

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 22, número 2, mayo 2019



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2019; 22 (2)

Investigaciones

Globalización e investigación en pediatría: ensayos clínicos aleatorizados con medicamentos en América Latina	
Federica Arienti, Claudia Pansieri, Chiara Pandolfini, Andrea Biondi and Maurizio Bonati	1
Tendencias en la selección de criterios de valoración e interpretación de los resultados de ensayos clínicos en cáncer de pulmón no microcítico avanzado publicados entre 2000 y 2012: un estudio retrospectivo de cohorte	
Fernández-López C, Calleja-Hernández MÁ, Balbino JE, Cabeza-Barrera J, Expósito-Hernández J.	4
Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepresivos y su impacto en la aparición de eficacia	
Erick H. Turner, Annette M. Matthews, Eftihia Linardatos, et al	4

Entrevista

“Queremos que Colombia sea un hub de investigación clínica”: gerente de Pfizer	5
--------------------------------------------------------------------------------	---

Globalización de los Ensayos Clínicos

La industria supera los 600 millones de euros en ensayos clínicos en España	6
-----------------------------------------------------------------------------	---

Ensayos Clínicos y Ética

Se están haciendo muchos ensayos clínicos ¿están bien justificados?	6
¿Qué opinan los patrocinadores, reguladores e investigadores de los ensayos clínicos en pediatría?	7
Bonos como incentivos por completar el ensayo clínico	8
¿Quiere saber si alguien está manipulando los datos?	8
La FDA detiene parcialmente los ensayos clínicos del medicamento contra el cáncer de AbbVie	10
EE UU. Un juicio alega que NIH, FDA ha permitido a los patrocinadores de ensayos clínicos que incumplan la ley	10

Comités de Ética en Investigación

Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes	11
EE UU. La centralización de la revisión ética de los protocolos ¿acorta el proceso de revisión?	12
Caracterización de un grupo de comités de ética en Investigación en Colombia	12
China crea un Comité Nacional de Ética Médica para monitorear los ensayos clínicos de alto riesgo	13

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

ICH. Tomando control de los límites de tolerancia en la calidad de los ensayos clínicos	15
Ensayos clínicos independientes para testar medicamentos: una reforma que no avanza	16
EE UU. ¿Qué hay en su botiquín? Garantizar la seguridad y la eficacia de los medicamentos de venta con receta, de los medicamentos biológicos y de los productos sanitarios en EE UU	17
Una carta abierta en apoyo del proyecto piloto sobre los informes de estudios clínicos de la FDA	19
Las políticas de la FDA apoyan el cambio a los ensayos clínicos descentralizados	19
A quién se aplica la Regla Común (Common Rule) de EE UU y qué significa para el consentimiento informado	20
EE UU. La FDA amplía los criterios de inclusión para los ensayos clínicos sobre el cáncer	22
EE UU. Declaración del Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, M.D., sobre nuevas estrategias para modernizar los ensayos clínicos para avanzar en la medicina de precisión, la protección del paciente y en el desarrollo más eficiente de productos	23
Europa. Recomendaciones sobre un nuevo modelo para que EMA provea consejos científicos	25
Europa. La protección de datos podría ser un impedimento importante para los ensayos clínicos en Europa	26
Europa. HMA ofrece recomendaciones sobre ensayos clínicos complejos	27
EMA abre consulta sobre pautas para terapias avanzadas en ensayos clínicos	28
Reino Unido. El Reino Unido quiere mejorar la transparencia de los ensayos clínicos	29

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

El reembolso de los gastos relacionados con ensayos clínicos podría incentivar la participación de voluntarios	30
Estrategias para acelerar el proceso de inscripción en ensayos clínicos	30
La tecnología y el proceso de reclutamiento	31
El reclutamiento para ensayos clínicos en las comunidades	32
Microsoft desarrolla programa (Bot) para reclutar pacientes en ensayos clínicos	32
IBM y Boehringer Ingelheim se asocian para utilizar tecnología blockchain en ensayos clínicos	32
Trialbee y Linical se asocian para reclutar	33
Viabilidad de la reidentificación de individuos en grandes bases nacionales de datos sobre actividad física de las que, con ayuda del aprendizaje automático, se había eliminado la información de salud protegida	33
EE UU. La FDA elude la demanda, inspirada en la muerte, sobre el consentimiento informado	34

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

¿Cuánto se alargarían los ensayos clínicos oncológicos si se utilizaran medidas de supervivencia promedio en lugar de medidas indirectas?	35
Estudios multicéntricos y efectos del tratamiento	35
La evolución de la adaptabilidad: equilibrio entre la velocidad y la evidencia	36
La evidencia en el mundo real o de la práctica clínica ¿es un complemento a los ensayos clínicos aleatorios?	38
Acusado: medidas de impacto indirectas, ensayos de no inferioridad para medicamentos oncológicos	39
Interrogantes en torno a supervivencia sin metástasis en cáncer de próstata	40
Pfizer usa datos del mundo real para lograr la aprobación de Ibrance en el cáncer de mama en hombres	42
Gran rotación de personal en las CROs	43
La fragmentación de los procesos en los centros de investigación acarrea costos	43
¿Cómo puede la industria procesar toda la información que se produce?	43

