidas. Whitley, por ejemplo, representa el mundo en el que viven estos expertos: un profesor venerado en la academia que también recibe dinero de la industria farmacéutica.

Cualquier presión política para acelerar los procesos de las empresas farmacéuticas o influir en los reguladores federales para que autoricen prematuramente una vacuna, socavaría un sistema establecido para garantizar la seguridad pública. Cada vez hay más llamados a que las empresas y el gobierno sean más comunicativos respecto a quiénes participan en la revisión de los ensayos de vacunas y sus posibles conflictos de interés.

El Dr. Eric Topol, director del Instituto de Investigación Traslacional Scripps y especialista en ensayos clínicos, dijo "queremos estar seguros de que son verdaderamente independientes". "La falta de transparencia es exasperante".

Durante décadas, los CSMDs han ayudado a evaluar los nuevos medicamentos y vacunas y han impedido que se comercialicen productos inseguros. Normalmente, hay un CSMD para cada producto.

Según cinco personas involucradas en la Operación Warp Speed de la administración Trump o en otras tareas relacionadas con las vacunas contra el coronavirus, se ha constituido un solo CSMD, con 10 a 15 expertos, para revisar los datos no cegados de todos los ensayos de las múltiples vacunas contra el coronavirus que han recibido financiamiento del gobierno de EE UU. Francis Collins, director de los National Institutes of Health (NIH), dijo en una conversación con periodistas que el CSMD la establece el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas [NIAID, por sus siglas en inglés] uno de los NIH, que está conformado por científicos externos y expertos en estadística, no por empleados federales.

Collins dijo que "hasta que estén convencidos de que hay algo que parece prometedor, no se rompe el ciego ni se envían los datos a la FDA". "Dudo que haya habido muchos ensayos de vacunas para los que se haya exigido este tamaño de muestra y que se hayan sometido a evaluaciones tan rigurosas".

Funcionarios estadounidenses y otros involucrados en la Operación Warp Speed dijeron que el CSMD de los NIH supervisa los ensayos de Moderna, Johnson & Johnson y AstraZeneca, pero no el de Pfizer [7], ya que la empresa está financiando su ensayo clínico y estableció su propio CSMD con cinco miembros. Pfizer ha confirmado que a finales de octubre podrá determinar de manera concluyente la eficacia de la vacuna que está desarrollando con la empresa alemana BioNTech. Pfizer/BioNTech consiguieron un acuerdo de compra del Departamento de Salud y Servicios Humanos (Department of Health and Human Services HHS). A cambio de US\$1.950 millones Pfizer/BioNTech entregarán los primeros 100 millones de dosis que produzcan. El acuerdo otorga al HHS la opción de comprar 500 millones de dosis adicionales.

Moderna, Johnson & Johnson y AstraZeneca, que han comenzado o pronto iniciarán ensayos a gran escala en EE UU e inscribirán a miles de pacientes, han recibido fondos gubernamentales para el desarrollo de vacunas que en conjunto superan los US\$2.000 millones; además, a través de contratos similares al del HHS con Pfizer se les han otorgado miles de millones adicionales en acuerdos para comprar millones de dosis de vacunas. Expertos en ensayos clínicos dijeron que tener un solo CSMD para supervisar múltiples ensayos podría facilitar que los investigadores entiendan mejor todas las opciones

disponibles, lo que les permitiría ser más coherentes en las evaluaciones.

El Dr. Walter Orenstein, director asociado del Centro de Vacunas Emory de la Universidad de Emory y ex funcionario de alto rango de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention CDC), dijo que una de las grandes ventajas "podría ser una mayor estandarización... pueden ver los datos y analizar todos los ensayos en lugar de solo uno".

Pero esto también significa que un solo CSMD tiene una gran influencia en determinar qué vacunas contra el coronavirus eventualmente tienen éxito o se descartan, todo mientras la mayoría de sus identidades permanecen secretas. Los NIH se negaron a dar nombres, diciendo que eran "confidenciales" y que solo se podían revelar una vez se completara el estudio.

#### **Anónimos para protegerse de la presión [8]**

La excepción al misterio es Whitley, que fue nombrado presidente del CSMD por el Dr. Anthony Fauci, el funcionario experto en enfermedades infecciosas de más alto rango que tiene el país. Fauci dijo que seleccionaron a los miembros del CSMD después de recibir "una combinación de aportes de expertos, de él y otros colegas, y de las personas con más experiencia en una variedad de áreas, incluyendo estadística, ensayos clínicos, vacunas, inmunología y clínica".

El papel de Whitley se hizo público cuando su universidad lo anunció, algo que es inusual. Whitley es profesor y miembro de la junta directiva de Gilead Sciences, que recientemente firmó un contrato con Pfizer [9] para fabricar remdesivir para tratar a los pacientes con Covid-19. Whitley, que ha estado en la junta de Gilead desde 2008, realizó una investigación que condujo al desarrollo de remdesivir.

Según documentos presentados ante la Comisión Nacional de Bolsa y Valores, en 2019 Whitley recibió aproximadamente US\$430.000 por ser miembro de la junta de Gilead. Según una base de datos federal [10] que rastrea los pagos de las compañías farmacéuticas y de dispositivos a los médicos, ese mismo año también recibió más de US\$7.700 de GlaxoSmithKline, en forma de pagos por consultorías, comidas y viajes.

GlaxoSmithKline y Sanofi están desarrollando conjuntamente una vacuna que ha recibido US\$2.000 millones del gobierno de EE UU a través de Operación Warp Speed. Whitley declinó una entrevista. Sin embargo, a través de un portavoz de la universidad, Whitley dijo que su CSMD no ha visto ningún protocolo de GlaxoSmithKline para Covid-19. Las empresas aún no han comenzado los ensayos fase 3. El portavoz dijo que, aunque él preside otro CSMD para una vacuna pediátrica de GSK, el comité de conflicto de intereses de los NIH, sabía que estaba involucrado, y después de analizar la situación lo autorizó a participar.

Beena Thannickal, portavoz de la Universidad de Alabama en Birmingham, dijo "es normal que los médicos colaboren con entidades externas, cuando [estas relaciones] se manejan de manera responsable", y dijo que la universidad trabaja con los médicos para garantizar que las relaciones con la industria sean adecuadas. "Esta dinámica facilita un intercambio crítico de



conocimientos, acelera y promueve los tratamientos clínicos, e incentiva el descubrimiento".

Varios expertos elogiaron el concimiento que tiene Whitley. El Dr. Walter Straus, vicepresidente asociado de la compañía farmacéutica Merck & Co., dijo que es una "eminencia gris" en pediatría, y cuenta con la confianza de la gente.

La Dra. Jeanne Marrazzo, directora de la división de enfermedades infecciosas de la Universidad de Alabama-Birmingham, dijo "de hecho confío en ese proceso, y el hecho de que le pidieran a Rich que lo hiciera me tranquiliza porque es muy bueno".

Varios científicos que han participado en la DSMBs sostienen que es importante mantener el anonimato de la junta para protegerlos de las presiones o incluso por su seguridad. Por ejemplo, Susan Ellenberg, profesora de bioestadística, ética médica y políticas de salud de la Universidad de Pensilvania, quien escribió mucho sobre la historia de los CSMDs, dijo que cuando se hicieron ensayos en San Francisco para investigar el VIH / Sida, se mantuvo la confidencialidad de los miembros de la junta para protegerlos de los pacientes desesperados por recibir tratamiento.

Ellenberg, dijo que estaba involucrada en CSMDs relacionados con el coronavirus, pero no quiso nombrarlos, explicó que si se acercara un paciente "le sería muy difícil decirle: 'Oh, no puedo ayudarle'. Es una carga irrazonable".

En un ensayo clínico a gran escala, los únicos que generalmente ven los datos no cegados de un ensayo son los miembros del CSMD y el estadístico o el equipo que prepara los datos para el CSMD, y es lo que les permite confirmar quién recibe qué tratamiento. Hay una separación clara entre el CSMD y los ejecutivos de la empresa patrocinadora que tiene intereses económicos en el ensayo. Las empresas que patrocinan los ensayos de la vacuna Covid-19 no participan en ninguna sesión cerrada en la que se revisen datos no cegados. Un portavoz del NIAID dijo que los únicos que tienen acceso a los datos no cegados son los miembros del CSMD, la secretaria ejecutiva del NIAID y el estadístico independiente no cegado que presenta los datos.

En respuesta a preguntas de KHN (Kaiser Health News), el NIAID dijo que los miembros del CSMD o sus familiares no deben tener una relación profesional, ni financiera, ni ser copropietarios de las empresas patrocinadoras, y que la secretaria ejecutiva del CSMD del NIAID analizó los posibles conflictos de interés de los miembros del CSMD. Estos miembros reciben US\$200 por reunión.

El Dr. Larry Corey del Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson, que con funcionarios de los NIH supervisa los ensayos clínicos de la vacuna contra el coronavirus en EE UU, dijo que "generalmente se hace como un servicio público". "Una persona participa en un CSMD por su sentido de altruismo y de obligación, porque sabe que desempeña un importante papel en la investigación clínica y en preservar la integridad científica de ensayos importantes".

### Tensión entre velocidad y seguridad [8]

Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson y Pfizer han publicado protocolos que incluyen detalles sobre cuándo sus CSMDs revisarían la información no cegada sobre los participantes en el ensayo y en qué momento podrían recomendar pausar o detener los ensayos. El CSMD de vacunas establecido por el NIAID ofrece recomendaciones a un grupo de supervisión más amplio conformado por las compañías farmacéuticas que patrocinan el ensayo, representantes del NIAID y de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado del HHS (The Data and Safety Monitoring Board BARDA), quienes revisan los consejos del CSMD. En última instancia, la compañía farmacéutica tiene la autoridad final sobre si se deben enviar sus datos a la FDA.

Moderna y Johnson & Johnson aspiran a que sus vacunas tengan un 60% de eficacia, lo que significa que, en sus ensayos, debería haber un 60% menos de casos de Covid-19 entre las personas vacunadas. El objetivo de AstraZeneca es el 50%. La FDA ha dicho que para obtener la aprobación de los reguladores cualquier vacuna contra el coronavirus debe tener al menos un 50% de efectividad. Si bien los parámetros de los ensayos clínicos tienen similitudes, existen algunas diferencias, que incluyen cuándo y cuántas veces él puede realizar revisiones intermedias para evaluar cómo se desempeña cada vacuna.

Pfizer también apunta a que su vacuna tenga una efectividad del 60%. A partir de los 32 casos, la compañía permite cuatro revisiones intermedias de los datos, un calendario que algunos investigadores han criticado argumentando que facilita que la compañía detenga el ensayo prematuramente.

Pfizer se negó a dar los nombres de las personas de su CSMD, y solo dijo que el grupo estaba formado por cuatro personas "con amplia experiencia en enfermedades infecciosas pediátricas y adultas, y en seguridad de vacunas" y un estadístico con experiencia en ensayos clínicos de vacunas. Un equipo no cegado que apoya el CSMD, incluye a un monitor médico y un estadístico, quienes revisarían los casos graves de Covid-19 a medida que se reciban y cualquier evento adverso asociado con el ensayo al menos una vez por semana.

El Dr. Gregory Poland, director del Grupo de Investigación en Vacunas de la Mayo Clinic, dijo que "existe una tensión irresoluble entre la velocidad y la seguridad". "La eficacia es bastante fácil de determinar. El problema es la seguridad".

### Referencias

1. Edwards, E. *U.S. plans to ship free Covid-19 vaccines within 24 hours of authorization*. NBC News. 16 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/u-s-plans-ship-free-covid-19-vaccines-within-24-n1240205>
2. Szabo, L. y Aleccia, JN. *Signs of an 'October vaccine surprise' alarm scientists*. Kaiser Health News. 21 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/signs-october-vaccine-surprise-alarm-scientists-n1240617>
3. Edwards, E. *'Absolutely on track': Health officials say 30,000 enrolled in COVID-19 vaccine trials so far*. NBC News. 28 de Agosto de 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/absolutely-track-health-officials-say-30-000-enrolled-covid-19-n1238671>
4. Givertash, L. *AstraZeneca coronavirus vaccine could still be ready by year-end despite pause, CEO says*. NBC News. 10 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/news/world/astrazeneca-coronavirus-vaccine-could-still-be-ready-year-end-despite-n1239724>

5. Edwards, E. *Johnson & Johnson Covid-19 vaccine enters Phase 3 trial in U.S.* NBC News. 23 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/johnson-johnson-begins-phase-3-covid-19-vaccine-trial-u-n1240446>
6. Fieldstadt, E. *Fauci predicts 'safe and effective' coronavirus vaccine by end of year.* NBC News. 2 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/news/us-news/fauci-predicts-safe-effective-coronavirus-vaccine-end-year-n1239055>
7. The Associated Press. *As COVID-19 vaccines reach final stages, who will be first in line?* NBC News. 1 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/covid-19-vaccines-reach-final-stages-who-will-be-first-n1239014>
8. Pradhan, R. *Secret, powerful panels will pick Covid-19 vaccine winners.* NBC News. 24 de septiembre de 2020. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/secret-powerful-panels-will-pick-covid-19-vaccine-winners-n1240885#anchor-Anonymoustoshieldagainstpressure>
9. Business Wire. *Pfizer Announces Agreement with Gilead to Manufacture Remdesivir for Treatment of COVID-19.* 7 de agosto de 2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20200807005213/en/Pfizer-Announces-Agreement-Gilead-Manufacture-Remdesivir-Treatment>
10. Resultado de la búsqueda de "RICHARD J WHITLEY" en la base de datos federal Open Payments Data. Año 2019. <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/495549>

## Los cambios que se han dado en los ensayos clínicos durante la pandemia

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)*

Desde primeros de enero de 2020 los canales de noticias han publicado gran cantidad de información sobre el desarrollo y los ensayos clínicos con las diferentes vacunas para prevenir el Covid 19 que se están testando en muchos países. Los ensayos clínicos son experimentos, y en este caso son experimentos en humanos, pero pocas veces se describen como tal, posiblemente porque es más fácil reclutar o quizás porque es más corto referirse a ellos como ensayos clínicos. Por diversas razones, en los experimentos con las vacunas Covid 19 se han alterado algunas de las reglas científicas establecidas desde hace muchos años.

La urgencia de las circunstancias, el elevado número de personas que contrajeron el virus, la sobresaturación de los hospitales por pacientes con síntomas graves, que a veces persisten durante periodos prolongados, y el alarmante número de muertes en algunos países como EE UU, ha provocado que se acelere el proceso científico de desarrollo de las vacunas. Así, por ejemplo, se han iniciado los ensayos clínicos de fase 3 antes de que se terminaran de analizar los datos de la fase 2. El número de sujetos que ha participado en estudios de fase 3 ha sido insuficiente para poder determinar los niveles de efectividad de las vacunas según sexo, grupo de edad o presencia de comorbilidades. Los indicadores de éxito de las vacunas no han sido uniformes, no siempre se ha estudiado si evitan muertes, hospitalizaciones, ingresos en unidades de cuidados intensivos, o casos graves de la enfermedad; por lo que algunos se preguntan si se podrían haber aprobado vacunas que solo evitan casos leves de Covid. Ninguno de los ensayos clínicos ha determinado si las vacunas disminuyen la transmisibilidad de la infección. Las muestras de los estudios también han ido evolucionando: algunos estudios solo han incluido a unos 30.000 participantes, en el caso de la vacuna de Janssen, subsidiaria de Johnson & Johnson, originalmente se había programado incluir 60.000, pero durante el estudio se decidió reducir en casi una tercera parte y se reclutaron 43.300.

El reclutamiento es la parte del ensayo que lleva más tiempo, de ahí la necesidad de reducir el número de participantes, y con eso han quedado lagunas importantes de conocimiento. Además, como los patrocinadores de los estudios no han compartido los datos, los resultados que han reportado no han podido ser validados por terceros.

Acelerar el reclutamiento de los sujetos para la experimentación y del personal auxiliar que se necesita para recolectar datos puede tener un impacto negativo en los resultados del ensayo clínico. Además, si por presiones de tiempo se recolecta la información y analizan los datos en menos tiempo del necesario, se aumentan la posibilidad de cometer errores. Todos estos problemas se incrementan cuando los ensayos se hacen en países de medianos y bajos ingresos (PMBI) o por investigadores o coordinadores de estudio con experiencia limitada en este tipo de estudios, o que tiene que subcontratar a otras empresas con las que no ha trabajado previamente. Por ejemplo, la vacuna que ha desarrollado Janssen se ha ejecutado en ocho países, siete de ellos PMBI.

Para marzo de 2021, la FDA había aprobado para uso de emergencia tres vacunas de tres empresas: Moderna, Pfizer y Johnson and Johnson. En EE UU el proceso de vacunar hasta el momento ha sido caótico. La posibilidad de que surjan problemas en el manejo de vacunas que hasta hace unos días se decía que había que mantener en refrigeradores especiales a temperaturas extremadamente bajas  $-80^{\circ}\text{C}$  and  $-60^{\circ}\text{C}$  ( $-112^{\circ}\text{F}$  to  $-76^{\circ}\text{F}$ ), algo sin precedentes, como la de Pfizer, añade complicaciones en su distribución y dispensación.

Estas tres vacunas se han desarrollado en un tiempo record. Sin duda, la rapidez responde a un desarrollo científico significativo de la industria farmacéutica y a la gran inversión pública. Pero quizás se ha cruzado la línea roja del velocímetro. Kennett C. Frazier, CEO de Merck, una empresa que ha comercializado cuatro de las siete nuevas vacunas que se han desarrollado en los 25 últimos años, cuestionó si era realista poner una vacuna para la covid-19 en el mercado en 12 o 18 meses. Para él este tiempo era "muy arriesgado". En el caso de las vacunas, hacen falta "ensayos clínicos muy grandes" que se llevan a cabo a lo largo de meses o años. Y añadió: "Si de lo que se trata es de que miles de millones de personas usen la vacuna, hay que estar seguro de que es lo que hace la vacuna" [1].

A parte del desarrollo científico que facilita avanzar más rápidamente en el desarrollo de medicamentos y vacunas, la realidad política de EE UU en el año 2020 ha jugado un papel muy crítico en el desarrollo veloz de las vacunas para la covid-19. En nuestra opinión aún mayor que los avances científicos. Si

en el 2020 no hubiera habido una elección presidencial muy única en la historia moderna del país, el desarrollo de las vacunas hubiera sido más lento y hubiera seguido los principios científicos tradicionales que se supone debe custodiar la Food and Drug Administration (FDA).

Un gobierno ‘inteligente’, orientado por salubristas hubiera dirigido a la ciudadanía hacia un comportamiento preventivo, en vez de promover el uso de productos peligrosos o sin valor curativo. Como es conocido, el presidente de EE UU y sus directivos violaban a diario las normas preventivas que hubieran disminuido significativamente el contagio y la mortalidad.

Los ataques continuos del gobierno de Trump a los científicos y a las instituciones científicas del país crearon un gran desconcierto. En vez de desarrollar estrategias para disminuir la transmisión y mortalidad, lo que hubiera añadido meses adicionales al desarrollo de las vacunas de acuerdo a la normativa científica que se ha desarrollado durante décadas, el gobierno caudillista de Trump exigía la aprobación de vacunas antes de las elecciones (noviembre 2020) para asegurar su re-elección.

R. Abrahamson, A.L. Johnson, L.M. Nagao, y S. Lyapustina, han presentado los cambios que se han producido en la implementación exprés de los ensayos clínicos de las vacunas para la covid-19 [2]. Una de las limitantes del análisis de estos autores es que no han tenido en cuenta que los ensayos clínicos se han realizado en muchos PMBI. A pesar de ello es un estudio útil que a continuación analizamos críticamente.

### *¿Qué ha cambiado durante el Covid-19?*

#### **1. Cambios en el reclutamiento**

Es acertado buscar cambios en el reclutamiento de sujetos para participar en un experimento biomédico. En un ensayo clínico conseguir voluntarios es lo que puede llevar más tiempo.

Por otra parte, no parece que se han dado muchos cambios en el reclutamiento. Quizás hay una tendencia a reclutar cada vez más en PMBI. Pero es un cambio que empezó hacia 1980, y se ha ido acelerando con los años.

Abrahamson et al. [2] sugieren “que hay modelos emergentes para el reclutamiento más amplio de sujetos, donde las personas podrían ser asignadas a diferentes ensayos para diferentes tipos de tratamientos (por ejemplo, vacunas, terapias); y hablan de la importancia de la colaboración público-privada para aumentar y mejorar el reclutamiento y la comunicación”.

No hemos podido identificar estos modelos emergentes, ni se puede vislumbrar que haya una colaboración público-privada, a no ser que se refieran a la enorme cantidad de dinero que el gobierno de EE UU ha transferido a las farmacéuticas y a la ayuda que los Institutos Nacionales de Salud ha aportado al desarrollo de la vacuna producida y comercializada por Moderna. Por otra parte, sí hemos visto que los gobiernos de América Latina, en donde se han experimentado varias de las vacunas de EE UU y de otros países, se han limitado a permitir que el ensayo se ejecute en los países y en general han aceptado todas las condiciones que les impusieron las empresas. Los países de altos ingresos, a cambio de sus grandes aportaciones a la industria

privada, se han asegurado un monto de vacunas, sin negociar previamente los precios. Este tipo de negociación tiene dos problemas: (1) en el caso de las enfermedades transmisibles, solo estaremos seguros si todos los ciudadanos del mundo tienen acceso a las vacunas – y ahora parece que más de tres cuartas partes de las vacunas se distribuirán en los países donde reside un 20% de la población; y (2) el valor bursátil de las empresas que han desarrollado vacunas ha aumentado tremendamente, y los miembros de sus mesas ejecutivas y los ejecutivos que reciben acciones como parte de su paquete de compensación, han recibido miles de millones al vender sus acciones, sin antes asegurar el acceso de la población mundial a las vacunas que necesitamos y a veces vendiéndolas a precios inasequibles. Valga decir que esto es un mecanismo legal, pero en el fondo es una transferencia de fondos públicos a bolsillos privados

#### **2. Recolección de datos**

- Los autores mencionan como cambio positivo, que en lugar de que los sujetos vayan al sitio de investigación, es decir hospital o centro, para entregar sus muestras, puedan llevarlas en carro y entregarlas desde su vehículo, algo que no ha tenido lugar en la mayoría de los PMBI.
- Visitas domiciliarias de enfermeras para recolectar muestras en las casas de los participantes. Esto podría hacerse en algunas poblaciones, pero no en muchas otras, por ejemplo, si los sujetos residen en barrios conflictivos, favelas, callampas, villas miseria... en donde ni las condiciones de las viviendas/chabolas ni la urbanización lo hace factible. Hay que tener en cuenta que los médicos de atención primaria que practican en centros públicos suelen ser los principales reclutadores en muchos países.
- Según algunos protocolos, la recolección de algunas muestras de secreción nasal la podría hacer el propio sujeto, lo que hubiera podido tener un impacto negativo en la calidad de los datos. La FDA insiste que estas muestras las deben recolectar personas específicamente entrenadas para ello.
- Las visitas virtuales o la telemedicina que se ha utilizado para obtener información pueden también tener un impacto negativo en la calidad de los datos. Se sabe que las CROs o las empresas farmacéuticas han regalado computadores o tabletas a los sujetos, pero mucha gente en los PMBI no puede manejar los programas que les regalan para introducir datos, la gente mayor no está familiarizada con estos sistemas, la calidad de las redes en muchos barrios no es fiable, y muchos participantes en estos son analfabetos funcionales. Tampoco se sabe cuántas de las computadoras y tabletas se pierden, mal funcionan durante el ensayo, ni quien rellena los datos o como se protege las confidenciales de los participantes. Sería muy útil un estudio sin conflictos de interés que evalúe esta experiencia en los PBMI en donde se han utilizado.
- El uso de centros intermedios más cercanos a los sujetos que son parte del ensayo sería atractivo para los sujetos, pero de otra parte se incrementa el trabajo de los inspectores responsables de controlar la calidad de los datos obtenidos, y hay que recordar que la descentralización puede aumentar errores.

### 3. Diseño del ensayo y análisis de datos

- El incremento de ensayos clínicos de diseño adaptativo puede ser el resultado de la presión que las empresas han recibido para empezar cuanto antes la búsqueda de una vacuna para la covid-19. Los cambios en los protocolos pueden tener consecuencias indeseables, por ejemplo, requieren la nueva autorización de los Comité de Ética de Investigación y, dependiendo de los cambios que se introduzcan también de las agencias reguladoras. Es decir, se alarga la duración de los ensayos, contradiciendo lo que el gobierno de EE UU quería. Puede implicar nuevos entrenamientos del personal, crear confusión y, dependiendo de los cambios, hasta caos, sobre todo en PMBI
- Como indica Abrahamson et al [2] se reconoce que los ensayos descentralizados son necesarios (por descentralizados se entiende que parte de la recopilación de datos se hace en el hogar del participante). No se trata de que sean o no sean necesarios. La cuestión es qué tipo de ensayos se benefician de esa descentralización. Si son para enfermedades raras parece obvio, si se trata de pandemias, dejemos que especialistas sin conflictos de interés nos den la última palabra, y quizás no sea la misma para todos los países y para todos los contextos.
- Entre otros cambios que se han dado se menciona una “Mayor flexibilidad por parte de los reguladores con respecto a los datos faltantes o los informes incompletos por la dificultad en recolectar las muestras, la imposibilidad de los pacientes para visitar las clínicas o por abandono de los pacientes. No obstante, los reguladores están poniendo énfasis en que se documente la información faltante y su justificación de forma cuidadosa y completa”. El énfasis es necesario, aunque hay que preguntarse quien va a definir, cuando llegue el momento, que esta flexibilidad supera el umbral para que los datos se consideren fiables y no se ponga en peligro la salud y vida de los que se vacunen.

### 4. Agencias reguladoras

Según los autores [2], todas las agencias reguladoras tienen como objetivo proteger la seguridad de los participantes. Y la reglamentación de los ensayos está dirigida hacia ellos. Pero la historia sugiere que de la teoría a la práctica queda mucho camino por recorrer. Efectivamente, desde hace cierto tiempo se critica a la FDA por aprobar medicamentos que en opinión de expertos y de boletines independientes de evaluación de medicamentos (como Prescrire o Worst Pills Best Pills) no deberían ser aprobados y piden que los retiren del mercado. A veces acaban retirándolos a la vuelta de los años, o se limitan a ponerles la caja negra. Dada esta realidad, la rapidez con la que se han preparado los protocolos de las vacunas para la covid-19, la velocidad en el reclutamiento, en el análisis y en la aprobación para uso de emergencia o uso compasivo de las vacunas y medicamentos, resulta inquietante.

Los autores [2] comentan que “durante la pandemia, las agencias reguladoras [FDA y EMA] han realizado importantes esfuerzos para adaptarse a las nuevas restricciones, como por ejemplo, publicaron reglas para aumentar la flexibilidad, e hicieron auditorías de los sitios de fabricación a través de visitas virtuales”. Hay que tener en cuenta que las visitas de la FDA, tanto fuera de EE UU como en el país, habían disminuido mucho por falta de recursos.

Por otra parte:

“... la divergencia de requisitos por región, que siempre ha existido hasta cierto punto, puede haber aumentado porque los Estados [de EE UU] están introduciendo algunas reglas de manera unilateral. Incluso en situaciones en las que las reglas se emiten a nivel federal (por ejemplo, en los EE UU) o a nivel regional (por ejemplo, en la UE), a menudo se interpretan de manera diferente en los distintos Estados. La armonización siempre ha requerido un esfuerzo deliberado, colaboración y negociaciones, pero las circunstancias de la actual crisis de salud pública aún no han brindado el tiempo y la oportunidad para identificar y luego reducir estas nuevas divergencias emergentes”.

### 5. Cadena de Suministros

En EE UU, durante la pandemia se ha presentado un número de problemas que eran difíciles de predecir y que han complicado el suministro de materias primas y de los servicios que se prestan en otros Estados. Los autores del artículo [2] ofrecen como ejemplos “la programación de pruebas analíticas o evaluaciones de su proceso de fabricación y control, ya que a menudo se envían a laboratorios lejanos para su análisis”. Hay que recordar que en EE UU algunos estados cerraron sus fronteras a viajeros de otros estados dificultando la comunicación.

Durante estos meses también se han dado retrasos en entregas y dificultades para encontrar nuevos proveedores. Es necesario establecer nuevos acuerdos técnicos, lo cual implica retrasos en el proceso de desarrollo y producción.

#### Otros desafíos en curso

Abrahamson y sus colaboradores [2] hacen una buena descripción de otras sorpresas que aparecieron durante la pandemia y algunas las encontramos preocupantes:

- Hay nuevas tecnologías que permiten realizar pruebas diagnósticas fuera del sitio de investigación, ya sea por personal médico y por los propios sujetos. Son tecnologías que están cambiando rápidamente. Hemos comentado los problemas que pueden afectar la calidad de los datos que se recogen en PMBI y pensamos que las CROs, al tratar de cumplir los contratos que tienen con las farmacéuticas innovadoras, pueden hacer la vista gorda a problemas que encuentran en el campo. En nuestra investigación hemos encontrado situaciones en las que los sujetos no cumplen con sus obligaciones y no comunican esas violaciones (ya sea falta de adherencia al tratamiento o uso de sustancias que no deberían haber consumido) a los que dirigen el ensayo clínico.
- Los autores confirman que: “En parte debido a la relativa inmadurez de estos métodos, ciertos aspectos no se han precisado en la misma medida que en los ensayos clínicos tradicionales”. Los siguientes ejemplos hacen cuestionar la calidad de los ensayos, sobre todo si esto sucede en EE UU:
  - “Las mediciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial mediante aplicaciones (*apps*) para consumidores

podrían agregar variabilidad a los datos debido a la falta de estandarización / calibración de esos instrumentos.

- Un registro incorrecto o inconsistente con la hora en que se toma una muestra puede, en general, alterar los resultados.
- La precisión de los valores por automedición podría depender de la habilidad del sujeto.
- Las entrevistas telefónicas o por video con los sujetos podrían perder signos clínicamente importantes si el sujeto no los ofrece voluntariamente, y si esos signos no se pueden determinar con sólo mirar la imagen del rostro de una persona en la pantalla (por ejemplo, piel atípicamente pálida, cojera, fatiga antinatural, etc.)”

Nos parece que, dada esta realidad, esos métodos no se deberían usar en PMBI. Si se han usado habría que considerar si las vacunas deberían ser aprobadas antes de obtener nuevos datos.

### ¿Hacia dónde apuntan las tendencias?

#### 1. Tecnología

Los autores hacen un interesante análisis de lo que se vislumbra en el futuro:

- “Los métodos analíticos y estadísticos para generar e interpretar datos de pruebas diagnósticas recopiladas fuera del sitio del ensayo se seguirán desarrollando, validándose de manera más amplia, adoptándose más ampliamente, y su desempeño (fortalezas y debilidades) se entenderán a medida que pase el tiempo”.

Este análisis de como mejorarán los fundamentos analíticos y estadísticos en los que se basan los protocolos de los ensayos clínicos no parece reconocer los fallos metodológicos que hoy en día afectan el desarrollo de medicamentos y vacunas. El profesor de Stanford Ioannidis ha dejado claro que más del 85% de los ensayos clínicos que se realizan tienen problemas metodológicos.

Por ello que se siga procediendo sin tomar nota de una información tan importante como la que ha avanzado el Dr. Ioannidis no es una buena noticia.

- “Nuevos dispositivos y aplicaciones para teléfonos móviles seguirán proliferando”. Mientras parece inevitable que este sea el futuro, la realidad en los PMBI sugiere que, en el momento actual, el uso de estos dispositivos puede generar más problemas que soluciones. Las CROs los han empezado a regalar a sujetos en países donde no se si estos los sabrán usar, ni si terceros los robarán y con eso se violará la confidencialidad, sin haber caracterizado las dificultades de uso y mantenimiento, sobre todo por las personas mayores. Como ya se ha mencionado, es difícil mantener la confidencialidad de la información que se guarda en estos teléfonos y tabletas. Nadie niega que, en unos años, personas con una educación superior podrán utilizarlas y serán útiles.
- “Mayor uso de datos del mundo real y evidencia del mundo real para ayudar a diseñar ensayos clínicos (así como para recoger información clínica sobre productos después de su comercialización), y mayor necesidad de sistemas digitales para conectar las bases de datos y la información de los

pacientes a los hospitales, de allí a los que desarrollan y a los reguladores, etc.”. De momento a las CROs les atrae hablar de los datos del mundo real, pero se ha puesto muy poco énfasis en estudiar la calidad de estos datos que pueden provenir de compañías de seguros, de hospitales, de grupos médicos, en el caso de EE UU de los programas Medicare o Medicaid y en otros países de la seguridad social. Muy poco se ha hablado de la fiabilidad de estos datos, sobre todo cuando se generan para facturar por la asistencia médica, no tanto para informar sobre la salud del paciente. Es conocido que las consultas médicas pueden llegar con cierta frecuencia a diagnósticos equivocados, que las causas de mortalidad que aparecen en los registros no siempre son correctas, aunque nadie sabe el porcentaje de errores, y que medidas básicas como la presión arterial se toman con mucha frecuencia sin seguir las normas establecidas. Esto solo por mencionar unos posibles problemas de los datos del mundo real.

#### Regulaciones y normas

Finalmente, Abrahamson y sus colaboradores [1] informan sobre las excepciones que se han permitido, pero que ahora están volviendo a su cauce:

- Los organismos reguladores, después del impacto inicial y el aumento de la flexibilidad resultante al principio de la pandemia, han comenzado a reintroducir los requisitos previos a la pandemia (por ejemplo, reiniciar las auditorías *in situ* y en persona además de las auditorías virtuales).
- Los requisitos de protección de la privacidad se seguirán reforzando.
- Es probable que las normas para la validación de herramientas digitales aumenten.

Aunque los autores [2] son realistas y nos informan de que: “Algunos líderes de la industria están sugiriendo que algunos cambios observados durante el COVID-19 están aquí para quedarse, catalizando una transformación del panorama regulador general a largo plazo. Los reguladores también han insinuado que se deben usar los aprendizajes para considerar dónde se podrían integrar las flexibilidades en la práctica reguladora futura”.

#### Conclusión

Las sugerencias que hemos ido haciendo a lo largo del este artículo presentan las consecuencias que podría tener para los humanos el debilitar las exigencias de las agencias reguladoras, las bases teóricas de los ensayos, e incrementar el número de ensayos clínicos en los PMBI. Crea cierta angustia pensar que algunas de las flexibilidades que se han permitido durante la pandemia permanezcan después.

#### Referencias

1. Sagonowsky, E. Merck CEO Frazier says COVID-19 vaccine hype a 'grave disservice' to the public (Frazier, el presidente ejecutivo de Merck dice que publicitar de la vacuna para covid-19 causa “un daño grave”). Fierce Pharma, 14 de julio de 2020 (<https://www.fiercepharma.com/vaccines/merck-ceo-frazier-says-covid-19-vaccine-hype-a-grave-disservice-to-public>).
2. Abrahamson R, Johnson A L, Nagao LM, Lyapustina S. What Is Involved in Clinical Trials and What Has Changed During COVID-19:

A Brief Primer (Qué está involucrado en los ensayos clínicos y qué ha cambiado durante el COVID-19: una breve introducción). *Natlaw Review* 2020; 11: 41. [https://www.natlawreview.com/article/what-](https://www.natlawreview.com/article/what-involved-clinical-trials-and-what-has-changed-during-covid-19-brief-primer)

[involved-clinical-trials-and-what-has-changed-during-covid-19-brief-primer](https://www.natlawreview.com/article/what-involved-clinical-trials-and-what-has-changed-during-covid-19-brief-primer)

## Día Europeo de la Protección de Datos: el reto de usar información sobre pacientes en investigación

Ricard Martínez Martínez

*The Conversation*, 27 enero de 2021

<https://theconversation.com/dia-europeo-de-la-proteccion-de-datos-el-reto-de-usar-informacion-sobre-pacientes-en-investigacion-154110>

Durante años, y hasta la llegada del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) [1], la investigación en salud con datos se enfrentó a una carrera de obstáculos. Una nefasta trasposición de la Directiva de Protección de Datos [2], un entendimiento estricto de la normativa y la carencia de cultura jurídico-tecnológica en el soporte legal en los sistemas públicos de salud dificultaron el avance en esta área. Varios eran los factores que ralentizaban el uso de datos en investigación.

En nuestro país, el uso de datos personales debía ceñirse a proyectos de investigación concretos y no admitía ni usos adicionales ni su reutilización posterior. Una concepción estricta del principio de finalidad y la prohibición de uso para fines distintos erigieron la protección de datos personales en un muro infranqueable.

No era el único inconveniente. La interpretación jurídica de las primeras leyes de protección de datos, la LORTAD [3] y la LOPD [4], en ausencia de la figura del delegado de protección de datos en el sistema público de salud, presentaba una enorme dificultad técnica. Generalmente llevaba a la adopción de soluciones restrictivas o de prohibición.

Sin embargo, el rigor científico nos obliga a subrayar cómo en aquellos años las carencias de la Administración en cumplimiento normativo resultaban particularmente graves. El doble perfil académico y sanitario de muchos investigadores generaba escenarios de riesgo significativos.

### Datos anónimos

La Ley de la Autonomía del Paciente [5] trataría de paliar este estado de cosas admitiendo dos escenarios para la investigación: el consentimiento del paciente o el uso anonimizado de los datos.

La legislación en materia de investigación biomédica, ensayos clínicos o calidad y cohesión del sistema de salud pública iría paulatinamente disciplinando la materia. Sin embargo, la óptica de esta legislación y su interpretación seguía siendo profundamente restrictiva.

Se añadía a ello una cuestión material bien conocida por los expertos. Mientras la Directiva, y posteriormente el RGPD, conciben el concepto de anonimización desde la proporcionalidad, las autoridades de protección de datos lo hacen desde la irreversibilidad.

La normativa europea define un canon que se basa en tres pilares:

- Primero, analizar los riesgos de reidentificación mediante singularización, inferencia o vinculación.

- En segundo lugar, considerar el escenario desde el punto de vista de las capacidades cualquier sujeto a la hora de reidentificar.
- Finalmente, y teniendo en cuenta el estado del arte, considerar anonimizados los datos cuando tal tarea exigiera un esfuerzo desproporcionado para cualquier sujeto.

Sin embargo, las autoridades señalan que anonimizar debe equivaler a borrar, debe ser absolutamente irreversible y, además, prever con bastante antelación el estado futuro de la tecnología. Si añadimos las exigencias metodológicas que exigen adicionalmente un doble proceso para anonimizar que realizan equipos independientes, en la práctica hace imposible anonimizar o que esté al alcance de muy pocas entidades.

### Uso de los datos de salud en investigación

La filosofía de los reguladores europeos, y de las legislaciones que usaban, trascendió al proceso de gestación del RGPD. De hecho, sus primeros borradores motivaron la encendida protesta de la Asociación Europea de Rectores augurando a la Comisión que el futuro RGPD impediría la investigación en la Unión Europea.

El cambio operado por el vigente RGPD resulta así altamente significativo. Se reconoce el valor de la investigación, incluida la investigación con datos masivos, como una finalidad de interés público relevante, particularmente en el ámbito de la salud. Se disciplina un consentimiento ampliado en sus objetivos y se admite el uso de datos para investigación como un uso “compatible” por definición.

Por otra parte, el RGPD delegaba en la legislación nacional la regulación específica en la materia. Y, de nuevo, siguiendo una inveterada tradición, el regulador fue pacato y conservador. El proyecto de Ley apostaba por una moratoria de dos años para regular la cuestión.

La decisión fue criticada por los expertos ante la Comisión de Justicia del Congreso y, en consulta pública, motivó aportaciones por ejemplo de las sociedades de epidemiólogos. Con mejor o peor fortuna, la aprobación de la disposición adicional decimoséptima sobre tratamientos de datos de salud de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD) [6] generó un nuevo ecosistema.

La norma es reseñable, aunque sea solo por el hecho de prever con dos años de antelación un escenario de investigación en supuestos de epidemia. Pero su valor crucial reside en definir un concepto amplio de consentimiento, permitir la reutilización de

datos y generar un triple espacio para el uso de datos personales en la investigación en salud: el consentimiento, la anonimización y el uso seguro de datos seudonimizados.

### Retos del open data de salud

Este nuevo territorio permite definir un escenario para la investigación que, garantizando los derechos fundamentales y aplicando la normativa sobre protección de datos, asegura alcanzar los objetivos para la investigación retrospectiva y prospectiva empleando la analítica de datos en el ámbito de la salud.

Es necesario subrayar que, a pesar de lo favorable del ecosistema normativo generado, el empleo de datos de salud del sistema público debe sortear un escollo adicional.