Investigaciones

Globalización e investigación en pediatría: ensayos clínicos aleatorizados con medicamentos en América Latina

(*Globalization of pediatric research: pharmacological RCTs in Latin America*)

Federica Arienti, Claudia Pansieri, Chiara Pandolfini, Andrea Biondi and Maurizio Bonati

Italian Journal of Pediatrics 2019;45:29

<https://doi.org/10.1186/s13052-019-0622-1>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

La globalización ha provocado que cada vez se hagan más ensayos clínicos en los países de medianos y bajos ingresos, planteando preocupaciones éticas. Una de las preocupaciones es el riesgo de que se descuiden las condiciones que afectan principalmente a los niños de estos países a favor de las que afectan a los países de altos ingresos. Analizamos 253 ensayos clínicos controlados y aleatorios (ECA) publicados, y 69 en curso que solo han inscrito a niños, y que se realizaron en América Latina entre 2000 y 2015. Si bien más del 50% de las enfermedades que previamente se habían investigado ya no eran prioridades, otras enfermedades han recibido mayor atención en los últimos años. Brasil y México resultaron ser los países más activos. Sigue habiendo una gran brecha entre las necesidades reales de los niños que residen en estos países y la investigación científica.

En el pasado, los ECAs estaban restringidos por los desafíos éticos, fisiológicos y farmacométricos [1] y por su baja rentabilidad [2], pero después de varias iniciativas legislativas han ido aumentando, aunque siguen enfrentando desafíos continuos [3] y una heterogeneidad considerable en las diferentes regiones geográficas [4]. En este contexto, realizamos una revisión de la literatura en Medline para determinar el número de ensayos clínicos pediátricos realizados en América Latina y el Caribe (ALC) en los últimos 16 años (01/01/2000–31/12/2015) para ver si las áreas terapéuticas estudiadas en estos países de ingresos medios-bajos (LMIC, por sus siglas en inglés) eran pertinentes, dadas las necesidades locales de atención médica. Comparamos estos resultados con los estudios en curso, como indicador de la dirección futura de la investigación, utilizando la base de datos ClinicalTrials.gov. Sólo se retuvieron y analizaron los ECA clasificados como "Medicamentos". Además, elegimos las tres enfermedades más prevalentes y las comparamos con las condiciones que causan la mayor carga pediátrica de la enfermedad en ALC [5].

253 de los 1254 (21%) ECAs con medicamentos que se habían publicado y 69 ECAs en curso cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. La mayoría (60%) se realizaron en Brasil y México. La mayoría de los ECAs publicados (33%) y en curso (41%) eran de tratamientos para las enfermedades del sistema respiratorio, seguido de ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias. Más del 50% de las enfermedades estudiadas previamente, como los síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio anormales no clasificados (SSACLF), y ciertas afecciones originadas en el período perinatal, ya no eran prioritarios.

Se habían publicado 21, 9 y 8 ECAs para las tres enfermedades más prevalentes: asma, neumonía y giardiasis, respectivamente. El salbutamol fue el fármaco más utilizado en los ensayos de

asma (5/18; 28%), mientras que, entre los antibióticos sistémicos, la amoxicilina fue la más estudiada en el tratamiento de la neumonía bacteriana (3/5; 60%). El mebendazol fue el fármaco más estudiado para la giardiasis (3/7; 43%). De los estudios en curso, 9 eran sobre asma, 5 de neumonía y ninguno de giardiasis. La mayoría de los fármacos estudiados para el asma fueron los corticosteroides inhalados, como la fluticasona y la beclometasona. En el caso de la neumonía viral, 4 ECAs estudiaron los anticuerpos monoclonales de nueva generación y un ensayo utilizó un antiguo medicamento antiviral, el oseltamivir. Ninguno de los ensayos en curso aborda la neumonía bacteriana o la giardiasis.

En los últimos 16 años, los fármacos más estudiados para el tratamiento del asma fueron los β -adrenérgicos de acción corta y los β -adrenérgicos de acción prolongada (LABA), las dos clases de fármacos β -adrenérgicos recomendados en las pautas de la Iniciativa Global para el Asma 2015. Entre los ensayos de seguridad y eficacia en curso, se estaban analizando diferentes dosis de LABA y corticosteroides inhalados. El sulfato de magnesio también se estaba estudiando en un ensayo de eficacia a nivel nacional en México. Sólo 3/9 ensayos en curso sobre el asma estaban controlados con placebo (Nota de Salud y Fármacos: el uso de placebo cuando hay otros tratamientos que han demostrado ser efectivos ha sido ampliamente cuestionado desde el punto de vista ético y porque no contribuyen a que los nuevos productos añadan valor terapéutico al arsenal existente).

Con respecto a la neumonía, los estudios publicados se referían principalmente al tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y estudiaban la amoxicilina contra *S. pneumoniae* o la azitromicina contra *M. Pneumoniae*, las dos terapias de primera línea recomendadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América 2013, mientras que la investigación en curso se enfocaba exclusivamente en el tratamiento de la neumonía causada por el virus sincitial respiratorio con anticuerpos monoclonales de nueva generación. Todos estos ECAs fueron controlados con placebo, mientras que el único ensayo farmacocinético se refirió al oseltamivir, el medicamento antiviral que ya se usa como tratamiento de primera línea para la influenza. Finalmente, en los últimos 16 años, la giardiasis se ha tratado con los medicamentos antiparasitarios más comunes, según lo recomendado por las directrices de la Organización Mundial de Gastroenterología de 2012, y actualmente no se está realizando ningún ensayo clínico sobre esta enfermedad. Vea el Cuadro 1 para más detalles.

El número de ensayos pediátricos publicados que se han realizado en ALC ha aumentado en los últimos 16 años, aunque sigue preocupando la baja inversión en investigación de esta área [6], lo que podría deberse a la mayor complejidad de la realización de ensayos en niños en LMIC [7].

Muchos ensayos diseñados para mejorar las terapias dirigidas a la población de EE UU inscriben pacientes en una variedad de países. Hasta un tercio de los ensayos clínicos pediátricos publicados habían reclutado pacientes en LMICs [8]. Esta globalización de la investigación pediátrica tiene ventajas científicas significativas, incluyendo la evaluación de la seguridad y la eficacia de los medicamentos en poblaciones más

heterogéneas y mayores oportunidades de impactar en la salud infantil a escala global [8], pero también plantea preocupaciones científicas y éticas, incluyendo si responde a las necesidades de las poblaciones locales, la validez científica de la extrapolación de resultados de diferentes poblaciones de pacientes y la disponibilidad de recursos para la salud y estas terapias una vez concluyen los ensayos [9].

Cuadro 1: Comparación entre las guías clínicas y los medicamentos estudiados para las tres enfermedades más prevalentes, según las publicaciones y los ensayos en curso

Problema estudiado	Publicados (2000–2015)	Guías	Tratamiento	En curso (2015)
Asma	Salbutamol (SABA) Formoterol (LABA) Salmeterol (LABA) Montelukast (LTRA) Fluticasona (ICS)	GINA (La Iniciativa Global por el Asma) 2015	Primer paso: SABA Segundo: dosis bajas de ICS + SABA Tercero: dosis bajas ICS/LABA + SABA Step 4: dosis medias ICS/LABA + SABA Step 5: add-on treatment (omalizumab or tiotropium)	Fluticasona/Salmeterol (ICS + LABA) Dipropionate de Beclometasona (ICS) Budesonide/Formoterol (ICS + LABA) Dexametasona/ Epinefrina (ICS) Salbutamol (SABA)
	Budesonida (ICS) Aminofilina Triamcinolona			Sulfato de magnesio Lebrikizumab
Neumonía Adquirida en la Comunidad (CAP)	Amoxicilina Azitromicina Cloramfenicol	IDSA (La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América) 2013	Pacientes ambulatorios Amoxicilina Antibiótico macrólido Pacientes ingresados Primera línea: Ampicilina o Penicilina G Segunda línea: Ceftriaxona o Cefotaxima Macrólido + β -lactam Vancomicina o Clindamicina + β -lactam	
Neumonía Viral	Palivizumab Motavizumab		Influenza Amantadina o Rimantadina Oseltamivir or Zanamivir RSV Palivizumab Ribavirina	Oseltamivir MEDI8897 ALS-008176 REGN2222 JNJ-53718678
Giardiasis	Mebendazole Albendazole Nitazoxanide Cloroquina Tinidazole	WGO (La Organización Mundial de Gastroenterología) 2012	Primera línea: Metronidazole Segunda línea: Tinidazole or Ornidazole	

Según nuestros hallazgos, las áreas terapéuticas de los ensayos pediátricos que se han publicado y que reclutaron pacientes en ALC parecen apropiadas, dada la carga de enfermedad en la región. A pesar de centrarse en fármacos para problemas respiratorios, antiinfecciosos y antiparasitarios, varios otros problemas de salud importantes carecen de intervención en salud pública y no se investigan, como lesiones, enfermedades

congénitas y afecciones perinatales. Nuestros hallazgos están de acuerdo con la evidencia reciente de que en los LMIC se ha producido un cambio hacia las enfermedades no transmisibles (ENT) [8] que, apropiadamente, reciben mayor atención. El aumento de la investigación transicional, impulsada por valores económicos, prestará mayor atención a las enfermedades no transmisibles, como la diabetes tipo 2, lo que aumenta el riesgo

de que se descuiden las enfermedades que afectan principalmente a los niños en las regiones más pobres del mundo [10].

La creciente atención al tratamiento del asma se justifica por la alta prevalencia de esta enfermedad. La investigación publicada, como los estudios de montelukast, parece reflejar las necesidades de los niños en los países de altos ingresos, ya que este tipo de medicamento no es fácilmente accesible en ALC, por problemas de precio y de su distribución. Además, la investigación en curso sobre fármacos como dipropionato de beclometasona y fluticasona/salmeterol, que ya están contemplados en las guías de práctica clínica, agrega poco conocimiento nuevo al tratamiento de esta enfermedad que va en aumento. Por otro lado, el sulfato de magnesio, abordado por un ensayo de eficacia en curso en México, realmente refleja las necesidades actuales de investigación pediátrica en ALC.

Con respecto a los estudios en neumonía, el centro de atención ya no es el tratamiento, según se refleja en las guías, sino que gira en torno a las estrategias preventivas con medicamentos de nueva generación, como los anticuerpos monoclonales, una vez más, no a favor de los pacientes pediátricos de estos países.