Por una parte, la Ley de reutilización de datos del sector público [7] y la aplicación de los criterios de la Ley de transparencia [8], a los que remite la primera, dificultan extraordinariamente la generación de entornos de open data con datos de salud debido a los riesgos inherentes a los requisitos que se exigen en anonimización. Por otra, asegurar que los datos no se conviertan en una mercancía y se pierda la trazabilidad constituye un problema adicional particularmente gravoso.

Desde la investigación de la Cátedra de privacidad y Transformación Digital Microsoft-Universitat de València en la colaboración en proyectos de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA [9], singularmente BigMedilytics [10], y el análisis del ecosistema de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria, el IIS La Fe [11], y proyectos como Chaimeleon [12], se ha podido ensayar un enfoque basado en la idea de favorecer ecosistemas de open data controlado.

No se trata únicamente de investigación. La experiencia del IIS La Fe permite apreciar las ventajas que aportaría la generación de ecosistemas de datos de salud para su uso con fines primarios y asistenciales. Esto abriría el camino para sistemas de información clínica que trascienden la historia clínica, enriqueciendo las herramientas a disposición de los facultativos.

Las lecciones aprendidas han sido aplicadas con éxito al proyecto Healthdata29 [13]: Guía legal y repositorio para fomentar la compartición de datos de salud de Fundación 29 auspiciado por Microsoft Ibérica.

El marco normativo permite aprovechar el espacio que la disposición adicional decimoséptima sobre tratamientos de datos de salud y el artículo 16 de la Ley 41/2002, de autonomía del paciente, ofrecen a la investigación con datos seudonimizados [14]. Se trata, además, de una filosofía funcional al empleo adicional de datos personales, o de datos anonimizados.

En este sentido, definir un espacio intermediado que ofrezca trazabilidad respecto de los agentes que investigan, que disponga de un modelo de gobernanza y que asegure un conjunto de

estrategias jurídicas y técnicas adecuadas al RGPD constituye una valiosa aportación.

La innovación del legislador español y su concreción definen un ámbito para la investigación con datos en salud que se alinea con las aspiraciones del espacio europeo de investigación en salud, la Directiva Open Data [15] y la futura Data Governance Act [16]

La innovación legislativa, el significativo valor añadido de la digitalización de la sanidad española, y la alta calidad científica de las áreas de conocimiento concernidas, sitúan a España ante el reto de innovar y aportar al liderazgo europeo en este campo de la ciencia.

### Referencias

1. Reglamento (UE) 2016/679 Del Parlamento Europeo Y Del Consejo relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) de 27 de abril de 2016 <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>
2. Directiva de Protección de Datos [https://es.wikipedia.org/wiki/Directiva\\_de\\_Protecci%C3%B3n\\_de\\_Datos](https://es.wikipedia.org/wiki/Directiva_de_Protecci%C3%B3n_de_Datos)
3. Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1992-24189>
4. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Jefatura del Estado. «BOE» núm. 294, de 06 de diciembre de 2018. Referencia: BOE-A-2018-16673 <https://www.boe.es/buscar/pdf/2018/BOE-A-2018-16673-consolidado.pdf>
5. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. «BOE» núm. 274, de 15/11/2002 <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
6. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. «BOE» núm. 294, de 6 de diciembre de 2018, páginas 119788 a 119857 (70 págs.) <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2018-16673>
7. Ley 37/2007, de 16 de noviembre, sobre reutilización de la información del sector público. «BOE» núm. 276, de 17/11/2007 <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-19814>
8. Ley 19/2013, de 9 de diciembre, de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno. «BOE» núm. 295, de 10/12/2013 <https://www.boe.es/eli/es/l/2013/12/09/19/con>
9. INCLIVA VCL <https://www.incliva.es/quienes-somos>
10. Bigmedilytics <https://www.bigmedilytics.eu/>
11. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. <https://www.iislafe.es/es/el-iis-la-fe/>
12. CHAIMELEON <https://chaimoleon.eu/>
13. Fundación 29. Health Data: el playbook <https://www.healthdata29.org/playbook>
14. Seudonimización <https://es.wikipedia.org/wiki/Seudonimizaci%C3%B3n>
15. European Commission. European legislation on open data and the re-use of public sector information <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-legislation-reuse-public-sector-information>
16. European Commission. Data Governance Act, 25 de noviembre de 2020 <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/data-governance-act>

**Superar la barrera de compensaciones sin admitir responsabilidad por daños relacionados con vacunas contra Covid-19**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: eventos adversos, indemnización, compensación, vacunas, inmunidad, IFPM, COVAX, OMS, fondo para víctimas**

A finales de octubre del año pasado Sam Halabi, J.D., Andrew Heinrich, J.D., y Saad B. Omer, M.B., B.S., Ph.D., M.P.H. publicaron el artículo “*No-Fault Compensation for Vaccine Injury — The Other Side of Equitable Access to Covid-19 Vaccines*” en el *New England Journal of Medicine* [1]. A continuación, el resumen de Salud y Fármacos.

La pandemia del COVID-19 ha detonado una carrera global para encontrar vacunas seguras y eficaces; a finales de septiembre 2020, había más de 200 candidatas en estudios preclínicos, y 11 se estaban testando en ensayos clínicos fase 3. Los países podrán obtener las vacunas a través de acuerdos bilaterales entre el país y las diferentes compañías farmacéuticas, y a través del mecanismo COVAX, que es una iniciativa internacional para apoyar económicamente a las candidatas líderes a vacuna y, cuando se demuestre su seguridad y eficacia, asegurar que los países de bajos ingresos pueden acceder a dichas vacunas.

Sin embargo, pagar las vacunas, aun cuando se hagan voluminosos pagos por adelantado, no es el único obstáculo para acceder a las mismas. Además, las compañías farmacéuticas piden que se las proteja de cualquier responsabilidad, que podría llegar a ser considerable, si las vacunas Covid-19 causan lesiones reales o percibidas en los receptores. Sin esto último, los fabricantes no firmarían contratos ni realizarían envíos de sus vacunas.

En relación a esto, la International Federation of Manufacturers and Associations (IFPM), el grupo que defiende los intereses de las multinacionales farmacéuticas en 2006 exigía públicamente que se protegiera a los fabricantes de demandas asociadas a eventos adversos relacionados con las vacunas que se utilizaran en respuesta a pandemias. En EE UU, la Ley de Preparación Pública ante Emergencias (*Public Readiness and Emergency Preparedness*), salvo contadas excepciones, otorga inmunidad a los fabricantes de posibles demandas relacionadas con daños por las vacunas. Los afectados tienen que presentar sus quejas frente al Departamento de Salud y Recursos Humanos. Para la mayoría del resto de los países es imposible, ya sea económica o constitucionalmente, ofrecer inmunidad o compensación. Algunos países se reusan a hacer esta concesión por principios básicos de justicia: los fabricantes deberían pagar por los daños causados por sus productos. Ante este escenario los países se encuentran en el dilema de reusarse a conceder esta protección a los fabricantes y quedarse sin vacunas contra COVID-19 u otorgarles esta protección (si pudieran constitucionalmente) y arriesgarse a tener un gran volumen de su población presentando reacciones adversas sin poderles ofrecer compensación.

Como las vacunas se deberían distribuir globalmente, el riesgo de que ocurran eventos adversos serios, tales como convulsiones y reacciones alérgicas, es prácticamente inevitable. Según los autores del artículo, una posible solución consistiría en apoyarse en dos mecanismos de compensación sin admisión de

responsabilidad, y construir un tercer régimen que esté amparado por COVAX para los países que se quieran adherir a él.

El primer régimen existente que podría ser útil son los sistemas de compensación sin admisión de responsabilidad que 24 países y la provincia canadiense de Quebec tienen para sus programas rutinarios de inmunización. Cabe aclarar que estos sistemas:

- En general tendrían que ser adaptados para emergencias de salud pública.
- Existen predominantemente en países de altos ingresos.
- Podrían incorporar las vacunas de COVID-19 en sus programas.

El segundo mecanismo existente es el seguro que ofrece la OMS para vacunas distribuidas bajo autorizaciones para uso en emergencia. Este sistema requiere que el país receptor esté de acuerdo en indemnizar a la OMS, los donantes, los fabricantes y los trabajadores de la salud que proporcionen las vacunas; la OMS luego compensa a las personas que experimentan un evento adverso grave.

Además de considerar estos componentes, hay que establecer un mecanismo que atienda eficientemente el gran volumen de reclamos que se presenten a nivel global, y para ello los autores creen que COVAX podría hacerlo, y para ello los países deberían poner en marcha planes de vigilancia post-comercialización. Académicos, economistas y representantes de organizaciones internacionales han dicho que sería prácticamente imposible hacer un seguimiento de todos los que han experimentado eventos adversos para otorgarles la compensación, pero hay programas para procesar reclamos masivos que han funcionado, y lo han hecho de forma precisa y eficiente. Hay varias experiencias, entre las cuales están:

- La Comisión de Compensación de las Naciones Unidas (1991), que entregó compensaciones por más de US\$50.000 millones (correspondientes a 2,7 millones de reclamaciones que resultaron en 1,5 millones de indemnizaciones)
- El Fondo para las Víctimas (*Trust Fund for Victims*), un programa creado para compensar a las víctimas de crímenes que se procesan en la corte internacional, y que anualmente procesa pagos a más de 100.000 personas, incluyendo a personas que residen en áreas rurales de África.

Estos mecanismos de compensación muestran que sí sería posible crear una comisión de compensación global y centralizada para atender los daños relacionados con las vacunas contra COVID-19, y los autores sugieren que esté amparado bajo COVAX y que su financiación provenga de recursos de países de altos ingresos asignados para ese fin, o de un impuesto por dosis que se cobre a los fabricantes; un impuesto de 5 o 10 centavos por dosis sería suficiente, dado que se planean administrar miles de millones de dosis. Los autores detallan su planteamiento en el Cuadro 1.



**Cuadro 1 Financiación, idoneidad y opciones de administración para un sistema de compensación sin admisión de responsabilidad para daños atribuibles a vacunas COVID-19**

Factor	OMS	COVAX	Sistema Nacional o local
Financiación	Prima de seguro pagada con cargo a los ingresos generales de la OMS [a]	Tarifa por dosis o por volumen	Impuesto a los fabricantes (basado en un porcentaje de las ventas anuales o en el número de dosis vendidas), distribuidores o proveedores; ingresos generales
Elegibilidad [para recibir compensación]	Basada en la relación temporal entre la inmunización y el evento adverso grave	Criterios desarrollados conjuntamente por CEPI ( <i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> ); Gavi, y la OMS, que podría incluir asociaciones temporales o tablas de lesiones basadas en datos de ensayos de fase 3	Criterios existentes para otras vacunas elegibles para programas de compensación, incluyendo las vacunas desplegadas bajo criterios para una emergencia de salud pública nacional, por ejemplo, "balance de probabilidades" o evidencia "convinciente" de relación entre la inmunización y un evento adverso grave
Administración	Personal de reclamaciones de indemnización de la OMS y administradores de reclamaciones de seguros	Administrador de reclamos de terceros, incluyendo los servicios de administración de reclamos de aseguradoras globales	Autoridades judiciales o administrativas nacionales
Elementos de compensación	Pago global basado en el promedio ponderado de la historia de indemnizaciones por lesiones en los sistemas nacionales, ajustados por el valor relativo de compra	Pago global basado en el promedio ponderado de la historia de indemnización por lesiones en los sistemas nacionales, ajustados por el valor relativo de compra	Compensación determinada a nivel nacional (basada en salarios perdidos, gastos médicos no reembolsados, pensión por discapacidad y pérdida no económica, incluyendo las compensaciones por fallecimiento)

Fuente: [1]. Traducción de Salud y Fármacos

Crear un sistema de compensación sin admisión de responsabilidad para lesiones relacionadas con las vacunas contra COVID-19 sería viable y promovería la justicia. Por un lado, si se excluye a los países que no pueden otorgar esta compensación, miles de millones de personas en el mundo se quedarían sin acceso a las vacunas. De otro lado, favorecer el acceso a las vacunas sin asegurar que aquellas personas que presenten serios eventos adversos sean compensadas beneficiaría a quienes no presentan reacciones adversas a expensas de aquellos que sí.

Sabiendo que habrá personas que presentarán efectos adversos, los autores consideran que la comunidad global que promueve la inmunización como un interés colectivo, debería compartir la carga de los costos de tales eventos y que una comisión de compensación alojada en COVAX es una solución realista y alcanzable.

**Nota de Salud y Fármacos:** Considerando los desafíos actuales de la organización con respecto a su presupuesto ([https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2020/11/RP-121\\_ES.pdf](https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2020/11/RP-121_ES.pdf)) esta alternativa tendría un serio aspecto en su contra.

#### Referencia

- Halabi, S., Heinrich, A., Omer, S. B. *No-Fault Compensation for Vaccine Injury — The Other Side of Equitable Access to Covid-19 Vaccines*. En *N Engl J Med* 2020; 383: e125 DOI: 10.1056/NEJMp2030600 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2030600>

#### Bibliografía

- Salud y Fármacos. *COVAX y la distribución equitativa de vacunas contra Covid-19 alrededor del mundo*. En *Boletín Fármacos: Economía y Acceso* 2020; 23(3): 1-5 [https://www.saludfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago202002/01\\_co/](https://www.saludfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago202002/01_co/)

**¿Qué principios éticos necesitamos en la pandemia Covid -19? (What ethical principles do we need in the Covid-19 pandemic?)**

Michael Cook

Bioedge, 6 de diciembre de 2020

<https://www.bioedge.org/bioethics/what-ethical-principles-do-we-need-in-the-covid-19-pandemic/13640>

Traducido por Salud y Fármacos y Publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)

**Tags: principios éticos, solidaridad, dignidad, igualdad, equidad, autonomía, confianza, vulnerabilidad**

En febrero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebró una reunión en Ginebra sobre la epidemia de coronavirus. Varios bioeticistas resumieron las discusiones sobre los principios éticos en un artículo que se ha publicado en Public Health Ethics [1]. Entre sus cinco autores se encuentra Ezekiel Emanuel, un ex asesor del ex presidente Obama a quien el presidente electo Joe Biden designó para formar parte de su grupo de trabajo sobre el Covid-19.

Los principios no son los cuatro ya conocidos que se enseñan en las facultades de medicina: respeto por la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. A continuación, presentamos las principales inquietudes que surgieron de la reunión:

**Solidaridad**, "la práctica de alzarse juntos y actuar en común". "Así como la infección se propaga a través de la conexión, nuestra respuesta ética requiere que actuemos juntos para asegurar que se reconoce que tenemos todos la misma naturaleza, las mismas necesidades y el mismo valor".

**Respeto moral igualitario**. "No hay lugar para desacuerdos en cuanto a la igualdad en el respeto moral que se debe otorgar a cada individuo. En resumen, la igualdad de respeto moral es una condición previa fundamental para que haya un trato justo y equitativo".

**Legibilidad y comprensión de los folletos de información para los participantes en investigación clínica y de los formularios de consentimiento en Irlanda y el Reino Unido: un análisis cuantitativo retrospectivo** (*Readability and understandability of clinical research patient information leaflets and consent forms in Ireland and the UK: a retrospective quantitative analysis*)

O'Sullivan L, Sukumar P, Crowley R, et al

BMJ Open 2020;10:e037994. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037994

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037994>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: consentimiento informado, comprensión, participantes, participantes en ensayos clínicos, alfabetización, alfabetización en salud****Resumen**

**Objetivos.** El objetivo principal de este estudio fue cuantificar el nivel de dificultad de lectura y comprensión de los Folletos de información para el paciente / y de Formularios de consentimiento informado (FIP / CI) que se utilizan en investigación clínica. Para ello se utilizaron criterios de legibilidad validados y de uso frecuente que permiten evaluar varios aspectos de la comunicación escrita. El segundo objetivo fue comparar estos resultados con las guías de mejores prácticas.

**Diseño.** Análisis retrospectivo y cuantitativo de los FIP / CI utilizados en investigación clínica que proporcionaron las

**Equidad.** "Tratar a las personas equitativamente significa tratar los casos similares por igual, es decir, tratar a las personas de acuerdo con sus necesidades particulares".

**Autonomía.** "Un individuo autónomo es capaz de controlar lo que sucede en su cuerpo y en su vida. Las personas autónomas pueden también renunciar a tomar decisiones".

**Vulnerabilidad.** "Su función ética fundamental es señalar la necesidad de una mayor reflexión ética -o un mayor escrutinio ético en el contexto de la investigación- sobre los riesgos y las amenazas a las que se enfrenta una persona o un grupo considerado potencialmente vulnerable".

**Confianza.** "Durante las emergencias de salud pública como la del COVID-19, es necesario tomar medidas para garantizar que se preserve la confianza en los responsables de dar respuesta".

Curiosamente, la solidaridad es el tema principal y no la autonomía, que ha sido el principio por defecto en la mayoría de los discursos éticos contemporáneos. ¿Refleja esto una tendencia creciente a considerar, en palabras de Craig Klugman, que "la bioética ha ido demasiado lejos en defender al individuo y necesita dar un giro hacia darle más importancia a la comunidad y el bien común"? [2]

**Referencias**

1. Angus Dawson, Ezekiel J Emanuel, Michael Parker, Maxwell J Smith, Teck Chuan Voo, Key Ethical Concepts and Their Application to COVID-19 Research, Public Health Ethics, Volume 13, Issue 2, July 2020, Pages 127–132, <https://doi.org/10.1093/phe/phaa017>

instituciones académicas, las compañías farmacéuticas y los investigadores.

**Contexto.** Se recopilaron los FIP/ CI que habían sido aprobados por un comité de ética en investigación en los últimos 5 años en Irlanda y el Reino Unido.

**Las principales medidas de resultado.** FIP / CI se evaluaron según siete criterios de legibilidad validados (Flesch Reading Ease, Flesh Kincaid Grade Level, Simplified Measure of Gobbledegook, Gunning Fog, Fry, Raygor y New Dale Chall). Los documentos también se calificaron de acuerdo con dos criterios basados en las teorías de alfabetización en salud: el índice de comunicación clara (ICC) y la herramienta de evaluación de idoneidad de los materiales (Suitability Assessment of Materials-SAM). El CDC elaboró el ICC y se ha

validado en contextos de salud pública; y SAM evalúa la presentación de los documentos y como facilitan el proceso de comunicación, también en el contexto de la información en salud pública. Estas dos medidas son importantes porque, a diferencia de las primeras que evalúan la complejidad de la sintaxis y de los términos, captan la motivación de los pacientes y su capacidad para procesar la información. Finalmente, se evaluó si los documentos cumplían las seis mejores prácticas que mencionan las agencias de alfabetización en salud.

**Resultados.** Se recogió un total de 176 FIPs, de los cuales 154 se pudieron evaluar. Ninguno de los FIP / CI correspondía al nivel de lectura de una persona <12 años que recomienda la Asociación Médica Estadounidense. El 7,1% de los FIP / CI se

clasificaron como "inglés sencillo", el 40,3%: "bastante difícil", el 51,3%: "difícil" y el 1,3%: "muy difícil". Ningún FIP / CI alcanzó un ICC > 90. Solo dos documentos cumplieron con los seis indicadores de mejores prácticas de las agencias de alfabetización en salud.

**Conclusiones.** Cuando se evalúan según los criterios tradicionales de legibilidad y con los instrumentos para medir la alfabetización en salud, los FIP / CI de este estudio fueron inapropiadamente complejos. También hay evidencia de que el cumplimiento de las directrices elaboradas por las agencias de alfabetización es deficiente. Estos datos evidencian claramente la necesidad de mejorar la documentación para respaldar el proceso de consentimiento informado.

### Por qué un rastreador automatizado detecta menos resultados publicados de los ensayos clínicos patrocinados por un centro académico: un análisis bibliométrico

*(Why an automated tracker finds poor sharing of clinical trial results for an academic sponsor: a bibliometric analysis)*

Decullier, E., Tang, P.V., Huot, L. et al.

*Scientometrics* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03775-0>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags:** FDA, estudios pos comercialización, registro, trialtracker, resultados de estudios, regulación de ensayos clínicos

**Objetivo:** Los investigadores tienen el deber publicar los resultados de su investigación. Según la FDA, los datos de los ensayos clínicos deben publicarse durante los 12 meses posteriores a la finalización del ensayo. El sitio web de TrialTracker (<https://trialtracker.ebmdatalab.net/#/>) clasifica a los patrocinadores según la proporción de ensayos clínicos para los que no han publicado resultados durante ese periodo, y para eso extrae los datos de un registro prospectivo de ensayos: Clinicaltrials.gov.