Giardia sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en esta región, pero a pesar de esto, no se está estudiando ninguna estrategia terapéutica nueva, y la investigación se centra en terapias preventivas que, sin embargo, son de escaso interés económico para el resto del mundo.

Conclusiones

Queda mucho por hacer para responder a las necesidades reales de la población pediátrica en estos países, como indica la falta de ensayos en curso sobre una enfermedad con un gran impacto en la mortalidad, como Giardia. La investigación científica que aborda las diferentes enfermedades infecciosas pediátricas debe convertirse en una prioridad mundial y debe incluir esfuerzos de colaboración entre países, investigadores, responsables políticos y la industria.

Abreviaturas

ICS: corticosteroides inhalados

IDSA: La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América

LABA: β -adrenérgico de acción prolongada

ALC: América Latina y el Caribe

LMICs: países de ingresos medios-bajos

ENT: enfermedades no transmisibles.

ECA: ensayos controlados aleatorios

SABA: β -adrenérgico de acción corta

SSACLF: Síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio anormales no clasificados

Conflicto de intereses. “Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto”.

Nota e Salud y Fármacos: Hemos incluido este estudio porque se ha realizado con datos de América Latina y pensamos que puede tener interés para algunos lectores. Sin embargo, pensamos que al análisis es débil, y no estamos de acuerdo en que se tenga que promover la investigación pediátrica en la región, sobre todo si no responde a las prioridades de salud de los países participantes en la investigación multicéntrica y los productos resultantes no van a ser asequibles a quienes los requieran.

Referencias

1. Kern SE. Challenges in conducting clinical trials in children: approaches for improving performance. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009;2:609–17.
2. Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics*. 2012;130:285–92.
3. Ward RM, Benjamin DK Jr, Davis JM, Gorman RL, Kauffman R, Kearns GL, et al. The need for pediatric drug. *Development*. 2018;192:13–21.
4. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009;360(8):816–23.
5. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743–800.
6. Benedetti V, Echeverria G, Riquelme I. Biomedical research in Latin America: we can do more. *Lancet*. 2016;387:941.
7. Joseph PD, Caldwell PH, Tong A, Hanson CS, Craig JC. Stakeholder views of clinical trials in low- and middle-income countries: a systematic review. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152800.
8. Dunne J, Murphy MD, Rodriguez WJ. The globalization of pediatric clinical trials. *Pediatrics*. 2012;130:e1583–91.
9. Homedes N, Ugalde A. Availability and affordability of new medicines in Latin American countries where pivotal clinical trials were conducted. *Bull World Health Organ*. 2015;93:674–83.
10. Duke T, Fuller D. Randomised controlled trials in child health in developing countries: trends and lessons over 11 years. *Arch Dis Child*. 2014;99:615–20.

Tendencias en la selección de criterios de valoración e interpretación de los resultados de ensayos clínicos en cáncer de pulmón no microcítico avanzado publicados entre 2000 y 2012: un estudio retrospectivo de cohorte

(Trends in endpoint selection and result interpretation in advanced non-small cell lung cancer clinical trials published between 2000 and 2012: A retrospective cohort study).

Fernández-López C, Calleja-Hernández MÁ, Balbino JE, Cabeza-Barrera J, Expósito-Hernández J.

Thoracic Cancer 13 de marzo de 2019. doi: 10.1111/1759-7714.13024.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1759-7714.13024>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes: El objetivo de esta revisión fue analizar las tendencias en el diseño de los ensayos clínicos para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas (NSCLC), específicamente, las principales medidas de impacto que se han utilizado, la interpretación de sus resultados y la magnitud de los beneficios descritos en los ensayos clínicos controlados de fase III.

Métodos: De un total de 122 ensayos identificados en una búsqueda estructurada, se seleccionaron 76 ensayos publicados entre 2000 y 2012.

Resultados: 50 ensayos (65,8%) utilizaron como medida principal de impacto del tratamiento la supervivencia general (SG), seguido por la supervivencia sin progresión (SLP) en 15 (19,7%) y otras variables, como la toxicidad, la calidad de vida (QoL), y la tasa de respuesta en 11 (14,5%). Entre 2010 y 2012, se publicaron diez (66,7%) de los 15 ensayos clínicos que

utilizaron SLP como criterio de valoración principal. La mediana de supervivencia global (mSG) fue de 9,90 meses (rango intercuartil: 3,5) con un aumento de 0,384 meses por año de publicación ($P < 0,001$). Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la mSG en solo 13 ensayos (18,8%). Un total de 41 (53,9%) estudios concluyeron que el resultado fue positivo. De estos, solo 16 (39,1%) mostraron un beneficio estadísticamente significativo en la SG. La calidad de vida se evaluó en 46 ensayos (60,5%) y de estos, 10 (21,7%) informaron mejoras significativas.

Conclusiones: Estos hallazgos plantean preguntas importantes sobre cómo se miden los beneficios clínicos de los ensayos clínicos en NSCLC avanzado. Se deben establecer y validar variables de resultado clínicamente relevantes y apropiadas, y las autoridades reguladoras deben solicitar estudios de postcomercialización para garantizar beneficios clínicos significativos en la SG y la calidad de vida.

Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepresivos y su impacto en la apariencia de eficacia

(*Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*)

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S., et al

N Engl J Med 2008; 358:252-260, DOI: 10.1056/NEJMsa065779

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa065779?utm_content=buffer40934&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer

Traducido por Salud y Fármacos

Justificación

La medicina basada en la evidencia es valiosa en la medida en que la base de la evidencia es completa e imparcial. La publicación selectiva de ensayos clínicos y sus resultados pueden ocasionar que las estimaciones de la efectividad del fármaco sean poco realistas y afectar la relación aparente riesgo-beneficio.

Métodos

Obtuvimos las revisiones de la FDA de los estudios de 12 agentes antidepresivos con 12.564 pacientes. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar las publicaciones correspondientes. Para los ensayos que se reportaron en la literatura, comparamos los resultados publicados con los resultados de la FDA. También comparamos el tamaño del efecto según los informes publicados con el tamaño del efecto calculado a partir de todo el conjunto de datos de la FDA.

Resultados

Entre los 74 ensayos registrados por la FDA, el 31%, que incluyeron a 3.449 participantes, no se publicaron. La decisión de publicar los ensayos y de cómo publicarlos se asoció con el resultado del ensayo. Se publicaron un total de 37 estudios que

según la FDA aportaban resultados positivos; no se publicó 1 ensayo que según la FDA era positivo. Los ensayos que la FDA consideró que aportaban resultados negativos o cuestionables, con 3 excepciones, no se publicaron (22 ensayos) o se publicaron de manera que, en nuestra opinión, aparentaron tener un resultado positivo (11 ensayos). Según la literatura publicada, parece que el 94% de los ensayos realizados fueron positivos. En cambio, el análisis de la FDA mostró que el 51% fueron positivos. Otros metaanálisis separados de los datos de la FDA y de las revistas mostraron que el aumento en el tamaño del efecto varió de 11 a 69% para medicamentos individuales y en general fue del 32%.

Conclusiones

No podemos determinar si el sesgo observado es el resultado de que los autores y los patrocinadores no sometieron los manuscritos a ninguna revista para su publicación, o de las decisiones de los editores y los revisores de no publicarlos, o una combinación. La información selectiva de los resultados de los ensayos clínicos puede tener consecuencias adversas para los investigadores, los participantes en los experimentos, los profesionales de la salud y los pacientes.

Entrevista

“Queremos que Colombia sea un hub de investigación clínica”: gerente de Pfizer

Revista Semana, 4 de marzo de 2019

<https://www.semana.com/nacion/articulo/queremos-que-colombia-sea-un-hub-de-investigacion-clinica-gerente-de-pfizer/603707>

Desde el 2014, el número de investigaciones clínicas ha caído vertiginosamente en el país. Para hablar sobre los beneficios que estas traen al sistema de salud, Foros Semana habló con Diego Forero, gerente general de Pfizer en Colombia, después de un foro en el que se analizó el tema a profundidad.

FOROS SEMANA: ¿Por qué la investigación debe ser parte de la estrategia de crecimiento y competitividad de Colombia?

Diego Forero: La investigación clínica es importante para el país porque los pacientes tienen acceso a terapias de vanguardia, las cuales no están disponibles porque aún están en fase de investigación. Segundo, porque ayuda a impulsar el talento de los científicos colombianos, desde el punto de vista académico y científico, pero también desde el económico, pues serán retribuidos por sus investigaciones. Tercero, porque todos los medicamentos que se utilizan en estas fases de investigación clínica no le generan un costo al sistema, sino que son asumidos por los protocolos de investigación, por lo que el sistema tiene un ahorro. Por último, vuelven al país más competitivo; se genera mayor interés de inversión de compañías extranjeras.

FOROS SEMANA: ¿Cómo se ve reflejado el ahorro al sistema de salud?

D.F.: Cuando se está haciendo la investigación clínica hay ahorros porque esos pacientes que tienen patologías de alto costo para el país no le generan un gasto al sistema de salud durante el tiempo de la investigación. El medicamento lo suministra el protocolo, al igual que los honorarios de los médicos, los exámenes paraclínicos y toda la atención al paciente.

De igual modo, cuando el medicamento es comercializado, los ahorros al sistema están dados porque hay menos días de hospitalización, menores gastos en procedimientos quirúrgicos, menos días de incapacidad y una disminución en las tasas de mortalidad. Un estudio realizado por el doctor Lichtenberg de la Universidad de Columbia menciona que gracias a la inclusión de nuevos medicamentos se redujeron alrededor del 13 por ciento de los procedimientos médicos.

FOROS SEMANA: ¿Por qué aumenta la competitividad con la investigación clínica?

D.F.: Uno de los países que es ejemplo de su desarrollo económico y competitividad a nivel mundial es Singapur. Uno de los aspectos fundamentales de este país es todo el impulso que le ha dado a la salud, desde la industria farmacéutica hasta la investigación y desarrollo. En Colombia venimos de un pico en el año 2014 de 100 a 120 estudios clínicos, hoy tenemos 40 o 60. Eso quiere decir que estamos perdiendo la oportunidad de generar alrededor de 400 o 500 millones de dólares para el país en inversión extranjera si tan solo volviéramos a los niveles de investigación del año 2014.

FOROS SEMANA: ¿A qué se debió esa caída?