Una proporción baja de los ensayos no publicados podría explicarse por no haber compartido los resultados o porque el patrocinador completó incorrectamente la base de datos Clinicaltrials.gov. El objetivo de este estudio fue analizar las razones por las que un patrocinador académico tenía una alta proporción de resultados no publicados.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas bibliográficas y para esclarecer el caso de los 104 ensayos de HCL (Hospices Civils de Lyon, Francia) que utilizó TrialTracker para evaluar si se

había cumplido con la publicación de resultados, se estableció contacto con el centro académico por correo electrónico.

**Resultados:** Trialtracker consideró que solo se habían publicado 25 de los 104 ensayos de HCL. Al buscar en PubMed entre febrero y abril de 2019, identificamos rápidamente publicaciones para otros 27 ensayos. Una búsqueda más avanzada y el contacto con los investigadores nos permitió identificar otros 24 ensayos que habían sido publicados.

En general, la proporción de ensayos publicados fue del 72,1% (n = 75), es decir, 3 veces mayor a la proporción proporcionada por TrialTracker. Incluso cuando se limita a los resultados encontrados a través de una búsqueda simple, la proporción de publicaciones identificadas se dobló.

**Conclusión:** TrialTracker subestimó en gran medida el número de publicaciones. Por lo tanto, todos los actores deben contribuir a mejorar la visibilidad de los resultados de los ensayos clínicos proporcionando los números NCT en todas las publicaciones (investigador) y actualizando Clinicaltrials.gov (patrocinador e investigador).

### Evaluación de la respuesta inicial en los esfuerzos de ensayos clínicos para COVID-19 en Brasil

*(Evaluation of the initial response in clinical trial efforts for COVID-19 in Brazil)*

TB RibeiroI, TA Mazotti II, NA de Oliveira Silva et al

*Rev. Bras. Epidemiol.* 2021;23

<https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v23/1980-5497-rbepid-23-e200104.pdf> (en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos y Publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tag:** investigación clínica, investigación Covid, protocolos, cloroquina / hidroxicloroquina, azitromicina, plasma de convalecientes, tocilizumab, sarilumab, eculizumab, vacuna, corticosteroides, anticoagulantes, n-acetilcisteína, nitazoxanida, ivermectina y lopinavir / ritonavir, CONEP

**Objetivo:** Describir las características metodológicas y el cumplimiento de las buenas prácticas en investigación durante la

implementación de los estudios intervencionales relacionados con el COVID-19 que se han realizado en Brasil durante los primeros meses de la pandemia.

**Métodos:** Revisamos el boletín del Comité Nacional de Ética en Investigación - Edición Especial del Coronavirus (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP-COVID) (28 de mayo

de 2020) y las bases de datos de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP), ClinicalTrials.gov, y el Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC) para identificar los estudios intervencionales registrados en Brasil que evaluaron fármacos, las terapias biológicas o las vacunas. Describimos sus características metodológicas y calculamos su poder para diferentes medidas de impacto.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 62 estudios, 55 recuperados de la página web de la CONEP y 7 de los registros. Las intervenciones farmacológicas que se testaron con mayor frecuencia en estos estudios fueron: cloroquina / hidroxiclороquina, azitromicina, plasma de convalecientes, tocilizumab, sarilumab, ecilizumab, vacuna, corticosteroides, anticoagulantes, n-acetilcisteína, nitazoxanida, ivermectina y lopinavir / ritonavir. De los 22 protocolos publicados en las bases de datos del registro hasta mayo de 2020, 18 (82%) eran ensayos clínicos aleatorizados y 13 (59%) tenían un grupo control

apropiado. Sin embargo, solo 9 (41%) de ellos estaban enmascarados y solo 5 (24%) incluían pacientes diagnosticados con una prueba de laboratorio específica (por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa - RT-PCR). La mayoría de estos estudios tenían un poder > 80% para identificar los efectos de gran tamaño. En el seguimiento prospectivo encontramos que el 21 de julio de 2020 el 60% de los estudios disponibles en la CONEP hasta mayo de 2020, todavía no se habían inscrito en ninguna plataforma de registro (ICTRP / ReBEC / ClinicalTrials).

**Conclusión:** Los investigadores brasileños respondieron evaluando intervenciones que reflejan las iniciativas internacionales, pero tienen una distribución diferente, un gran número de estudios evaluaron la hidroxiclороquina / cloroquina. Los desafíos que podrían afectar el alcance de la investigación son: las limitaciones en el diseño metodológico y la planificación de la muestra.

### Ensayos clínicos con fármacos en Brasil: un análisis de las principales características

(*Ensaios clínicos com medicamentos no Brasil: uma análise das principais características*)

JCRA da Silva, RS Santana, CM Farinasso, DLM Silva

*Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia – Visa Em Debate*, 2020; 8(4), 74-82.

<https://doi.org/10.22239/2317-269x.01514>

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1514/1261> (en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos y Publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags:** ANVISA, ensayos clínicos, registro, RDC No. 9/2015, farmacovigilancia

#### Resumen

**Introducción:** las agencias reguladoras de todo el mundo utilizan los resultados de los ensayos clínicos con el fin de registrar y comercializar medicamentos. La Agencia Nacional de Vigilancia en Salud (Agência Nacional de Vigilância Sanitária o Anvisa) es responsable de autorizar el uso de tecnologías sanitarias en Brasil, y de establecer las normas para el análisis técnico de los ensayos clínicos. Anvisa ha estado actualizando la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos, con el objetivo de reducir el tiempo de revisión y armonizarlo con las normas internacionales.

**Objetivo:** Caracterizar los ensayos clínicos de fase III con fármacos, que se han hecho en Brasil a partir de que ANVISA publicara el RDC No. 9, del 20 de febrero de 2015.

**Método:** Estudio exploratorio y descriptivo realizado en tres etapas: (1) análisis cuantitativo antes y después del RDC No.

9/2015; (2) análisis de los participantes en los ensayos clínicos pivotales, es decir los que se utilizaron para otorgar el permiso de comercialización de los medicamentos; (3) caracterización de los ensayos clínicos realizados en Brasil.

**Resultados:** Al comparar los ensayos realizados antes y después de que Anvisa publicara el RDC No. 9/2015 se detectó una reducción del 20% en el número de ensayos clínicos realizados en Brasil; sólo el 33% de los ensayos clínicos que apoyaron el registro de medicamentos en el país se realizaron con población brasileña; el 96% de las intervenciones estudiadas en los ensayos clínicos eran fármacos sintéticos y biológicos; el placebo todavía se usa ampliamente como comparador (37%); y la industria farmacéutica patrocina el 86% de los ensayos clínicos.

**Conclusiones:** Ante este escenario, hay que fortalecer las acciones de farmacovigilancia en Brasil, para entender los perfiles de efectividad y seguridad de los medicamentos después de la exposición de la población brasileña.

### Características de los ensayos clínicos oncológicos presentados al instituto nacional de salud del Perú, 1995-2019

Cahuina-Lope P, Solis-Sánchez G, Espíritu N

<https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5167>

#### Resumen

A fin de identificar las características de los ensayos clínicos oncológicos presentados ante el Instituto Nacional de Salud del Perú en el periodo 1995-2019, se realizó un estudio observacional descriptivo, evaluando la información contenida en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos. Se identificaron

1996 ensayos clínicos de los cuales 470 eran oncológicos (23,5%); el 74,9% de los ensayos clínicos oncológicos fue patrocinado principalmente por la industria farmacéutica, el 61,9% fue de fase III, siendo autorizados el 86,2%. Entre los autorizados, el 55,6% eran productos de investigación de tipo químico, el 35,9% correspondieron a indicación terapéutica para

cáncer de mama; el principal diseño fue de grupos paralelos (84,7%), aleatorizados (85,2%), cegados (51,0%), el criterio de valoración principal más empleado fue la tasa de respuesta

objetiva (46,7%). Se concluye que los ensayos clínicos oncológicos se han ido incrementando con los años, con frecuencia diversa entre sus características.

### **Influencia y manejo de conflictos de interés en los ensayos clínicos aleatorizados: entrevistas**

*(Influence and management of conflicts of interest in randomised clinical trials: qualitative interview study)*

Østengaard Lasse, Lundh Andreas, Tjørnhøj-Thomsen Tine, Abdi Suhayb, Gelle Mustafe H A, Stewart Lesley A et al  
BMJ 2020; 371 :m376

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3764>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags:** conflictos de interés, aleatorización, comparador incorrecto, detención prematura de ensayos, fabricación de datos, exageración de beneficios, sesgo de publicación, declaración conflictos de interés

#### **Resumen**

**Objetivo.** Caracterizar y analizar las experiencias en la identificación y manejo de los conflictos de interés entre los que realizan ensayos, para saber si han influido indebidamente en los ensayos clínicos en los que han trabajado y de qué manera, qué estrategias de gestión habían utilizado para minimizar cualquier posible influencia, y sus experiencias y opiniones sobre los conflictos de interés en general.

**Diseño.** Estudio cualitativo basado en entrevistas.

**Participantes.** Investigadores que han realizado al menos 10 ensayos clínicos y tienen experiencia en metodología o estadística. Los investigadores se diferenciaron por ubicación geográfica, formación profesional y experiencia con diferentes tipos de patrocinadores. Se identificó a los entrevistados mediante búsquedas en Web of Science y muestreo en bola de nieve. Los autores del artículo se pusieron en contacto por correo electrónico con 52 investigadores; 20 aceptaron la entrevista.

**Metodología.** Entrevistas realizadas por teléfono, grabadas, transcritas textualmente, importadas a NVivo 12 y analizadas mediante condensación sistemática de texto. Entrevistas semiestructuradas, abarcando conflictos de interés financieros y no financieros.

**Resultados.** Los entrevistados habían participado en una mediana de 37,5 ensayos y eran principalmente médicos varones que tenían experiencia con patrocinadores de ensayos comerciales y no comerciales. Surgieron los dos temas

predefinidos (influencia de los conflictos de interés y estrategias de manejo) y dos temas adicionales (definición y reporte de conflictos de interés). Los ejemplos de la influencia percibida de los conflictos de interés fueron: elección de un comparador inferior, manipulación del proceso de asignación al azar, detención prematura de los ensayos, fabricación de datos, bloqueo del acceso a los datos y exageración de los beneficios al informar sobre resultados.

Ejemplos de estrategias para manejar conflictos de interés incluyeron: haber establecido procedimientos para manifestar los conflictos de interés, impedir que el patrocinador participe en el diseño y análisis del ensayo, comités independientes, contratos que garanticen el acceso completo a los datos, y no aceptar restricciones por parte del patrocinador en el análisis y la presentación de informes.

Los entrevistados utilizaron diferentes definiciones o umbrales para lo que consideraban conflictos de interés y describieron diferentes criterios para informarlos. Algunos entrevistados consideraron que los conflictos de interés financieros no comerciales (p. ej. financiación de ensayos por agencias gubernamentales de salud con una agenda política) eran igual o más importantes que los conflictos de interés financieros comerciales (p. ej., financiación de compañías farmacéuticas y de dispositivos), pero más difíciles de informar y gestionar.

**Conclusión.** Este estudio describió cómo los investigadores de ensayos perciben los conflictos de interés que influyeron indebidamente en los ensayos clínicos en los que habían trabajado y las estrategias de gestión que utilizaron para prevenir estas influencias. Los resultados indican que los investigadores no siempre coinciden en lo que se consideran conflictos de interés ni en cuándo deben informarse.

## **Ensayos Clínicos y Ética**

### **Visiones alrededor de los ensayos clínicos de exposición al COVID-19**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)

Science Magazine publicó, en noviembre del año pasado, el artículo "Should researchers shelve plans to deliberately infect people with the coronavirus?", en el cual Warren Cornwall visualizó diferentes posturas acerca de los ensayos clínicos de exposición para el COVID-19 [1]. A continuación, Salud y Fármacos resume dicho artículo.

A comienzos de la pandemia del COVID-19 muchos grupos de investigación anunciaron planes de poner en marcha ensayos clínicos de exposición (*human challenge trials*) en los que se vacuna a los voluntarios y luego se les infecta intencionalmente en un entorno controlado para acelerar el hallazgo de vacunas, monitoreando durante días o semanas. Algunos científicos se cuestionaron si esto podía realizarse éticamente y en el entretanto miles de jóvenes voluntarios se ofrecieron para participar.

El tiempo fue pasando y las autoridades médicas a nivel global adoptaron aproximaciones cautelosas de manera que en noviembre del 2020 no se había iniciado ningún ensayo clínico

de exposición [2], 11 vacunas se encontraban en fase III y la de Pfizer/BioNTech y la de Moderna habían anunciado eficacia del 95%.

Con el hallazgo de vacunas altamente prometedoras los científicos están debatiendo sobre si aún se requieren ensayos clínicos de exposición.

Por un lado, investigadores en el Reino Unido siguen adelante con su plan. Christopher Chiu, inmunólogo en el *Imperial College* en Londres y líder de la investigación "*Human Challenge Consortium*" en dicho país, expresó que "aún hay muchos argumentos fuertes para avanzar con ensayos clínicos de exposición". Esta iniciativa cuenta con el respaldo de £33 millones del gobierno; planea determinar inicialmente la mínima dosis viral necesaria para causar infección y luego realizar comparaciones entre los diferentes candidatos a vacunas.

Chiu se siente cómodo con la idea de infectar intencionalmente a personas con el virus SARS-CoV-2 porque hay cada vez más evidencia de que los adultos jóvenes tienen un bajo riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

Por otro lado, en Estados Unidos Matthew Memoli, virólogo de la Unidad de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés), estaba liderando un esfuerzo emergente que, al momento de la publicación del artículo en *Science*, estaba detenido. La razón consistía en que los líderes del NIAID y de los Institutos Nacionales de Salud sugirieron que un ensayo clínico de exposición podría no ser necesario.

Quienes promueven los ensayos clínicos de exposición, entre quienes se encuentra Nir Eyal, bioeticista de la Universidad Rutgers (New Brunswick) argumentan que estos:

- Podrían utilizarse para comparar la efectividad de diferentes vacunas, máxime cuando al existir vacunas viables disponibles se hace más difícil justificar el uso de placebo en ensayos convencionales que involucran a miles de personas.
- Podrían ayudar a responder:
  - ¿Qué marcadores inmunológicos indican si alguien está protegido del virus?
  - ¿Si las vacunas previenen la infección o sólo que las personas se enfermen?

Quienes temen que estos ensayos presenten riesgos serios en el contexto actual, entre quienes se encuentra Wilbur Chen, experto de enfermedades infecciosas de la Universidad de Maryland (Baltimore) y Seema Shah, bioeticista en la Universidad de Northwestern, exponen:

- Los impactos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 son inciertos.
- No existen tratamientos confiables para el COVID-19 severo, por lo que no sería ético llevarlos a cabo en este momento.
- Podrían ser útiles, pero hay menor urgencia ahora.
- Es deseable tener más opciones para asegurar la seguridad de los pacientes, por ejemplo, marcadores biológicos de aquellas personas en mayor riesgo de enfermarse.

Según Marc Lipsitch, un epidemiólogo de la Universidad de Harvard que está a favor de los ensayos clínicos de exposición para el COVID-19, si bien ahora no hay una necesidad inmediata, los "investigadores necesitan seguir preparándose en caso de que llegue a haber una razón para empezar a hacerlos".

#### Referencias

1. Cornwall, W. *Should researchers shelve plans to deliberately infect people with the coronavirus?* **Science Magazine**. 20 de noviembre de 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/should-researchers-shelve-plans-deliberately-infect-people-coronavirus>
2. En febrero del 2021 Gran Bretaña dio luz verde para el primer ensayo clínico de exposición para el COVID-19. El ensayo es liderado por Christopher Chiu, quien es citado en el artículo de Cornwall. Para más información puede consultarse: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-britain-challenge/in-first-for-the-world-britain-oks-challenge-trial-exposing-volunteers-to-covid-19-idUSKBN2AH17H>

#### Bibliografía

1. O'Hare, R. UK researchers to explore human challenge studies for COVID-19. Imperial College London. 20 de octubre de 2020. <https://www.imperial.ac.uk/news/206893/uk-researchers-explore-human-challenge-studies/>
2. Eyal, Nir, Marc Lipsitch, and Peter G. Smith. "Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure." *Journal of Infectious Diseases* (2020): 31 March 2020. <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/42639016/jiaa152.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
3. Artículo de José Luis Fuentesilla "Voluntarios para infectarse: el reto para acelerar la vacuna del coronavirus" publicado originalmente el 4 de mayo de 2020 en Nius y republicado en el Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23(3): 19-21 [https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago202006/19\\_vo/](https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago202006/19_vo/)
4. Kahn, J. P., Meltzer Henry, L., Mastroianni, A. C., Chen, W. H., Macklin, R. Opinion: For now, it's unethical to use human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development. *PNAS* November 17, 2020 117 (46) 28538-28542; 29 de octubre de 2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021189117>
5. Shah, S. K. Ethics of controlled human infection studies: Past, present and future. *Bioethics*. 15 de octubre de 2020 <https://doi.org/10.1111/bioe.12801>

#### La Administración de Veteranos se une al Pentágono para reclutar voluntarios para ensayos clínicos con las vacunas COVID (VA Joins Pentagon in Recruiting Volunteers for COVID Vaccine Trials)

Patricia Kime

*KHN*, 6 de noviembre, 2020

<https://khn.org/news/va-joins-pentagon-in-recruiting-volunteers-for-covid-vaccine-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: Covid 19, reclutamiento de participantes en ensayos clínicos, fuerzas armadas, soldados, coerción, autonomía, pagos por participar en ensayos clínicos, departamento de defensa, AstraZeneca, veteranos de guerra**

Según funcionarios del VA y de la Operación Warp Speed, la iniciativa de la administración Trump para agilizar la comercialización de una vacuna contra el coronavirus, el Departamento de Asuntos de Veteranos de Guerra (The Department of Veterans Affairs o VA, por sus siglas en inglés)

va a reclutar 8.000 voluntarios para la fase 3 de los ensayos clínicos de al menos cuatro candidatas a vacunas contra el COVID-19 en 20 centros médicos federales de EE UU.

Este esfuerzo, que ha recibido poca publicidad, se produce después de que el Departamento de Defensa anunciara en septiembre que se ha asociado con AstraZeneca para reclutar a voluntarios en cinco de sus centros médicos, que son independientes del sistema de la Administración de Asuntos de Veteranos de Guerra.

El Departamento de Defensa está también en conversaciones con los fabricantes de otras posibles vacunas, aunque los funcionarios no han querido decir con cuáles.

Ambos departamentos federales cuentan con mucha experiencia en investigación clínica y en poblaciones diversas, un componente crucial de los ensayos clínicos eficaces, dijo J. Stephen Morrison, vicepresidente senior y director de política de salud global del Centro de Estudios Estratégicos e Internacionales (Center for Strategic and International Studies), un centro bipartidista de análisis ubicado en Washington, D.C.

Dado que las tropas activas son esenciales para la seguridad nacional y que los veteranos son extremadamente vulnerables al Covid-19, ambos departamentos tienen un interés particular en apoyar... "Por parte del Departamento de Defensa a los hombres y mujeres en servicio activo, para asegurarse de que estén listos, de que estén protegidos", dijo Morrison. "La población cubierta por la Administración de Veteranos está constituida por ancianos y enfermos con condiciones subyacentes, que podrían sufrir mucho si no obtenemos una vacuna".

Según un sitio web de la VA, de los 20 centros médicos involucrados, 17 formarán parte del ensayo de la vacuna de Johnson & Johnson, mientras que los otros tres están reclutando - o han completado el reclutamiento - para los ensayos de fase avanzada de las vacunas de Moderna, AstraZeneca y Pfizer.

El Dr. Matthew Hepburn, jefe de desarrollo de vacunas de la Operación Warp Speed dijo que la iniciativa del VA permite que los veteranos contribuyan al bienestar general del país.

"Esta es otra manera de seguir sirviendo, luchar contra la pandemia como voluntarios", dijo Hepburn durante un debate sobre el desarrollo de vacunas y terapias auspiciado por la Fundación Heritage el 27 de octubre.

No es raro que los militares participen en ensayos multicéntricos para el tratamiento de dolencias tan diversas como el cáncer y el trauma. Históricamente, muchas vacunas han sido probadas primero en militares.

Entre la población general, los médicos suelen tener dificultades para reclutar a afroamericanos y otras minorías para la investigación médica. "Las fuerzas armadas ofrecen una gran oportunidad para encontrar voluntarios de esos grupos poblacionales", dijo el contralmirante retirado Thomas Cullison, médico y ex cirujano general adjunto de la Armada.