D.F.: En Colombia pueden pasar 500 días desde que llega el anuncio del estudio clínico a la farmacéutica hasta que ingresa el primer paciente. Un director científico a nivel mundial, que tiene un estudio clínico en muchos países, no va a ir a hacerlo a un lugar cuyos tiempos son tan prolongados. El tiempo es uno de los factores que más limita el interés de la investigación clínica en Colombia.

FOROS SEMANA: ¿Y esos tiempos tan largos a qué se deben?

D.F.: Tendemos a decir que es un tema de regulación, pero los análisis nos muestran que solo entre el 30 y el 40 por ciento se debe a aspectos regulatorios. Los otros tiempos están dados por nosotros mismos, las compañías farmacéuticas, los administradores de los estudios y por los centros de investigación. Además, hay otros aspectos que son menores como el Ministerio de Comercio que no permite que se dé la importación de los medicamentos rápidamente.

Para el Plan Nacional de Desarrollo (PND) el Gobierno puso su plataforma online de Pacto por Colombia. Nosotros presentamos la propuesta de convertir a Colombia en un hub de investigación clínica y logramos los votos necesarios para que fuera discutida. Ahora está en las bases del PND. Tenemos que lograr que llegue a ser incluso un PINE (Plan de Interés Nacional Estratégico) y así empezar a revisar en qué debemos mejorar todos los actores.

FOROS SEMANA: ¿Cómo lograr que Colombia sea un hub de investigación clínica?

D.F.: La idea es multiplicar de manera exponencial el número de estudios clínicos que tenemos en el país. Esto se lograría si todos los actores, incluyendo al Invima, Ministerio de Salud, Ministerio de Comercio, academia, industria farmacéutica, los centros de investigación, hacemos más eficientes los procesos. Un ejemplo claro: para hacer los estudios en niños se necesita el consentimiento del padre y la madre, pero en Colombia tenemos a muchos niños abandonados o con un solo padre. Ese tipo de discusiones habría que revisarlas.

FOROS SEMANA: ¿Cómo entran a jugar las asociaciones de pacientes?

D.F.: En Colombia tenemos asociaciones de pacientes muy fuertes y muy bien informadas. Ellos son fundamentales para lograr ese objetivo porque reclaman acceso a terapias de vanguardia, diagnósticos tempranos, medicamentos de calidad y bajo costo en sus tratamientos. Todo eso lo brinda los estudios clínicos.

FOROS SEMANA: ¿Cómo la investigación clínica mejora la vida de los pacientes?

D.F.: El doctor Lichtengber determinó que más de dos terceras partes del aumento de la expectativa de vida en los países donde él realizó el estudio se debía a la introducción de nuevos medicamentos. Por supuesto en la expectativa de vida hay factores de la salud pública como el acueducto, alcantarillado, calidad del aire, etc. Pero es evidente que la investigación clínica y las nuevas tecnologías sobresalen. Imagínese un mundo sin antibióticos. En la Segunda Guerra Mundial, cuando Pfizer se convirtió en el primer laboratorio que hizo producción masiva de penicilina para atender a los soldados, las cosas cambiaron ampliamente. Imaginemos un mundo sin una vacuna para la

poliomielitis o sin los avances para el SIDA. En los años 80 la persona que tenía VIH estaba condenada a la muerte. Hoy muchos de ellos tienen largas vidas.

FOROS SEMANA: ¿En qué consisten los 25 avances en que está trabajando Pfizer para mejorar la vida de los pacientes en el 2025?

D.F.: Estamos trabajando en terapias que demuestren una diferencia significativa con lo que existe actualmente. Nuestro CEO, Albert Burla, ha tenido que tomar la decisión complicada de no continuar con algunas investigaciones en áreas terapéuticas porque el beneficio es marginal si comparamos con lo que ya existe en otros países. Pfizer tiene en este momento 100 protocolos de investigación clínica en las tres primeras fases, de esos, 54 son nuevas entidades químicas. Además, tenemos medicamentos en el área de vacunas, inflamación e inmunología, enfermedades raras, entre otros. Tenemos productos biológicos y biosimilares.

FOROS SEMANA: En los últimos meses se generó un debate por la entrada de biosimilares al país. ¿Cuál es su opinión al respecto?

D.F.: Nosotros no estamos en contra de los biosimilares. Los apoyamos y, de hecho, los traeremos a Colombia. Lo que pedimos es que los biosimilares que entran al país tengan seguridad y eficacia demostrada. Eso no se consigue si no se hacen estudios clínicos fase tres y por eso no estamos de acuerdo con la propuesta de la famosa ruta abreviada de registro de biosimilares.

FOROS SEMANA: ¿Y en el tema de la terapia génica están trabajando?

D.F.: Sí, a nosotros nos gustaría trabajar en Colombia, pero aún no hay regulación para trabajar estas tecnologías. Sin embargo, hay una apertura inmensa. Porque imagínese un niño que tiene hemofilia, que estará condenado a tener un medicamento durante toda su vida, y a través de una modificación de un gen el niño se cura. Tenemos que entender en qué estado de actualidad está la terapia génica en el mundo, los riesgos y los beneficios, y de este modo avanzar en la regulación.