Los establecimientos de salud de los militares deben seguir las mismas normas que los centros privadas de investigación, afirmó.

Ninguno de los soldados está obligado a participar en los ensayos de la vacuna contra el COVID. Todos los voluntarios recibirán una remuneración por parte del fabricante.

Aunque en el ejército hay mucho apoyo a las vacunas de rutina, algunos han expresado preocupación por las nuevas vacunas y las inoculaciones obligatorias, especialmente contra el ántrax. En un estudio federal de 2002 [1], el 85% de los que recibieron esa vacuna informaron haber tenido una reacción adversa, y poco menos de la mitad notaron un leve enrojecimiento en el lugar de la inyección. Pero casi una cuarta parte de los efectos secundarios reportados fueron más sistémicos, incluyendo fiebre, escalofríos, fatiga y dolor en las articulaciones.

Esta encuesta de un pequeño grupo de miembros de la Guardia Nacional y de los miembros que pertenecen a la Reserva encontró que, mientras el 73% cree que las inmunizaciones son eficaces, dos tercios manifestaron que no apoyaban el programa obligatorio de ántrax, y seis de cada diez dijeron que no estaban satisfechos con la información que se les había dado sobre las vacunas.

Para mitigar las inquietudes sobre el papel del ejército en el apoyo al desarrollo de la vacuna contra el COVID, el Pentágono ha reiterado que las tropas y sus familiares que estén interesados en participar en la investigación deben dar su consentimiento voluntario por escrito, y sólo se les permitirá participar si permanecen en el mismo lugar durante toda la investigación, que se espera que dure por lo menos dos años.

Además, no se permitirá que los miembros en servicio activo, como los nuevos reclutas y los participantes en campamentos de entrenamiento, se ofrezcan como voluntarios porque se les "considera vulnerables desde el punto de vista ético y reglamentario", dijo un funcionario.

En la Administración de Veteranos, las autoridades están tratando de reclutar veteranos y veteranas en buena salud, de entre 18 y 65 años de edad, que no estén embarazadas y que puedan exponerse al riesgo. Al igual que en los ensayos realizados en las instalaciones civiles, los participantes recibirán una remuneración por parte del productor, dijo la portavoz de la VA, Christina Noel.

Igualmente, según una enfermera del VA y otros funcionarios de salud que pidieron no ser identificados porque no estaban autorizados a hablar con la prensa, también se pide a las enfermeras y a los trabajadores sociales del VA que identifiquen a sus pacientes más enfermos y de mayor riesgo para determinar quiénes deben ser los primeros en la lista para recibir la vacuna, una vez alguna de ellas reciba la aprobación.

El ejército de EE UU ha contribuido durante mucho tiempo a la investigación de vacunas, incluyendo un papel clave en el desarrollo de inoculaciones contra la fiebre amarilla y el adenovirus, y el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed está desarrollando su propia vacuna contra el coronavirus.

Algunos sectores de la población siguen teniendo dudas sobre los experimentos médicos federales. Una encuesta de AP-NORC de mayo [2] encontró que la población afroamericana es particularmente reacia a vacunarse contra el coronavirus. A muchos les preocupa la investigación federal, en parte debido a los experimentos sobre la sífilis del Instituto Tuskegee, en la que los funcionarios del Servicio de Salud Pública de EE UU negaron intencionalmente la cura a los hombres afroamericanos infectados con la enfermedad.

Pero Morrison, del Centro de Estudios Estratégicos e Internacionales, dijo que el Departamento de Defensa y la Administración de Veteranos encajan perfectamente en los ensayos de la vacuna contra el COVID.

"El Departamento de Defensa tiene mucha experiencia. Saben vacunar; saben llegar a las comunidades. Cuentan con toda la infraestructura científica y de investigación y desarrollo. Y si reflexionas sobre cuál es la misión del VA, [el VA] entiende que esto es parte de su misión", dijo Morrison.

El Departamento de Defensa anunció su acuerdo con AstraZeneca en septiembre, poco antes de que se suspendieran los ensayos clínicos de la vacuna de este fabricante para analizar una grave enfermedad que informó un participante. La FDA autorizó la reanudación de esa investigación el 23 de octubre. El ejército prevé reiniciar sus esfuerzos por reclutar a 3.000 voluntarios.

El Pentágono también ha firmado un acuerdo con otro productor de vacunas, declaró ante los periodistas el director de la Agencia de Salud del Departamento de Defensa, el Teniente General del Ejército Ronald Place, el 8 de octubre. No quiso revelar el nombre de la compañía.

Las senadoras demócratas Elizabeth Warren de Massachusetts y Mazie Hirono de Hawai han pedido, sin éxito, que el Comité de las Fuerzas Armadas del Senado investigue lo que consideran una falta de transparencia por parte del Pentágono sobre su papel en el desarrollo y la distribución de las vacunas.

El Departamento de Defensa ha concedido más de US\$6.000 millones en contratos de la Operación Warp Speed a través de un intermediario, Advanced Technology International, y las dos senadoras solicitan más información sobre esos contratos.

"Los funcionarios del Departamento de Defensa podrían desempeñar un valioso papel en la [Operación Warp Speed], especialmente dada la capacidad logística del Departamento", le escribieron al presidente del comité y al miembro de mayor rango. "Pero es importante que el Congreso lleve a cabo una supervisión apropiada y entienda las actividades del Departamento de Defensa en esta área".

Ninguno de los dos departamentos ha revelado los acuerdos financieros que han concertado con los productores para apoyar la investigación de la vacuna.

## Referencias

1. GAO's Survey of Guard and Reserve Pilots and Aircrew. GAO-02-445: Published: Sep 20, 2002. Publicly Released: Oct 22, 2002. <https://www.gao.gov/products/A05107>

2. Luran Neergaard Hannah Fingerhut, the Associated Press. Expectations for a COVID vaccine, <https://apnorc.org/projects/expectations-for-a-covid-19-vaccine/> 27 de mayo de 2020; y [https://apnorc.org/ap-norc-poll-half-of-americans-would-get-a-covid-19-vaccine/?doing\\_wp\\_cron=1610152642.6760489940643310546875](https://apnorc.org/ap-norc-poll-half-of-americans-would-get-a-covid-19-vaccine/?doing_wp_cron=1610152642.6760489940643310546875)

## Serias acusaciones éticas a la investigación de Covaxin, vacuna india contra Covid-19

Salud y Fármacos, 19 de febrero de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: consentimiento informado, ensayos clínicos cuestionados, participantes en ensayos clínicos, seguridad de los participantes, integridad de los datos, integridad de la información, inducción indebida a participar, sobornos, pagos a participantes, India, eventos adversos**

A comienzos de este año, grupos de defensa de los consumidores denunciaron faltas graves en el proceso de investigación de Covaxin, la vacuna india contra Covid-19 en Bhopal, parte del estado de Madhya Pradesh. A continuación, Salud y Fármacos ofrece un compendio del caso, que procede primordialmente de dos fuentes [1 y 2].

### Contexto:

- Covaxin es una candidata a vacuna contra el coronavirus desarrollada conjuntamente por Bharat Biotech y el Consejo Indio para la Investigación Médica (Indian Council for Medical Research).
- Covaxin recibió la autorización para uso en emergencia el 4 de enero 2021.
- Los ensayos fase tres de Covaxin involucraron a 25.800 personas de diferentes partes de India.
- La otra vacuna que ha recibido autorización para uso en emergencia en India es la de Astrazeneca/Oxford, cuyo aliado para la distribución en India es Serum Institute.

### Sucesos previous

- En agosto 2020 un participante del ensayo fase 1 de Covaxin desarrolló neumonía viral, pero no se informó, y solo se conocieron los hechos cuando se filtró la noticia a la prensa en noviembre 2020.
- El 21 de diciembre 2020 un participante del ensayo murió nueve días después de recibir la primera dosis. Bharat Biotech informó que dado que el ensayo aún estaba cegado no se podía confirmar si la persona había recibido la vacuna o el placebo.

No obstante, la empresa informa que el participante no reportó eventos adversos a los siete días de haber recibido la primera dosis, que falleció de una falla cardio-respiratoria derivada de un posible envenenamiento, y que los estudios preliminares indican que la muerte no estuvo relacionada con el ensayo clínico.

La crítica más contundente radica en que el ensayo no se detuvo frente a este fallecimiento. Además, los activistas alegan que los detalles del fallecimiento no fueron revelados hasta que los medios lo publicaron, y se desconoce lo que deben estar haciendo los diversos actores responsables de



vigilar y proteger la seguridad de los participantes con respecto a este fallecimiento, incluyendo entre otros a los Comités Institucionales de Ética y a la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB).

Bharat Biotech defiende firmemente que ha seguido los códigos de ética y han cumplido el protocolo del ensayo, las Buenas Prácticas Clínicas, así como todas las provisiones aplicables, y que siempre han priorizado la seguridad del paciente.

- En 4 de enero de 2021 Covaxin recibió autorización del gobierno de la India para uso en emergencia sin que se hubieran completado los ensayos de última fase. Científicos expresaron su preocupación por este hecho y la red *All-Indian Drug Action* se quejó de tal aprobación, agregando que en los ensayos previos involucraron a menos de 1.000 participantes.

### Denuncia más reciente

Hacia mediados de enero del 2021 algunos participantes en el ensayo denunciaron que sus responsables no estaban haciendo bien ni el reclutamiento, ni el seguimiento. En una carta dirigida al primer ministro de la India y al Ministro de Salud los activistas solicitaron al gobierno [3] que se detuviera el ensayo fase tres y denunciaron los siguientes hechos:

- Participantes analfabetos y desinformados fueron trasladados en vehículos e inscritos como participantes en el ensayo sin haber sido informados adecuadamente. En esos vehículos había trabajadores del hospital. De hecho, varios participantes afirman que no fueron informados de que iban a participar en un ensayo clínico, y pensaban que iban a recibir la vacuna.
- El pago de Rs750 (US\$10) a cada participante (según Bharat por cada visita) fue denunciado por los activistas como una manera de atraer a personas de sectores pobres a participar en el ensayo. La compañía se defendió diciendo que el monto de pago a cada participante fue aprobado por cada Comité Institucional de Ética de los sitios donde se iba a realizar el ensayo, y que no se trataba de un incentivo.
- El proceso de obtención del consentimiento informado fue incorrecto, dado que muchos participantes no recibieron una copia física del consentimiento que firmaron aún después de haber recibido la primera dosis. Además, los denunciantes informan que tanto el formato de consentimiento como de la hoja de información incluían lenguaje técnico que era incomprensible para las personas no expertas en el tema, por ende, era mucho menos entendible por los que solo han recibido una educación mínima. Sobre este tema, los denunciantes advierten que tampoco había una grabación audiovisual del consentimiento informado, algo que en India se debe hacer cuando los participantes son iletrados.
- Los participantes alegan haber tenido que buscar y pagar asistencia médica por su propia cuenta porque cuando presentaron síntomas después de recibir la inyección, en el hospital donde se realizaba el ensayo no les proporcionaron los cuidados necesarios.

### Respuesta de Bharat Biotech

Después de que estas irregularidades fueran reportadas, Bharat no aceptó los cargos y emitió una declaración en la que niega que

se hubieran cometido violaciones en el proceso del consentimiento informado del ensayo clínico para Covaxin [4].

### Comentario final

*All India Drug Action Network* expresó su preocupación, refiriéndose a la autorización para uso en emergencia que la India concedió a Bharat y a Serum: "en ninguno de los casos, hay información sobre las disposiciones de la ley el Contralor General de Medicamentos de la India exige para la aprobación para uso en emergencia" y hay preocupación por si el gobierno se está moviendo demasiado rápido, lo que iría en detrimento de su población.

### Referencias

1. Kapur, M. *Grave ethical allegations hound India's homegrown Covid-19 vaccine as it prepares for rollout*. **Quartz India**. 12 de enero de 2021. <https://qz.com/india/1955966/questions-over-indias-covaxin-side-effects-ethical-violations/>
2. Silverman, E. *A Covid-19 vaccine maker in India stirs controversy over its clinical trial*. **STAT**. 11 de enero de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/01/11/india-covid19-coronavirus-vaccine-bharat-serum/>
3. Carta remitida "On behalf of the survivors of the Union Carbide disaster in Bhopal and those poisoned by contaminated ground water" a Shri Narendra Modi, Hon'ble Prime Minister of India y Dr. Harsh Vardhan, Hon'ble Union Minister Ministry of Health and Family Welfare (MOHFW). Irregularities and ethical violations in the conduct of the clinical trial for Bharat Biotech's COVAXIN by People's Hospital, Bhopal and resultant exploitation of trial participants belonging to vulnerable groups. 10 de enero de 202. <http://freepdfhosting.com/07a7231d82.pdf>
4. Declaración de Bharat Biotech <https://www.bharatbiotech.com/images/press/covaxin-clinical-trial-media-faqs.pdf>

### Muy pocos de los ensayos clínicos relacionados con el Covid aportan resultados útiles.

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)*

### Tags: pandemia, ensayos clínicos en respuesta a pandemia, regulación, malversación, experimentación inútil, estudios inútiles

Jeannie Baumann describió en Bloomberg Law como la FDA valora los ensayos clínicos con productos relacionados con el Covid 19 [1]. En términos generales, solo el 6% de los ensayos clínicos que se han realizado en EE UU han aportado datos útiles a la FDA. Otro hallazgo interesante es que a pesar de que número de pacientes afectados por Covid ha sido muy alto, pocos son los pacientes estadounidenses que han participado en ensayos clínicos.

El que solo el 6% de los datos procedentes de estos ensayos clínicos sean utilizables obliga hacer una reflexión muy seria de como se está realizando la investigación clínica. Un sistema de ensayos clínicos mejor y más inclusivo requiere cambios en todos los ámbitos, desde los incentivos para los científicos que realizan estos ensayos hasta el diseño de ensayos clínicos y la forma en que las compañías farmacéuticas administran sus estudios, dijo Ellen Sigal, presidenta y fundadora de Friends of Cancer Research.

Este "Mar de estudios inútiles" que la FDA tiene que procesar se debe a que los investigadores no configuraron sus estudios para que fueran aleatorios, y así eliminar el sesgo en los resultados, o a que la muestra del estudio era demasiado pequeña para saber si los resultados son estadísticamente significativos, dijo Woodcock.

Vinay K, Prasad, un hematólogo-oncólogo que estudia ensayos clínicos y cómo mejorar la toma de decisiones, dijo "Representa un fracaso más en la respuesta contra Covid, deja claro que los grandes poderes del gobierno federal de los EE UU no pudieron organizar ensayos controlados aleatorios simples e informativos, y en cambio produjeron un mar de estudios inútiles", escribió en un correo electrónico.

Estados Unidos lidera el mundo en casos de Covid-19, pero "parece que la gran mayoría de las personas no logran ingresar a los ensayos clínicos que incluyen preguntas importantes que responder", dijo Mark McClellan, excomisionado de la FDA y profesor de la Universidad de Duke. Esto sucede a pesar de los esfuerzos en la Operación Warp Speed, y refleja lo que está sucediendo en otras áreas de la investigación biomédica, dijo.

Se está trabajando en legislación para estimular la investigación de nuevos medicamentos y dispositivos.

Pero hacer que esas terapias estén ampliamente disponibles va más allá de los ensayos clínicos. El director ejecutivo de Friends, Jeff Allen, dijo que también es importante implementar procesos de fabricación y gestionar los riesgos asociados con la fabricación temprana para que no haya demoras una vez que la FDA ponga a disposición las terapias y las vacunas. "Luego, por supuesto, está el problema de la distribución de los productos, que planteará sus propios desafíos cuando se trata de un plan de distribución global".

#### Referencia

1. Jeannie Baumann. Reams of Useless Covid Data Drive Reckoning on Clinical Trials. Bloomberg Law Sept. 30, 2020. <https://news.bloomberglaw.com/coronavirus/reams-of-useless-covid-data-drive-reckoning-on-clinical-trials>

#### Mayor transparencia ayudaría a combatir el Covid 19

Salud y Fármacos, 21 de febrero de 2021

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

**Tags: transparencia, FDAAA, estudios pos comercialización, registro del protocolo, publicación de resultados, compartir datos a nivel de participante, vacunas, conflictos de interés, confiabilidad, ensayos clínicos, agencias reguladoras**

Jennifer Miller y Joseph Ross, profesores de la Universidad de Yale, y Michelle Mello de la Universidad de Stanford, desarrollaron el Good Pharma Scorecard, una herramienta para clasificar a las empresas farmacéuticas según el cumplimiento de las siguientes medidas básicas de transparencia:

- Inscripción oportuna del protocolo del ensayo en un registro público
- Informes públicos oportunos y publicación de los resultados del ensayo.

- Cumplimiento de la enmienda a la ley de la FDA de 2007 (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 - FDAAA) (inscribir el ensayo en un registro público y añadir la información sobre los resultados en el periodo de 12 meses desde su fecha de conclusión o 30 días después de su aprobación por parte de la FDA)
- Compromisos corporativos para poner a disposición del público los datos de los participantes en los ensayos y el informe del ensayo clínico (que contiene el protocolo del ensayo, el libro de códigos de los datos, los datos de cada participante y el plan de análisis estadístico) en los seis meses posteriores a la aprobación por la FDA o 18 meses después de la finalización del ensayo.

Ahora estos autores han escrito un artículo en Statnews [1] diciendo que en el caso de las vacunas Covid se requiere mucha más transparencia. Si bien contextualizan sus argumentos en la situación de EE UU, las ideas son válidas para otros países. Quizás la mayor diferencia es que en EE UU se ha hablado mucho de la presión que la administración Trump ha estado ejerciendo sobre las agencias responsables de defender la salud pública, la FDA y el CDC, por lo que muchos residentes en ese país desconfían de las recomendaciones gubernamentales. Por eso, una mayor transparencia por parte de la industria farmacéutica entorno a los diseños, procesos de implementación y resultados de los ensayos clínicos con las vacunas Covid -19, contribuiría enormemente a mejorar la confianza del público.

Hasta el momento la industria farmacéutica ha adoptado posturas un tanto contradictorias en referencia a su compromiso con la ciencia y la transparencia. Por una parte, Pfizer tardó en publicar la enmienda a su protocolo, y AstraZeneca compartió poca información sobre los efectos adversos que había sufrido un participante en el ensayo clínico de su vacuna. Por otra parte, los presidentes ejecutivos de nueve empresas prometieron adherirse a los principios científicos y éticos, priorizar la seguridad del paciente, y no entregar datos a la FDA hasta tener información completa y confiable de un ensayo de Fase III. Sin embargo, no se comprometieron a compartir los protocolos ni los resultados de los ensayos clínicos, y tampoco los datos a nivel de participante.

Si hubiera transparencia y se compartieran los datos de todos los ensayos de las vacunas, grupos de expertos que aún cuentan con la confianza del público podrían verificar y reproducir los resultados, hacer metaanálisis de calidad, y diseminar información de calidad sobre las vacunas. La transparencia de la investigación también honra las contribuciones de los participantes en el ensayo, que se han ofrecido como voluntarios para asumir el riesgo y ayudar a poner fin a la pandemia.

Las agencias reguladoras también podrían contribuir a la transparencia en la información, pero al hacerlo corren el riesgo de que las empresas las demanden por compartir información comercial confidencial, por eso es preferible que lo hagan las propias empresas.

De las 12 empresas que tienen candidatos líderes a convertirse en vacunas contra el SARS-CoV-2, seis han participado en una o más rondas de calificación por el proyecto Good Pharma Scorecard que diseñaron los autores. Tres de estas seis tienen antecedentes de transparencia por encima del promedio: Johnson

& Johnson, Sanofi y GlaxoSmithKline; Merck tiene un puntaje de transparencia promedio; y Pfizer y AstraZeneca, están por debajo del promedio.

#### Referencia

1. Miller JE, Ross JS, Mello MM. Far more transparency is needed for Covid-19 vaccine trials. Statnews, 5 de noviembre de 2020. <https://www.statnews.com/2020/11/05/transparency-is-needed-for-covid-19-vaccine-trials/>

## Comités de Ética

### Los Comités de Ética en Investigación y la protección de los participantes en ensayos clínicos.

Salud y Fármacos, 20 de febrero de 2021

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

Salud y Fármacos, la Universidad del Bosque y diversos colaboradores en nueve países Latino Americanos han realizado un estudio que analiza como las leyes y regulaciones que rigen la investigación clínica que involucra a seres humanos y los comités de ética en investigación protegen a los participantes en los ensayos clínicos. Hasta el momento se han concluido los informes de tres países (Peru, Costa Rica y Panamá) y están disponibles en el siguiente enlace:

<https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/publicaciones/informes/>

### Los comités de ética en investigación que no analizan el futuro precio de los medicamentos incumplen sus funciones

Salud y Fármacos, 21 de febrero de 2021

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

**Tags: precios, ensayos clínicos, autonomía, justicia, respeto a los participantes, criterios éticos, experimentación en humanos, comités de ética en investigación, CEIs**

Según un artículo de Spencer Phillips Hey [1], ignorar el futuro precio de los medicamentos que se testan en los ensayos clínicos cuestiona la forma en que los comités de ética en investigación evalúan tres principios éticos: el respeto por los participantes en el ensayo clínico, la evaluación riesgo/beneficio, y el principio de justicia (impide anticipar quienes tendrán acceso al medicamento que ha ayudado a desarrollar).