Globalización de los Ensayos Clínicos

La industria supera los 600 millones de euros en ensayos clínicos en España

El Global, 8 de marzo de 2019

<http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/la-industria-supera-los-600-millones-de-euros-en-ensayos-clinicos-en-espana-XC1958257>

La inversión en ensayos clínicos realizada en España por las compañías farmacéuticas se ha más que duplicado entre 2005 y 2017, desde los €299 millones hasta los 662, lo que supone un incremento sostenido del 7% anual, según datos del Proyecto BEST — iniciativa estratégica para fomentar la excelencia en la investigación clínica impulsada por la industria farmacéutica y en el que se integran 50 compañías farmacéuticas, 13 comunidades autónomas, 54 hospitales y seis grupos de investigación independientes—presentados en la XII Conferencia Anual de las Plataformas Tecnológicas de Investigación Biomédica.

“Estos €662 millones constituyen casi el 60% del total de la inversión en I+D de la industria farmacéutica en España, que ascendió a €1.147 millones en 2017, y ponen de manifiesto el creciente atractivo de nuestro país como destino de estos fondos”, explicó Javier Urzay, copresidente de la Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores y subdirector de Farmaindustria.

Por otro lado, los datos muestran el impulso dado por la entrada en vigor del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos. De hecho, los plazos de puesta en marcha de los ensayos se han reducido una media del 14% en los últimos tres años, hasta los 133 días, frente a 2015, último año en el que estuvo vigente la anterior normativa.

Además, el 52% de los ensayos corresponden a fase I y II, que son los más complejos desde el punto de vista de la investigación y permiten a su vez el acceso de los pacientes a las nuevas terapias de forma precoz.

Durante la jornada, el director general de Farmaindustria, Humberto Arnés, la secretaria general de Fenin, Margarita Alfonsel, y el director general de Asebio, Ion Arocena, se mostraron positivos sobre el futuro de la investigación clínica en España, aunque reclamaron una mayor colaboración entre agentes, así como medidas a largo plazo que aseguren el futuro de la I+D+i en el país.

Con todo, Arnés adelantó que, a falta de datos oficiales, la industria logrará superar los €1.200 millones de inversión en I+D en el país.

Ensayos Clínicos y Ética

Se están haciendo muchos ensayos clínicos ¿están bien justificados?

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2019

Desde la ética, los únicos ensayos clínicos aceptables son los que científicamente se consideran necesarios. Todos los ensayos clínicos conllevan riesgos para los sujetos y representan un costo para la sociedad. Hay otros aspectos que también son éticamente

importantes pero que De Muelemeester et al decidieron no abordar en su artículo [1].

Cuando se dice que el 85% de la investigación clínica podría ser un derroche de recursos [2], surge el imperativo científico, ético y financiero de desarrollar criterios para determinar si hay una justificación científica para realizar el estudio. Como no hay

criterios para establecer la justificación científica de un ensayo clínico, Meulemeester et al propusieron los siguientes:

1. ¿Hay una hipótesis clara que responda a una pregunta de investigación clara?
2. ¿Hay incertidumbre alrededor de la pregunta central?
3. Esa incertidumbre ¿se ha establecido a través de una revisión sistemática de la literatura?

Es decir, la pregunta de investigación debería ser original, no redundante; debería haber incertidumbre en la respuesta, y dicha incertidumbre debería haberse establecido de forma rigurosa.

A continuación, Muelesmeester et al, decidieron testar si los ensayos clínicos publicados durante el 2015 en revistas de alto impacto (el NEJM y JAMA) cumplían con estos criterios. Tras identificar todos los artículos que aleatorizaban a los pacientes en uno de varios brazos de tratamiento, leyeron los artículos y sus correspondientes protocolos, cuando estuvieron disponibles, y analizaron si: (1) tenían una hipótesis clara; (2) mencionaban algo en referencia a “equipoise” o “equipoise clínica” o “falta de consenso”; (3) si había alguna indicación empírica de incertidumbre (falta de evidencia o evidencia inconclusa de ensayos clínicos previos), y (4) si se había hecho un metaanálisis o una revisión sistemática que estuviera relacionada con la hipótesis de investigación.

En total, se revisaron 406 archivos y se incluyeron 208 artículos que discutían los resultados originales de ensayos clínicos aleatorizados. Además, lograron identificar 199 protocolos, que también fueron analizados. Se encontró que el 76% de los ensayos clínicos mencionaban hipótesis claras (51 en el artículo, 153 en el protocolo, y 158 en uno de ambos sitios), el 99% mencionaba que había incertidumbre en la evidencia existente, y el 54% mencionaron que la incertidumbre había sido establecida por un metaanálisis o una revisión sistemática.

Hubo muy pocas referencias a “equipoise” (10%) o falta de consenso (11%). La definición de equipoise variaba según la fuente. En algunos casos se refería a la incertidumbre de los investigadores, otras veces al desacuerdo a nivel de la comunidad, o a la falta de consenso en la práctica clínica, o a considerar que la evidencia disponible era débil. En conjunto, un 44% de los ensayos cumplió con todos los criterios.

Los autores recomiendan no utilizar el criterio de “Equipoise”, “clinical equipoise” o falta de consenso para determinar si un ensayo clínico está justificado porque no todos interpretan estos términos de la misma manera.