Los principios éticos actuales insisten en la importancia de que el investigador presente toda la información necesaria para que el participante pueda tomar una decisión libre e informada, y se comunique utilizando un lenguaje que el participante pueda entender. Sin embargo, no dicen nada sobre el precio del futuro tratamiento, solo mencionan que hay que explicar el objetivo del ensayo, enfatizar que no se trata de proveer tratamiento sino de participar en una investigación (Salud y Fármacos piensa que se debería decir que es un experimento), describir los posibles riesgos y beneficios, y que su participación es voluntaria.

Dados los exorbitantes precios de los nuevos tratamientos, hay que preguntarse si los participantes ¿pueden tomar una decisión libre y bien informada sin saber el precio del futuro tratamiento? La empresa esta interesada en testar y eventualmente comercializar sus productos, y comparte los riesgos de la investigación con los participantes. “Solicita a los pacientes que se inscriban, les dice que es riesgoso, pero que si se comercializa un medicamento nuevo habrán beneficiado a futuros pacientes que están en su misma situación”. Sin embargo, al no revelar el precio al que se va a vender el futuro medicamento, el

participante no puede estar seguro de que quienes necesiten el nuevo producto lo puedan comprar, y por lo tanto no saben si el nuevo producto llegará a beneficiar a futuros pacientes.

Los participantes en ensayos clínicos entienden que las empresas quieren beneficiarse económicamente de los productos que comercializan, pero también tienen interés en saber cuánto la industria piensa extraer de la sociedad que consume los productos que están contribuyendo a desarrollar. Respetar a las personas incluye compartir con los participantes toda la información para que puedan juzgar si el ensayo clínico es consistente con sus valores.

El autor también afirma que, si no se revelan los precios, los CEIs no pueden asegurar el cumplimiento del principio de beneficencia. Se sabe que cuando los precios son altos, los pacientes tienen más dificultades para adherirse al tratamiento y con frecuencia no lo hacen (por ejemplo, dividen las dosis, o se saltan algunas). Por lo tanto, si los precios son altos, los beneficios para futuros pacientes podrían no justificar los riesgos que acepta el participante en el ensayo clínico. Este principio se mantiene cuando el gobierno paga por los medicamentos, porque los gobiernos tienen presupuestos limitados y no podrán afrontar los costos de los medicamentos caros para todos los pacientes que los necesiten (como ya ha ocurrido con el tratamiento para la hepatitis C), y seguir proveyendo todos los servicios que la ciudadanía requiere.

Según el autor de este artículo, los pacientes y los CEIs deberían tener la oportunidad de evaluar si el precio de los medicamentos va a resultar en un balance riesgo/beneficio favorable antes de dejar que experimenten en sus cuerpos, o antes de avalar un ensayo clínico.

En cuanto al principio de justicia, el autor enfatiza que hay que asegurar que los participantes en los ensayos clínicos son representativos de la población que va a utilizar el medicamento, así como el acceso pos-ensayo al producto en investigación. Si el medicamento es muy caro, las compañías de seguros pueden no incluirlos en su formulario y solo los pacientes pudientes podrán acceder al mismo. Además, en el caso de que las aseguradoras decidan pagar, esos gastos extra resultarán en una reducción de la calidad del servicio o en un aumento de las primas. Es decir, los elevados precios de los medicamentos afectan a todo el sistema de salud.

Al igual que Salud y Fármacos, el autor piensa que la industria farmacéutica tiene toda la información que necesita para establecer el futuro precio de los medicamentos antes de que se realicen los ensayos clínicos.

#### Referencia

1. Hey SP. Why High Drug Pricing Is A Problem for Research Ethics. J Bioeth Inq. 2020 Mar;17(1):29-35. doi: 10.1007/s11673-019-09958-6. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31858385.

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

### Aprobación del real decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos

AEMPS, 27 de noviembre de 2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/aprobacion-del-real-decreto-por-el-que-se-regulan-los-estudios-observacionales-con-medicamentos/>

El Boletín Oficial del Estado ha publicado el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano ([https://boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-14960](https://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-14960)). Este Real Decreto entrará en vigor el próximo 2 de enero de 2021 y sustituirá a la normativa hasta ahora vigente, la Orden SAS/3470/2009[1], y el capítulo VI relativo a los Estudios Posautorización del Real Decreto 577/2013[2].

Los estudios observacionales con medicamentos son esenciales para obtener datos sobre su seguridad y efectividad en el contexto real de la asistencia sanitaria, lo que permite perfilar las condiciones en las que los beneficios de los medicamentos superan sus riesgos, además de aportar información para posicionar el lugar del medicamento en la terapéutica.

La necesidad de actualizar la normativa sobre los estudios observacionales, diferente de la de los ensayos clínicos, surge de la publicación de legislación europea y nacional con impacto en la realización de estos estudios y de la experiencia adquirida a lo largo de años pasados que ha puesto en evidencia la complejidad del actual procedimiento.

Los objetivos principales de la nueva normativa son:

- Simplificar los procedimientos administrativos requeridos para la realización de los estudios, facilitando en particular la investigación independiente.
- Posibilitar una evaluación más eficiente y una decisión única sobre la idoneidad y calidad del protocolo, independientemente de la valoración posterior de la factibilidad y pertinencia para su realización en los centros sanitarios concretos.
- Orientar la intervención de las administraciones sanitarias hacia aquellos estudios observacionales que son de seguimiento prospectivo, por su posible impacto en el uso de los medicamentos objeto de estudio en el Sistema Nacional de Salud.

Para todos los estudios que no sean de seguimiento prospectivo, solo se requerirá antes de su inicio disponer del dictamen

favorable de un único Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) en España y el acuerdo para su realización del/los centro/s sanitario/s donde se llevarán a cabo.

En el caso de estudios que se realizan con fuentes de datos secundarias (como los realizados con registros de pacientes o bases de datos de ámbito poblacional) se deberán cumplir las condiciones que establezca el responsable del tratamiento de dichos datos.

Para estudios de seguimiento prospectivo, además de los requisitos anteriores, las comunidades autónomas podrán desarrollar normativa propia en base a sus competencias excepto para aquellos que son investigaciones clínicas sin ánimo comercial. Para ello dispondrán de un año adicional desde la entrada en vigor de este real decreto.

La nueva normativa indica los aspectos del estudio que debe evaluar el CEIm, evaluación metodológica, ética y legal de los protocolos de investigación.

Entre otros aspectos que se actualizan, cabe destacar las garantías de transparencia e información de los estudios, y en concreto la publicación de información sobre los estudios observacionales en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec), incluyendo la información de los resultados de los estudios.

Finalmente, el nuevo real decreto prevé la publicación en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de las instrucciones para la realización de estudios observacionales con medicamentos, que se elaborarán en colaboración con los CEIm y las administraciones sanitarias competentes de las comunidades autónomas.

Se encuentra ya disponible

(<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion-clinica-medicamentos/estudios-postautorizacion/>) un documento de preguntas y respuestas sobre la transición desde la normativa anterior sobre estudios posautorización de tipo observacional al nuevo Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre.

### Referencias

1. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
2. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

### Desafíos y oportunidades en los ensayos clínicos pediátricos

Salud y Fármacos, 5 de febrero de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)

**Tags:** reclutamiento, ensayos clínicos en niños, perspectivas de los participantes, perspectivas de los padres de pacientes pediátricos

*Outsourcing Pharma* publicó, a comienzos de enero pasado, un artículo [1] en el que entrevista a dos funcionarias de alto nivel de Paraxel y del Centro para la Información y el Estudio de la Participación en Investigaciones Clínicas (Center for Information and Study on Clinical Research Participation o CISCRP, por sus siglas en inglés) a cerca de una encuesta que han realizado estas dos organizaciones para conocer las necesidades y

preocupaciones de los familiares y de los mismos participantes en ensayos clínicos pediátricos. El objetivo final es encontrar formas de aumentar la participación pediátrica en los ensayos clínicos, ya que solo el 16,7% de los ensayos clínicos inscritos en la plataforma de la OMS y solo el 12% de los que figuran en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) involucran a niños, cuando los niños representan el 60% de carga de enfermedad en las patologías estudiadas. A continuación, resumimos las ideas principales.

CISCRP es una organización sin ánimo de lucro fundada en el 2003 que se dedica a incorporar como socios en el proceso de investigación clínica a actores clave (pacientes, profesionales de la salud, tomadores de decisiones) y educarlos. CISCRP también ayuda a los pacientes a encontrar ensayos clínicos activos en los que se puedan inscribir. Parexel es una empresa que ayuda a la industria farmacéutica a realizar ensayos clínicos (Contract Research Organization o CRO)

### Sobre la encuesta

Cada dos años CISCRP hace una encuesta virtual para identificar tendencias y oportunidades para mejorar la participación de la comunidad en general y de los pacientes como actores y aliados en la investigación clínica. Estas encuestas han permitido (1) desarrollar ensayos que respondan a las necesidades de los pacientes y sus familias y que sean más amigables para los pacientes; y (2) alinear los motivos para participar en los ensayos con los intereses de los niños y sus familiares, y mejorar la comunicación en estos aspectos.

En abril del 2020, Parexel contrató a CISCRP para entrevistar a 500 padres y a sus hijos, todos residentes en EE UU.

### Hallazgos destacados

- Los padres dijeron que para que sus hijos participaran en el ensayo tuvieron que superar muchos inconvenientes, y su rutina diaria se vio muy afectada.
- Los niños también reportaron experiencias incómodas.
- La mayoría de los niños que habían participado en un ensayo clínico dijeron que su experiencia fue mejor de lo que habían anticipado.
- Los niños dijeron que la oportunidad de escuchar a otros niños que han participado en un ensayo había sido muy importante.

Según la funcionaria de CISCRP, “Estos hallazgos refuerzan lo que hemos aprendido durante la pandemia, que los ensayos clínicos descentralizados... pueden aliviar los inconvenientes de participar en el ensayo y, al mismo tiempo, hacer que los ensayos sean mucho más accesibles para las personas que de otro modo no podrían participar”.

### Por qué la escasa proporción de ensayos clínicos pediátricos es un problema

Según la funcionaria de Parexel, hay muchas diferencias entre la fisiología y el metabolismo de los niños y los adultos, por eso hay que realizar ensayos clínicos pediátricos para conocer los beneficios, riesgos y efectos secundarios de los medicamentos en dicha población. Sin esta evidencia, los pediatras tienen que basar sus decisiones terapéuticas en los resultados de los ensayos en adultos o en datos anecdóticos del uso de los medicamentos

fuera de indicación (off-label). Además, hay problemas de salud que afectan a la población pediátrica que carecen de tratamiento.

### La industria puede facilitar que los investigadores inscriban a niños

Los profesionales de la industria pueden contribuir a aumentar la participación de los niños en los ensayos clínicos de la siguiente forma:

- Compartiendo información detallada sobre los ensayos clínicos con las organizaciones de pacientes y fundaciones. Estos a su vez pueden compartir información sobre el reclutamiento activo con pacientes y médicos.
- Informando a los pediatras sobre ensayos clínicos en curso, pues la encuesta ha demostrado que los padres se suelen fiar de las recomendaciones de los pediatras de sus hijos.
- Conversando sobre los ensayos clínicos con líderes de opinión.
- Aprovechando que la pandemia ha generado mayor conciencia sobre el valor de la investigación clínica.

### Rol de los padres que ya han pasado por la experiencia de participar en un ensayo clínico pediátrico

- Compartir el verdadero impacto que la participación en el ensayo clínico pediátrico ha tenido en los diferentes miembros de la familia con otras familias.
- Ayudar a educar a los otros padres sobre qué pueden esperar, para qué prepararse y cómo navegar mejor las dinámicas asociadas con un cambio tan trascendental como puede ser cambiar de ciudad para participar en un ensayo (por ejemplo, en el caso de ensayos clínicos de tratamientos para enfermedades huérfanas).
- Apoyo para padres e hijos que se sienten aislados o solos con su enfermedad.

### Fuente Originaria

1. Spinner, J. *Pediatric trial challenges highlighted in patient survey*. En Outsourcing. 4 de enero de 2021. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2021/01/04/Pediatric-trial-challenges-highlighted-in-patient-survey>

### Perfil y voces de los participantes en investigaciones clínicas en Brasil

Karla Patrícia Cardoso Amorim, Volnei Garrafa, Alana Dantas de Melo, Andressa Vellasco Brito Costa, Gabriella Caldas Leonardo Oliveira, Heitor Giovanni Lopes, Eduardo Judene da Silva Pereira, Francisco Ademar Fernandes Júnior *Revista Bioética*, 2020; 28 (4) [https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/artic/e/view/2275/2505](https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/artic/e/view/2275/2505)

Este estudio de caso trató de esbozar el perfil socioeconómico de participantes de ensayos clínicos en un centro de investigación brasileño, analizando sus decisiones, motivaciones y experiencias, su conocimiento sobre los riesgos, beneficios y cuidados prestados y el proceso de consentimiento. Se recopiló datos de 327 participantes y se realizaron entrevistas semiestructuradas con 19 de ellos. En las investigaciones realizadas en el centro estudiado hubo una mayor participación

de hombres, de personas con pocos años de educación formal y con bajos ingresos. La mayoría es jubilada y no tiene asistencia sanitaria privada, tiende a no percibir los efectos de la investigación o a sobrestimar los beneficios médicos directos. La búsqueda de tratamiento médico fue el factor principal que influyó en sus decisiones/participación, y la firma del término de consentimiento libre e informado no garantizó la expresión de la

autonomía. Se concluye que el perfil y el contenido de los discursos de los participantes son sensibles indicadores de vulnerabilidad y desigualdad social.

Puede leer el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado

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

### Declaración sobre la continuación de los ensayos de vacunas

(Statement on continuation of vaccine trials)

ICMRA, Consultado el 30 de noviembre del 2020

[http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/statement\\_on\\_continuation\\_of\\_vaccine\\_trials](http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/statement_on_continuation_of_vaccine_trials)

Traducido por Rubiela Pacanchique y publicado en Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras y Políticas 2021; 24(1)

**Tags: ICMRA, agencias reguladoras, vacunas, Covid, transparencia, vigilancia, monitoreo, farmacovigilancia, reacciones adversas**

Nosotros (los miembros de ICMRA, una coalición internacional de autoridades regulatorias de medicamentos) tenemos un papel importante en el apoyo al esfuerzo mundial por garantizar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas autorizadas y ponerlas a disposición del público. Hemos intensificado nuestra colaboración global para facilitar y acelerar el desarrollo y la evaluación de vacunas contra el SARS-CoV2 (que causa la enfermedad COVID-19).

Esta declaración de apoyo a la continuación de los ensayos de la vacuna contra el COVID-19 para recopilar datos críticos que den soporte a las acciones regulatorias y a su distribución, mientras sea factible, está dirigida a todas las partes interesadas, incluyendo a los vacunados, los investigadores, la academia, las entidades regulatorias y la industria farmacéutica.

La pandemia representa una gran crisis global, tanto económica como de salud pública que está sin resolver, que aún está lejos de ser controlada, ya que vamos viendo picos de transmisión, morbilidad y mortalidad a lo largo del tiempo en diferentes lugares. Se prevé que la disponibilidad de vacunas seguras y eficaces sea un componente importante de la respuesta general a la emergencia y contribuya al retorno a la normalidad.

Las entidades regulatorias han establecido procedimientos flexibles y ágiles para facilitar el análisis rápido de los resultados de los ensayos clínicos que se les presentan. Estos análisis respaldarán evaluaciones de riesgo-beneficio claras, independientes y transparentes, que permitirán tomar decisiones sobre la aprobación o el acceso temprano a vacunas seguras y efectivas contra el COVID-19.

Para determinar si el beneficio de una vacuna supera su riesgo potencial, las entidades regulatorias necesitan pruebas sólidas y convincentes de su seguridad y eficacia, que se obtienen a través de la realización de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados. Cuando en el transcurso de un ensayo clínicos se produce un número predefinido de casos de la enfermedad COVID-19, se pueden utilizar los resultados de los análisis

planificados intermedios o finales como evidencia inicial de la seguridad y eficacia de la vacuna y se pueden utilizar para respaldar una acción regulatoria. En estas situaciones, será de suma importancia continuar recopilando datos sobre la seguridad y eficacia de la vacuna a más largo plazo, después de completar el análisis intermedio o final.

Específicamente, el seguimiento continuo de los participantes en el ensayo clínico, después de que se haya tomado una decisión regulatoria, puede proporcionar información adicional importante y más precisa sobre su seguridad y eficacia contra aspectos específicos de la enfermedad o infección del SARS-CoV-2 a más largo plazo, incluyendo su eficacia contra los cuadros graves de la enfermedad, su eficacia en subgrupos importantes, el posible riesgo de que la vacuna induzca a una mayor gravedad de la enfermedad, y permita detectar si la protección contra la enfermedad COVID-19 va disminuyendo con el tiempo.

Por lo tanto, la evaluación continua de los grupos vacunados y no vacunados (sujetos control que no reciben una vacuna contra el COVID-19) en ensayos clínicos, durante el tiempo que sea posible, proporcionará información invaluable.

Por estas razones, los investigadores y patrocinadores deben desarrollar estrategias para garantizar que se siga dando seguimiento a los grupos vacunados y a los controles durante el mayor tiempo posible después de cualquier aprobación regulatoria que se base en análisis planificados realizados mientras los ensayos aún están en curso y una vez se hayan concluido los análisis finales.

Por lo tanto, a menos que sea claramente imposible mantener a los participantes en sus grupos aleatorizados (vacunados o controles) después de que se apruebe una vacuna, recomendamos que los ensayos clínicos procedan como se planeó inicialmente, con un seguimiento mínimo de al menos un año desde la administración de las dosis asignadas. Al hacer esta recomendación, reconocemos que la viabilidad de mantener la asignación al grupo durante al menos un año dependerá de factores como la población inscrita en un ensayo (por ejemplo, en términos de si son jóvenes y saludables o tienen razones para estar predispuestos a desarrollar formas graves del COVID-19), las decisiones informadas tomadas por los participantes en el ensayo clínico, la disponibilidad de la(s) vacuna(s) contra el COVID-19 y las características de las epidemias de SARS-CoV-2. Será necesario que patrocinadores, investigadores, autoridades de salud pública y entidades regulatorias evalúen cada situación que pueda surgir.

**El mercado de las CROs se recuperará con los ensayos clínicos híbridos y en 2024 alcanzará los US\$64.000 millones en ingresos: informe** (*CRO market to recover, using 'hybrid trials,' with revenue hitting \$64B by 2024: report*)

Ben Adams

*Fiercebiotech*, 8 de septiembre de 2020

<https://www.fiercebiotech.com/cro/cro-market-to-recover-using-hybrid-trials-revenue-hitting-64b-by-2024-report>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín

Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: diseños de ensayos clínicos, ensayos clínicos descentralizados, aceptación de los ensayos clínicos descentralizados por los pacientes, CRO, Covid**

Según un nuevo análisis de Frost & Sullivan, el mercado de las empresas de investigación por contrato (CROs) se ha visto fuertemente afectado por el Covid-19, pero se espera que crezca y en 2024 alcance los US\$63.830 millones. Parte de esta recuperación se basará en nuevas formas de realizar ensayos, incluyendo los ensayos clínicos híbridos que utilizan soluciones logísticas para proteger la seguridad de los participantes y que "están pasando a ocupar un lugar central y aseguran la continuidad de la investigación".

El informe de Frost & Sullivan, "La hibridación de diseños de ensayos clínicos revive el mercado global de las CROs después de la pandemia; 2019-2024 (Hybridization of Clinical Trial Designs Reviving Global CRO Market Post-pandemic; 2019-2024)", también revela que el monitoreo remoto de pacientes es una "tendencia clave que impulsa el mercado global de las organizaciones de investigación por contrato (CROs)".

Esta hibridación se ha producido después de que ensayos clínicos nuevos y antiguos, en todo el mercado de las CROs, sufrieran interrupciones graves, algunas de las cuales persistieron durante varios trimestres por los confinamientos. La mayoría predice que todo volverá a la normalidad durante el cuarto trimestre, pero el golpe financiero durará años.

Según el informe, la recuperación del mercado se espera que comience a partir de 2023, y, "aunque será escalonada", en 2024-25 los ingresos seguirán la trayectoria de crecimiento que se había establecido originalmente.

Frost & Sullivan estiman que el mercado de las CROs alcanzará ingresos de US\$63.830 millones para el 2024, comparado con US\$43.030 millones en 2019, lo que representa una tasa de crecimiento anual compuesta del 8,2%.

Unmesh Lal, director de industria de la salud en Frost & Sullivan, dijo que "debido al impacto del coronavirus, muchas compañías farmacéuticas grandes han interrumpido los ensayos clínicos, y numerosas empresas pequeñas, medianas y grandes han suspendido aquellos en curso, lo que demuestra la magnitud del problema".

"En el futuro, las organizaciones que siguen utilizando los métodos tradicionales, como los centros de investigación (SMO) y las organizaciones de reclutamiento de pacientes (PRO), tendrán que explorar oportunidades de colaboración con proveedores emergentes de plataformas de ensayos virtuales, de reclutamiento electrónico (*eRecruitment*), y de soluciones de

monitoreo remoto para ampliar su capacidad para apoyar modelos de ensayos clínicos híbridos/descentralizados, y así minimizar el efecto adverso de la pandemia".

La firma también prevé que el gasto de la industria farmacéutica en I + D se reducirá en entre un 2% y un 3%, en comparación con su pronóstico, como resultado de las distorsiones por el COVID.

Lal agregó que "esto afectará la subcontratación de las CROs y disminuirá aún más los ingresos en ambos segmentos: descubrimiento de fármacos y estudios preclínicos". "Además, desde una perspectiva regional, América del Norte y Europa serán los más afectados. Sin embargo, se prevé una rápida recuperación debido a la proliferación de nuevas estrategias/modelos de ensayos clínicos, que hacen uso de herramientas de ensayos virtuales y por la evolución de las políticas reguladoras".

**La australiana CDMO Luina Bio planea mejoras grandes y pequeñas en la fabricación de productos biológicos**

(*Australian CDMO Luina Bio plots biologics manufacturing upgrades big and small*)

Fraiser Kansteiner

*Fiercepharma*, 2 de septiembre de 2020

<https://www.fiercepharma.com/manufacturing/australian-cro-luina-bio-plots-biologics-manufacturing-upgrades-big-and-small>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín

Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: CRO, bioterapia, responsabilidades de las CROs**

Luina Bio, una organización australiana de investigación y fabricación por contrato está preparando varios proyectos para aumentar su capacidad para producir biológicos. La compañía planea concluir la ampliación de nueve plantas a fines de año y completará su expansión con la construcción de una nueva planta de fabricación a fines de 2021.

Según un comunicado de la compañía [1], la CDMO quiere contratar la construcción de una planta para la producción comercial y para hacer ensayos clínicos de fase avanzada de 10.000 metros cuadrados (107.639 pies cuadrados) para fines del próximo año. La planta tendrá cinco líneas de producción paralelas, que se espera acorten el tiempo de producción de productos biológicos de múltiples cepas. Luina también quiere equipar a la instalación con su reactor más grande, de 2.000 litros.

Les Tillack, director ejecutivo, dijo en un correo electrónico que la compañía no ha revelado públicamente la inversión financiera que está haciendo en el nuevo sitio.

La compañía expresó que equipará a ese centro con las tecnologías más innovadoras para reducir el tiempo de procesamiento de los proyectos de bioterapia bacteriana recombinante y biológicos vivos. Según Tikkack, Luina espera ubicar las nuevas instalaciones en Queensland, donde la empresa tiene su sede, pero también está en conversaciones con varias ubicaciones en el extranjero.

La compañía espera que su capacidad ampliada para proyectos de bacterias y levaduras recombinantes logre abrir puertas hacia la fabricación de vacunas, particularmente en medio de la pandemia por Covid-19. Tillack dijo en un comunicado que la compañía ya puede cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes (cGMP) para fabricar una vacuna Covid-19, y podría poner a funcionar su capacidad ampliada para ayudar a Australia a responder a la actual crisis del coronavirus y prepararse para futuras pandemias.

Tillack expresó que la compañía está considerando cinco proyectos Covid-19 diferentes, en diversas etapas, desde la fase preclínica hasta la fase 2.

Antes de construir la planta comercial en 2021, Luina iniciará su ola expansiva con una pequeña sala de fabricación de 30 litros, programada para comenzar a recibir pedidos a fines de este mes.

Antes de que termine el año, Luina también planea lanzar cuatro nuevos laboratorios para el desarrollo de los procesos que utilizan su Plataforma de Fabricación Flexible Luina, diseñada para acelerar y brindar soporte técnico a proyectos de microbiomas y proteínas recombinantes. Luina anunció que se espera que ese cuarteto de laboratorios tenga una capacidad de hasta 500 litros.

Tillack comunicó que, en general, las ampliaciones están programadas para agregar hasta 300 nuevos puestos de trabajo, y que algunas de esas contrataciones se llevarán a cabo de inmediato en el sitio de desarrollo de procesos de Luina.

Mientras tanto, en julio, Luina fue seleccionada para asociarse con la empresa XING Technologies, con sede en Queensland, Australia, para desarrollar y fabricar conjuntamente una prueba de antígeno Covid-19. Luina está comprometida con la fabricación de reactivos de proteínas fundamentales para el kit de diagnóstico XING.

#### Referencias

1. Luina Bio. *Comunicado de prensa de Agosto 2020*. [https://luinabio.com.au/wp-content/uploads/2020/08/August-2020-Media-Release\\_310820-final.pdf](https://luinabio.com.au/wp-content/uploads/2020/08/August-2020-Media-Release_310820-final.pdf) [Nota Salud y Fármacos: esta referencia, indicada por la fuente original, no estaba funcionando en el momento de la traducción]
2. Luina Bio. *Luina Bio and XING Technologies set to manufacture new and fast SARS-CoV-2 diagnostic kit*. 13 de julio de 2020. <https://luinabio.com.au/xing-technologies-partnership/>

**Pfizer, Moderna (y pronto AstraZeneca) publican, bajo presión, los protocolos de la vacuna COVID-19** (*Under pressure, Pfizer, Moderna (and soon AstraZeneca) publish COVID-19 vaccine protocols*)

Ben Adams

*Fiercebiotech*, 18 de septiembre de 2020

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/under-pressure-pfizer-moderna-and-soon-astrazeneca-publish-covid-vaccine-protocols>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: transparencia, industria farmacéutica, publicación protocolos, Pfizer, BioNTech, AstraZeneca, Moderna**

El clamor por una mayor transparencia por parte de los principales contendientes a las vacunas pandémicas se ha fortalecido, especialmente después de que el ensayo de AstraZeneca se detuviera brevemente en el Reino Unido (y aún está en espera de reanudarse en EE UU).

Estos crecientes llamados a la transparencia han llevado a Moderna [1], seguida rápidamente por Pfizer/BioNTech (y AstraZeneca también se ha comprometido), a publicar sus protocolos esta semana, todos son de ensayos en etapas avanzadas, y es probable que en los próximos meses se tengan algunos datos, y tal vez haya aprobaciones para uso en emergencia.

La forma en que Pfizer, junto con BioNTech, están ejecutando su fase 3 enfatiza la velocidad; aunque Albert Bourla, el director ejecutivo de Pfizer, ha dicho repetidamente que deberían tener datos para fines de octubre, la compañía no compartió su cronograma.

El protocolo, tradicionalmente secreto, dice que las grandes farmacéuticas harán un análisis intermedio después de que solo 32 personas den positivo, por ejemplo, si seis son positivas en el grupo de la vacuna y 26 son positivas en el placebo. En el análisis final, cuando haya 164 casos, se deberá alcanzar el 50% de eficacia para que la FDA lo considere un éxito.

Moderna dijo que los datos se deberían publicar a fines de este año o principios del próximo, y AstraZeneca había indicado un calendario similar con anterioridad.

El protocolo de Moderna también aportó información, dice que el primer análisis de los datos preliminares del ensayo podría no realizarse hasta fines de diciembre, aunque los funcionarios de la compañía ahora dicen que esperan tener un análisis inicial en noviembre.

Según el protocolo, Moderna medirá la eficacia cuando haya total de 151 casos de Covid-19 "proporcionarán un 90% de poder para detectar una reducción del 60% en la tasa de riesgo (60% de eficacia de la vacuna [EV]), rechazando la hipótesis nula".

El protocolo de Moderna dice "este es un estudio basado en casos". "Si los criterios preespecificados de eficacia temprana se cumplen en el momento del análisis intermedio o los de eficacia general en el análisis primario, se preparará un informe final del estudio que describa la eficacia y seguridad del ARNm-1273 utilizando los datos disponibles en ese momento".

"En el caso de que los criterios de éxito se cumplan al hacer el análisis intermedio o cuando se haya acumulado el número total de casos para evaluar la medida principal de impacto, se seguirá dando seguimiento a los participantes de forma ciega hasta el mes 25, para que se pueda hacer una evaluación a largo plazo de la seguridad y durabilidad de la eficacia de la vacuna. Si el estudio concluye antes de tiempo, se pedirá a todos los participantes que proporcionen una muestra de sangre al concluir el estudio".

El primer análisis intermedio ocurrirá cuando se hayan observado alrededor del 35% del total de casos, el segundo se hará cuando



se tenga el 70%, y el análisis primario se “realizará cuando se hayan observado aproximadamente 151 casos”.

Moderna agregó “si se demuestra eficacia en cualquiera de los análisis intermedios, no hay intención de detener el estudio antes de tiempo”. “Si la eficacia se demuestra en un análisis intermedio, el análisis posterior o el análisis primario se considerarán de apoyo”.

Hasta ahora, 25.000 pacientes se han inscrito en el ensayo de Moderna, y 10.000 han recibido su segunda inyección. Donald Trump, el presidente de los EE UU, ha invertido una gran cantidad de capital político en que estas vacunas se comercialicen antes de las elecciones, o poco después, ejerciendo una presión creciente para que los fabricantes de medicamentos, muchos de los cuales obtienen dinero del gobierno, saquen una vacuna lo antes posible.

A principios de este mes, AstraZeneca, que también prometió publicar su protocolo de la vacuna (pero al momento de escribir este artículo no lo ha hecho), y su socio, la Universidad de Oxford, tuvieron que detener su fase 3 después de que surgiera un problema grave de seguridad en un paciente.

El ensayo se detuvo brevemente en el Reino Unido, pero se reanudó (aunque todavía está suspendido en EE UU). Los funcionarios expresaron preocupación por el evento y muchos en bio-Twitter se preguntaron por qué AstraZeneca no divulga los detalles exactos de lo sucedido.

Los informes de los medios, incluyendo CNN, sugirieron que una enfermedad nerviosa rara había afectado a un paciente, pero AstraZeneca lo ha negado rotundamente. En su respuesta a los artículos dijo que el diagnóstico “se basó en hallazgos preliminares” y es inexacto. Si publica su protocolo, no incluirá este tipo de información.

La publicación de los protocolos ha generado elogios de algunos miembros de la comunidad científica. Peter Doshi, que forma parte de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland en Baltimore y es editor de *The BMJ*, en declaraciones al *The New York Times* [2], dijo “Me gustaría reconocer algo que se ha hecho bien”.

“Por primera vez, estas empresas han abierto la posibilidad de que investigadores que no participaron en el ensayo puedan evaluar independientemente el diseño de este estudio”.

## Referencias

1. Moderna. *Clinical Study Protocol “A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older”*. 20 de agosto de 2020. <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>
2. Grady, D. y Thomas, K. Moderna and Pfizer Reveal Secret Blueprints for Coronavirus Vaccine Trials. *The New York Times*. 17 de septiembre de 2020. <https://www.nytimes.com/2020/09/17/health/covid-moderna-vaccine.html>

## Ensayos y tribulaciones: el nuevo mundo de los ensayos descentralizados (*Trials and tribulations – the new world of decentralized trials*)

Skip Fleshman\*

*MobiHealthNews*, 22 de enero de 2021

<https://www.mobihealthnews.com/news/contributed-trials-and-tribulations-new-world-decentralized-trials>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

**Tags: Covid, pandemia, ensayos descentralizados, telemedicina, Evidation Health, Eli Lilly, Freenome, Science 37. Asset Management Venture, SaaS StudyTeam, Reify Health**

Skip Fleshman, de Asset Management Ventures, describe el impacto de Covid-19 en los ensayos clínicos, y afirma que propulsó el cambio hacia los ensayos descentralizados que ha facilitado la tecnología.

Este año, en medio de la búsqueda de vacunas y tratamientos Covid-19, los ensayos clínicos han sido noticia. Son un componente fundamental de la información que requiere la FDA para evaluar si los nuevos medicamentos y pruebas diagnósticas son seguras y eficaces.

Las compañías farmacéuticas gastan más de US\$45.000 millones al año en ensayos clínicos, que son, por diseño, muy metódicos y precisos. Desafortunadamente, también son lentos, impredecibles y enormemente ineficientes. Algunas estimaciones indican que por cada día que se retrasa un ensayo clínico de fase 3 la compañía farmacéutica puede perder hasta US\$8 millones.

Hay muchos problemas: el reclutamiento es a menudo difícil y el costo de encontrar pacientes es elevado. Los protocolos, que con frecuencia pueden cambiar menudo, pueden requerir que los pacientes viajen a lugares específicos o que los especialistas administren tratamientos o pruebas diagnósticas.

La comunicación entre los sitios donde se hacen los ensayos clínicos y los pacientes es difícil. La comunicación entre los sitios del ensayo y sus patrocinadores (la compañía farmacéutica) todavía es por teléfono o fax, y la recopilación de datos a menudo se realiza en Excel o en papel.

Si bien las soluciones digitales en salud han mejorado mucho la atención en salud, mejorando las intervenciones terapéuticas, el seguimiento de las historias clínicas, la facturación y las operaciones hospitalarias, se ha hecho poco por transformar el ineficiente panorama de los ensayos clínicos.

Además, Covid-19 ha empeorado las cosas. Durante los primeros tres meses de confinamiento, la mayoría de los ensayos clínicos se suspendieron, ya que los pacientes no pudieron o no quisieron viajar a los lugares de ensayo.

Durante la pandemia de COVID-19, las empresas farmacéuticas han tenido que improvisar estrategias para organizar, administrar y dar seguimiento a los ensayos. Los nuevos actores de la salud digital están ayudando a gestionar estos cambios y están surgiendo algunas tendencias nuevas. La más destacada es el uso de tecnología que permite a los participantes en el ensayo

cumplir con sus obligaciones sin acudir a los sitios donde se realiza el ensayo clínico.

### El panorama de los ensayos clínicos

A continuación, algunos conceptos básicos sobre cómo se administran los ensayos. Los ensayos clínicos son estudios prospectivos de investigación biomédica o conductual en los que participan seres humanos, y están diseñados para responder preguntas específicas sobre intervenciones médicas. Los ensayos clínicos pueden ser con tratamientos nuevos o con intervenciones conocidas que deben estudiarse mejor.

Durante décadas, los ensayos clínicos han requerido que los participantes cumplan con ciertos criterios, sigan protocolos específicos, se les administren los tratamientos y se midan ciertas variables en los sitios donde se ejecutan los ensayos clínicos. Estos sitios son generalmente administrados por un médico en instalaciones de atención médica o en centros médicos académicos.

En los ensayos iniciales (Fase 1) suele participar una pequeña cantidad de sujetos y están estructurados para determinar si el tratamiento es seguro. Los estudios de Fase 2 y Fase 3 evalúan la eficacia, la seguridad y los efectos secundarios, y son de mayor tamaño, a menudo con cientos o miles de pacientes en docenas de sitios de investigación que pueden estar distribuidos en diferentes partes del mundo.

### La aparición de los ensayos descentralizados

Entonces, ¿dónde estamos hoy? Como se mencionó anteriormente, covid-19 ha aumentado drásticamente el deseo de las empresas farmacéuticas de realizar ensayos fuera de los sitios tradicionales; la FDA se refiere a estos como "ensayos clínicos descentralizados". La FDA define a los ensayos descentralizados como aquellos ejecutados a través de la telemedicina y de proveedores de atención médica móviles o locales, utilizando procesos y tecnologías que difieren del modelo de ensayo clínico tradicional.

Esta descentralización elimina la necesidad de que los pacientes acudan al sitio específico donde se realiza el ensayo clínico, lo que aporta muchos beneficios. La ventaja principal es que el número de posibles participantes se amplía enormemente. Reclutar para los ensayos es costoso (el costo promedio de reclutar a un paciente para un estudio de fase 3 es de US\$36.000), y sin la necesidad de viajar a sitios específicos, más personas estarían dispuestas a participar, reduciendo los costos.

Además, la participación remota ayuda a los pacientes con problemas de movilidad, así como a los pacientes que de otro modo tendrían que abordar un avión o incluso reubicarse para participar en ensayos específicos.

El concepto de ensayos descentralizados existe desde hace un tiempo. *Science 37*, una empresa emergente (startup) fundada en 2014, comenzó trabajando en ensayos gestionados desde los hogares de los pacientes. La compañía enviaba dispositivos conectados, como una báscula o un manguito de presión arterial, a la casa y, en caso necesario, solicitaba a un flebotomista que recolectara muestras de sangre.

En los años transcurridos desde entonces, no ha habido muchos avances en la forma en que se realizan los ensayos. Sin embargo, las limitaciones impuestas por la pandemia de Covid-19, han atraído la atención de las empresas farmacéuticas y de los inversores hacia los ensayos descentralizados. De hecho, entre marzo y junio de 2020, la mayoría de las empresas farmacéuticas no iniciaron ningún ensayo clínico nuevo, ya que se vieron obligados a reconsiderar cómo se configuran y administran los ensayos.

### Cómo Covid-19 ha afectado los ensayos

Una estrategia sería permitir que las clínicas no designadas para realizar un ensayo específico ejecuten los protocolos, incluyendo la documentación y la administración, para hacer los ensayos en más localidades. Por ejemplo, un ensayo podría realizarse principalmente en quizás 30 sitios, pero también podría haber cientos de pacientes adicionales participando desde el consultorio de su propio médico. Esto aumenta el grupo de pacientes, pues agrega aquellos que no viajarían o no podrían viajar a un sitio designado.

*Science 37* ha modificado su tecnología para utilizar esta estrategia. Por ejemplo, la empresa *Freenome*, que forma parte del portafolio de *Asset Management Ventures (AMV)*, ha contratado a una organización de investigación por contrato (CRO) llamada *PREEMPT CRC* para que identifique sitios de ensayos clínicos donde se puedan hacer pruebas de detección de cáncer colorrectal a 14.000 personas. Para garantizar la diversidad y el acceso amplio a los procedimientos de detección del cáncer, que son muy necesarios, la empresa también está estableciendo sus propios sitios y utilizando *Science 37* para gestionar los ensayos descentralizados en la clínica u hospital del paciente.

Este enfoque que involucra a muchos sitios ha permitido que este ensayo haya reclutado a participantes de casi todos los códigos postales del país, a diferencia de los ensayos estándar que cubren relativamente pocos sitios primarios y códigos postales.

Eli Lilly ha adoptado una estrategia descentralizada diferente que está acelerando drásticamente el reclutamiento para su estudio Covid-19. Recientemente, anunció una asociación con *Care Access Research* y el uso de laboratorios móviles para inscribir rápidamente a pacientes que residan en centros de enfermería especializada y hogares de ancianos.

En el momento en que un paciente en un lugar da positivo al Covid-19, un equipo móvil llega con kits de prueba, un coordinador de investigación, enfermeras y médicos, y comienza a inscribir pacientes para su ensayo con un medicamento nuevo. Dichos equipos utilizan la plataforma *SaaS StudyTeam*, de *Reify Health* (una empresa de AMV), para gestionar el reclutamiento de pacientes para el ensayo descentralizado en un solo lugar, y agilizar la comunicación entre los equipos que trabajan sobre el terreno y el patrocinador farmacéutico, Eli Lilly.

*Evidation Health*, que también es una inversión de AMV, se especializa en reclutar a muchos pacientes y en recopilar evidencia del mundo real para estudios de fase 4., *Evidation* tiene más de cuatro millones de usuarios de su plataforma *Achievement*, donde los usuarios dan su consentimiento para compartir sus datos (historias clínicas, información genética,

encuestas, pruebas de laboratorio, etc.) para estudios que ayuden a las compañías farmacéuticas a descubrir cómo funcionan sus medicamentos en el mundo real. Las empresas suelen utilizar los datos de los estudios de *Evidation* para ampliar las indicaciones o generar publicaciones sobre cómo utilizar un medicamento o lograr que sea más eficaz.

Covid-19 ya ha catalizado a las industrias de telemedicina (el valor de las acciones de Teladoc se ha duplicado desde la pandemia) y la industria del monitoreo remoto de pacientes (Livongo se vendió por US\$18.000 millones), y también está impulsando una fuerte adopción de tecnología en el sector de ensayos clínicos. El mayor impacto ha sido que las empresas farmacéuticas están modificando rápidamente su acercamiento a los ensayos y adoptan el uso de tecnología para implementar ensayos descentralizados. Dado que estas tecnologías aumentan la disposición de los pacientes a participar, esperamos que la tendencia hacia ensayos descentralizados continúe acelerándose en los próximos años.

### **Covid-19 potencia el surgimiento de ensayos clínicos descentralizados: resultados de la encuesta de Oracle**

Loreto Fernández-González

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

**Tags: ensayos descentralizados, pandemia, Covid, CROs, ensayos virtuales**

La pandemia ha producido un aceleramiento de la investigación clínica descentralizada. Ante esto, para recoger la opinión de profesionales de la industria, CROs y compañías de dispositivos clínicos, Oracle Life Sciences realizó una encuesta a más de 250 profesionales. Para conocer sus resultados, Outsourcing Pharma entrevistó a James Streeter, vicepresidente de estrategia global de sus productos. A continuación, un resumen de los resultados principales [1].

Streeter comenta que la razón para llevar a cabo esta encuesta fue la interrupción de los ensayos clínicos debido a la pandemia, donde se vieron con el desafío de tener que dar seguimiento a los pacientes en los centros de investigación, asegurando su seguridad. Si bien la FDA en marzo de 2020 publicó indicaciones para adaptar los ensayos usando herramientas propias de la descentralización como la telemedicina y aplicaciones telefónicas, Oracle se propuso conocer 1) si la pandemia estaba acelerando la adopción de métodos descentralizados y 2) cuáles eran los principales desafíos y oportunidades que la pandemia presentaba en términos de la adopción de este modelo.

En esta línea, si bien muchas de estas estrategias ya se encontraban presentes en la industria de ensayos clínicos, había barreras que enlentecían su implementación, tanto de infraestructura como de personal, y la actitud de mantener el status quo. Así, la pandemia obligó a la industria a revisar estas barreras para superarlas de forma duradera.

El 76% de los encuestados afirma que la pandemia aceleró la adopción de métodos descentralizados. Además, su preocupación principal es la calidad de los datos que se recaban bajo esta modalidad, y hay percepciones divididas respecto de la claridad

de las guías de los entes regulatorios. En cuanto a los desafíos, el 59% afirma que el monitoreo y compromiso de los pacientes es el principal desafío, seguido de la confiabilidad de los datos y su recolección. Para Streeter, esto refleja la importancia que tienen los datos en la investigación clínica, ya que son la clave en la adopción de terapias por los entes reguladores. Al mismo tiempo, reflejan algunas de las dificultades que la industria ha enfrentado en los últimos 20 años al crear e interactuar con distintas plataformas de recolección y gestión de datos.

De este modo, para Streeter la pandemia representa una oportunidad para mejorar estos procesos y crear cambios positivos para los pacientes y la innovación tecnológica.

#### **Fuente originaria**

Spinner J. COVID-19 fueling decentralized trial surge: Oracle survey. Outsourcing. 30 de noviembre de 2020. <https://www.outsourcing-pharma.com/article/2020/11/30/covid-19-fueling-decentralized-trial-surge-oracle-survey>

### **Cautela en el acercamiento a los ensayos clínicos virtuales**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

**Tags: ensayos descentralizados, ensayos virtuales, perspectivas de los participantes en ensayos clínicos**

A finales del año pasado Ed Miseta, editor jefe de *Clinical Leader*, escribió un artículo [1] sobre los ensayos clínicos virtuales. Salud y Fármacos lo resume a continuación.

Uno de los efectos de la pandemia por Covid-19 ha sido el aumento en los ensayos clínicos virtuales o descentralizados. En este contexto, hay voces que invitan a la cautela y a preguntarse si son sostenibles. Entre ellas, Jeff Kasher, presidente de Patients Can't Wait.

Desde el punto de vista de la industria farmacéutica, los ensayos clínicos virtuales son una forma de seguir obteniendo los datos que necesitan para presentar sus solicitudes de comercialización. Sin embargo, la perspectiva de los participantes es distinta, y no todos están listos o interesados en formar parte de estos ensayos. No se puede asumir que todos los participantes aceptarán los cambios que un ensayo clínico virtual implica, por ejemplo, la utilización de espacios de su casa para el ensayo o recibir las visitas del equipo de investigación, especialmente durante la pandemia. Además, muchos no tienen acceso a internet de banda ancha, o teléfono móvil o un ordenador.

Con respecto a los datos, es fundamental asegurar que los datos provenientes de ensayos clínicos virtuales son precisos y están libres de sesgos. Kasher expresa que “necesitamos saber exactamente cuál será el impacto de los modelos híbridos en la integridad de los datos. ¿Qué impacto tiene que los médicos no estén interactuando personalmente con los participantes? ¿Qué tanta flexibilidad se puede dar al paciente para que escoja cómo quiere participar en el ensayo (en el sitio de investigación, en su casa)?” El autor también resalta que los cambios que se hagan no pueden tener un impacto negativo en los lugares responsables por el ensayo es decir, no se les puede sobrecargar. En el artículo original usa una expresión bastante pertinente que es la

“migración del trabajo/responsabilidad de los patrocinadores” a otros actores que participan en el ensayo.

Kasher, quien no está en contra de los ensayos clínicos descentralizados, considera que los ensayos clínicos no regresarán a los tiempos antes de Covid-19, dado que [la descentralización] es un gran paso que conviene a la atención en salud, los ensayos clínicos y los pacientes. No obstante, también piensa que es momento de hacer una pausa y evaluar el estado actual, y lo que hay que hacer para proteger adecuadamente a los participantes, dado que los ensayos clínicos siguen introduciendo moléculas no aprobadas en seres humanos.

Kasher también recomienda analizar cómo se monitorean los datos remotamente y el uso de monitoreo basado en el riesgo (aun cuando muchas compañías continúan teniendo dificultades implementando este último). En su concepto, el monitoreo remoto puede beneficiar a los pacientes, resultar más costo efectivo (en tiempo y recursos) para los patrocinadores y sitios donde se realizan los ensayos, y mejorar la calidad de vida de quienes realizan el seguimiento del ensayo (los monitores y los Clinical Research Associates).

#### Referencias

- Miseta, E. *Tread Carefully into virtual clinical trials*. Clinical Leader. 21 de diciembre de 2020. <https://www.clinicalleader.com/doc/tread-carefully-into-virtual-clinical-trials-0001>

### Cómo gestionar los contratos con las CROS y los ensayos clínicos descentralizados

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)*

**Tags: CROs, gestión de ensayos clínicos, rotación de personal en las CROs, contratos con CROs, subcontratos CROs**

Sidley es una firma de abogados fundada hace más de 150 años, con 20 oficinas distribuidas en el mundo y que presta servicios a múltiples sectores, entre ellos al sector salud. A finales del año pasado Dorothee Schramm y Katie von der Weid escribieron un artículo titulado “Managing Contract Research Organizations and Common Risks in Outsourced Clinical Trials” [1]. A continuación, Salud y Fármacos lo resume.

El artículo ofrece consejos a los patrocinadores de ensayos clínicos para gestionar tres desafíos que pueden surgir cuando se contrata a una CRO para llevar a cabo un ensayo clínico.

#### Nivel de supervisión del patrocinador

Según la mayoría de los regímenes jurídicos, el patrocinador de un ensayo clínico es el último responsable de este, aun cuando haya tercerizado la totalidad o parte del ensayo clínico. De ahí la importancia de hacer una buena supervisión. Algunos elementos que pueden ayudar en esta actividad:

- Contratos relacionados con el ensayo clínico: si el patrocinador decidiera encomendar a una CRO la negociación de los contratos, se recomienda que le suministre plantillas, guías de negociación y los principales requisitos que deben incluir en los contratos. El patrocinador debe ser quien firme dichos contratos, no la CRO.

- Control efectivo: el acuerdo entre el patrocinador y la CRO debe indicar el derecho del patrocinador a auditar a la CRO, y a los que la CRO llegara a subcontratar, en relación a las actividades relacionadas con el ensayo, y debe indicar que el patrocinador tiene derecho a detener cualquier actividad relacionada con el ensayo en cualquier momento.
- Entrega de información: el patrocinador debería solicitar reuniones de seguimiento periódicas. Además, la CRO debería entregar sin condiciones todos los documentos relacionados con el ensayo que le solicite el patrocinador, en cualquier momento.
- Responsabilidad de la CRO: el contrato entre el patrocinador y la CRO debería aclarar que la responsabilidad contractual de la CRO no se altera por las actividades de supervisión del patrocinador del ensayo. Además, el patrocinador debe ser reacio a aceptar cualquier limitación de la responsabilidad de la CRO.

#### Alta rotación de personal en la CRO

La alta rotación de personal afecta a muchas CROs, lo cual puede ocasionar retrasos en el ensayo o la pérdida de conocimientos relacionados con el mismo, lo cual en última instancia requeriría mayor inversión de parte del patrocinador.

Una forma de reducir este riesgo consiste en, como parte del proceso de selección de la CRO, preguntar a las candidatas la duración promedio de los contratos de su personal. Otros aspectos que pueden ayudar son:

- La especificación por parte del patrocinador del nivel de experiencia de las personas de la CRO que se asignen al ensayo clínico; y debería poder revisar los registros de entrenamiento y capacitación de ese personal.
- La CRO debería consultar cualquier cambio de personal con el patrocinador, y se debería asegurar de que se mantienen las competencias y experiencias en el perfil de los trabajadores.
- La CRO debería notificar oportunamente al patrocinador cuando se requiera algún cambio de personal.
- El contrato entre el patrocinador y la CRO debería:
  - Establecer la compensación que debería otorgar la CRO por los costos derivados de cualquier retraso.
  - Indicar las penalidades que aplicarían en la eventualidad de retrasos

#### Bajo rendimiento de la CRO

El patrocinador debe estar en la condición de medir la calidad del rendimiento de la CRO y de recibir un alivio efectivo cuando dicho desempeño no sea satisfactorio. Para estos fines, los contratos deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- El contrato entre el patrocinador y la CRO debería establecer claramente los productos que deberá entregar la CRO, los indicadores críticos de desempeño, los incentivos que recibirá por buen desempeño (por ejemplo, logro temprano de metas) y las medidas a adoptar cuando el desempeño sea inferior al establecido (por ejemplo, terminación del acuerdo o responsabilidad por costos).

- La CRO debería comprometerse a notificar al patrocinador cuando se aleje significativamente de los estándares de servicio acordados, las leyes y regulaciones o los procedimientos establecidos por la CRO o el patrocinador. El contrato entre ambas partes debería definir claramente el umbral que daría lugar a dicha obligación.
- El patrocinador debería solicitar el derecho de pedir el cambio de cualquier personal de la CRO que no esté cumpliendo con las expectativas de desempeño.
- El patrocinador debe mantener el control y estar en condiciones de administrar el ensayo clínico si fuera necesario, por lo cual este debe ser siempre quien firme cualquier contrato relacionado con el ensayo.

Se han ampliado los planteamientos de este artículo, y se han ilustrado con ejemplos en el siguiente artículo: Schramm, D., Von der Weid, K. Conducting Clinical Trials With CROs: Three Common Risks. Sidley. 19 de octubre de 2020.

<https://www.sidley.com/en/insights/publications/2020/10/conducting-clinical-trials-with-cros-three-common-risks>

#### Fuente Originaria

Schramm, D., Von der Weid, K. *Managing Contract Research Organizations and Common Risks in Outsourced Clinical Trials*. Sidley. Diciembre de 2020.

<https://www.sidley.com/en/insights/publications/2020/12/managing-contract-research-organizations-and-common-risks-in-outsourced-clinical-trials>

#### Estas autoras recomiendan el artículo

Goarnisson, O. *Contract Research Organizations: Ensuring That Sponsors of Clinical Studies Meet Their Oversight Obligation*. Sidley. Febrero de 2020.

<https://www.sidley.com/en/insights/publications/2020/02/contract-research-organizations-ensuring-that-sponsors-clinical-studies-meet-oversight-obligation>

#### Recomendaciones para las CROs

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (1)*

**Tags: ensayos clínicos, CROs, tecnología en salud, ensayos descentralizados, ensayos virtuales, pandemia, Covid**

Sally Tucker, jefa de operaciones en Europa de Ora, tras revisar los éxitos y fracasos de la industria de los ensayos clínicos durante los últimos seis meses hizo las siguientes recomendaciones para el desarrollo de la industria de las CROs en Europa [1].

#### 1. Centrarse en la tecnología

Las restricciones gubernamentales recientes han afectado a muchos de los mercados de todo el mundo, y han obligado a muchas clínicas y organizaciones a recurrir a la tecnología digital, pudiendo representar que los ensayos clínicos seguirán un modelo virtual híbrido o totalmente descentralizado.

Bajo estas nuevas modalidades, parte de la recogida de datos se realiza en el hogar, mediante tecnología digital, lo que garantiza la continuidad del ensayo de forma más conveniente y segura para el paciente.

En los últimos meses se han utilizado estrategias de preselección remota, consentimiento electrónico y aceptación del monitoreo remoto. Estas estrategias, entre otras, se pueden utilizar a medida que desarrollamos las mejores prácticas, para todo el sector de las ciencias de la vida, que impulsen ensayos clínicos centrados en el paciente, eficientes y seguros que ayuden en la mejora continua del rendimiento de los ensayos clínicos.

Identificar las herramientas, las bases de datos y la infraestructura para desarrollar entornos de ensayos, tanto híbridos como virtuales, será fundamental para el futuro de los ensayos clínicos.

No solo es importante considerar la tecnología, los datos y el que se puedan gestionar de forma remota, sino que también hay que tener en cuenta la precisión de los resultados, y si son de calidad suficiente para ganarse la confianza de los pacientes, prescriptores y el regulador.

#### 2. Establecer asociaciones sólidas

Trabajar juntos facilita el desarrollo de estrategias con más probabilidades de satisfacer las necesidades de todas las partes interesadas relevantes y aumentar su aceptación en el mercado.

Las Organizaciones de Investigación por Contrato (CROs) pueden facilitar esto, ya que tienen acceso a los patrocinadores, los centros de investigación, los investigadores y los pacientes. Las CROs especializadas aportan experiencia operativa y conocimientos terapéuticos para determinar los indicadores de seguridad y eficacia de los medicamentos, y contribuyen a la evolución progresiva de los ensayos clínicos.

Los criterios de valoración que se utilizan en los protocolos son fundamentales para demostrar los beneficios y ventajas que los nuevos medicamentos pueden aportar a la calidad de vida de los pacientes.

#### 3. Las relaciones importan

La industria de ensayos clínicos está bien equipada para manejar crisis y cambios priorizando la seguridad del personal y del paciente. Esto se ha demostrado claramente en los últimos meses a raíz del COVID-19.

Mantener relaciones laborales entre las partes interesadas en los ensayos clínicos es esencial para el éxito. Es importante adoptar un enfoque flexible y ágil para la implementación de los protocolos, manteniendo los estándares y procesos clave. Estas relaciones prosperarán en presencia de una discusión abierta y efectiva entre todas las partes interesadas para garantizar el desarrollo, la innovación y el éxito continuos dentro de la industria de los ensayos clínicos.

En conclusión, la pandemia de Covid-19 nos ha ayudado a progresar como industria de una manera que no preveíamos ni creíamos posible ni siquiera hace un año. Nos encontramos en un punto emocionante de este viaje en el que tenemos la oportunidad de ampliar los límites de la innovación para beneficiar a todos.

Nos enfrentamos a un momento en el que la innovación y la colaboración podrían resultar en avances significativos para

garantizar la continuidad de la investigación de una manera segura, conveniente, significativa y eficiente para todos.

#### Fuente Originaria

Tucker, S. The important role of CROs in shaping the future of clinical research across Europe. PMLive, 30 de noviembre de 2020. [https://www.pmlive.com/pharma\\_intelligence/The\\_important\\_role\\_of\\_CROs\\_in\\_shaping\\_the\\_future\\_of\\_clinical\\_research\\_across\\_Europe\\_1357307](https://www.pmlive.com/pharma_intelligence/The_important_role_of_CROs_in_shaping_the_future_of_clinical_research_across_Europe_1357307)

#### Mujer se declara culpable de conspirar para falsificar datos de ensayos clínicos (*Woman pleads guilty to conspiracy to falsify clinical trial data*)

Imperial Valley News, 8 de noviembre de 2020 <https://www.imperialvalleynews.com/index.php/news/health-news/8-news/21508-woman-pleads-guilty-to-conspiracy-to-falsify-clinical-trial-data.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado por Boletín Fármacos 2020; 21(4)

**Tags: fraude, integridad de los datos, integridad de la ciencia, falsificación, ensayos clínicos, invención de pacientes, fabricación de pacientes**

Una residente de Florida se declaró culpable de conspirar para falsificar datos de ensayos clínicos sobre un medicamento para el asma, anunció el lunes el Departamento de Justicia.

Lisett Raventos, de 46 años, residente en Miami, Florida, se declaró culpable en el Tribunal de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Sur de Florida de un cargo de conspiración para cometer fraude electrónico. Raventos fue la directora del centro, la directora de operaciones clínicas y la coordinadora del estudio en una clínica médica llamada Unlimited Medical Research (UM Research) en Miami, Florida. Al declararse culpable, Raventos admitió que entre aproximadamente 2013 y 2016, participó en un plan para defraudar a una empresa farmacéutica no identificada mediante la fabricación de datos y de sujetos que supuestamente participaban en un ensayo clínico en UM Research. El ensayo clínico se diseñó para investigar la seguridad y eficacia de un medicamento para el asma en niños de entre cuatro y once años. Raventos admitió que falsificó historias clínicas para que pareciera que los sujetos pediátricos hicieron visitas programadas a UM Research, tomaron los medicamentos del estudio según lo requerido y recibieron cheques como pago.

"Los ensayos clínicos ayudan a garantizar a los consumidores que los nuevos medicamentos son seguros y eficaces, y esta acusada socavó ese proceso", dijo el Secretario de Justicia Auxiliar Interino Jeffrey Bossert Clark de la División Civil del Departamento de Justicia. "El Departamento de Justicia seguirá trabajando con la FDA para investigar y procesar a los estafadores que anteponen el beneficio personal a la salud pública".

"El fraude en la realización de ensayos clínicos es simplemente inaceptable, especialmente cuando el medicamento en investigación estaba destinado a tratar a niños y otras poblaciones vulnerables", dijo la fiscal federal Ariana Fajardo Orshan para el Distrito Sur de Florida. "Agradezco a nuestros socios de la Oficina de Campo de Miami, de la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA, por investigar este esquema".

"La FDA se basa en los datos de los ensayos clínicos para aprobar los medicamentos. Falsificar esos datos pone a los consumidores en riesgo de tomar medicamentos que no son seguros ni eficaces", dijo el Agente Especial a Cargo Justin C. Fielder, Oficina de Investigación Criminal de la FDA en Miami. "Continuaremos investigando y llevando ante la justicia a quienes pongan en peligro la salud pública cuando se involucren en conductas que puedan alterar el proceso de aprobación de la FDA".

Raventos se declaró culpable ante la jueza federal de distrito Beth Bloom. Raventos es el primer acusado que se ha declarado culpable de este plan. Otras tres personas fueron acusadas junto con Raventos, y se presume que son inocentes hasta que se pruebe su culpabilidad más allá de toda duda razonable. Cuando sea sentenciada, Raventos enfrenta una pena máxima de hasta 20 años de prisión.

El subdirector Clint L. Narver y los abogados litigantes Joshua Rothman, Jocelyn Hines y Kara M. Traster de la Rama de Protección al Consumidor del Departamento de Justicia están procesando el caso. La Oficina de Campo de Miami de la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA, investigó el caso, y la Oficina del Fiscal de los EE UU del Distrito Sur de Florida ha contribuido de forma significativa.