Referencia

1. Julie De Meulemeester, Mark Fedyk, Lucas Jurkovic, Michael Reaume, Dar Dowlatshahi, Grant Stotts, Michel Shamy. Many randomized clinical trials may not be justified: a cross-sectional analysis of the ethics and science of randomized clinical trials, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2018; 97: 20-25.
2. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334:349.

¿Qué opinan los patrocinadores, reguladores e investigadores de los ensayos clínicos en pediatría?

Salud y Fármacos, 8 de abril de 2019

Durante los últimos años, se han hecho cambios a las regulaciones de ensayos clínicos pediátricos para estimular a los patrocinadores e investigadores a hacer ensayos clínicos y validar los tratamientos pediátricos. También se han establecido grupos para estimular la investigación clínica pediátrica. Sin embargo, sigue habiendo muchos medicamentos que se han testado mejor en la población adulta que en los niños.

Investigadores australianos, con el objetivo de identificar estrategias para incrementar el número y la calidad de los ensayos clínicos pediátricos, hicieron entrevistas semi-estructuradas a investigadores, reguladores y patrocinadores de ensayos clínicos [1]. Los entrevistados fueron identificados a partir de redes de profesionales y las entrevistas duraron entre 20 y 70 minutos. Se requirieron 35 entrevistas para alcanzar el nivel de saturación (es decir, las entrevistas adicionales añadían poco o nada a lo que habían dicho previamente otros entrevistados). Veinte de los entrevistados eran de países de altos ingresos y el resto de los países de medianos y bajos ingresos, y se hicieron cara a cara (8) o por teléfono.

Las respuestas se clasificaron en los siguientes temas: La vulnerabilidad o las inequidades existentes, barreras de infraestructura, marcos regulatorios y éticos complejos, respeto a los niños, y promoviendo la medicina pediátrica basada en la evidencia.

Vulnerabilidad e inequidades. Se hacen menos ensayos clínicos en niños de lo que se esperaría, lo que obliga a tratarles sin conocer la eficacia y seguridad de los medicamentos que les recetan. A la vez, los investigadores que hacen ensayos clínicos pediátricos dicen que sus colegas los ven como personas que se aprovechan de esa población.

En los países de medianos y bajos ingresos persiste la desconfianza en los ensayos clínicos en niños por las atrocidades que se cometieron durante la segunda guerra mundial en Alemania. También preocupa la corrupción, la pobreza, y la inestabilidad política.

Por otra parte, otros dicen que es mucho más fácil seguir prescribiendo en un contexto de incertidumbre que realizar los ensayos clínicos en niños; y preocupa el uso de placebo y el uso de tratamientos inferiores al estándar, aunque el tratamiento estándar no esté rutinariamente disponible en esos países. Se cuestiona también la pertinencia de los ensayos para los países de medianos y bajos ingresos.

Barreras de infraestructura. Falta de financiamiento y de experiencia en ensayos clínicos pediátricos en países de medianos y bajos ingresos. También hay otros problemas logísticos, incluyendo el envío adecuado de los medicamentos a los países de medianos y bajos ingresos.

Marcos regulatorios y éticos complejos. Los investigadores dijeron que cumplir con los requisitos regulatorios y éticos era muy engorroso, y los procesos de consentimiento informado poco prácticos y onerosos. Otros se quejaron de ambigüedad en

los procesos regulatorios y de la posibilidad de someter a los niños a riesgos innecesarios (por ejemplo, insertar un catéter central para administrar placebo). Tanto los investigadores como los patrocinadores dijeron que los reguladores y los padres eran excesivamente paternalistas y demasiado cautos cuando se trata de permitir la participación de niños en ensayos clínicos, y propusieron armonizar las regulaciones entre los diferentes países, sin eliminar el monitoreo local. Los reguladores de Reino Unido y EE UU cuestionaban porque no se podía pagar a los participantes.

Respeto a los niños. Los investigadores se quejaron de que la industria no siempre tenía en cuenta las necesidades de los niños (en los materiales para explicar el ensayo clínico, el tipo de prueba complementaria, los horarios escolares), mostraron preocupación por el impacto neurocognitivo a largo plazo, y propusieron que se hicieran estudios pragmáticos y se involucrara a las familias.

Promover la medicina pediátrica basada en la evidencia.

Algunos dijeron que hay que educar a la población sobre los beneficios de involucrar a los niños en ensayos clínicos, y estresaron la importancia de ofrecer a los niños medicina basada en la evidencia. Se hizo énfasis en la necesidad de generar infraestructura y crear grupos y redes de investigadores para hacer ensayos clínicos pediátricos. Otros propusieron insertar los ensayos clínicos en la práctica clínica, y elaborar una lista de prioridades para la investigación en niños.

El artículo contiene 47 referencias y cuadros que añaden detalle a lo descrito en este resumen.

Referencias

1. Pathma D. Joseph, Jonathan C. Craig, Allison Tong, Patrina H.Y. Caldwell. Researchers', Regulators', and Sponsors' Views on Pediatric Clinical Trials: A Multinational Study. *Pediatrics* Oct 2016, 138 (4) e20161171; DOI: 10.1542/peds.2016-1171

Bonos como incentivos por completar el ensayo clínico

Salud y Fármacos, 9 de abril de 2019

Algunos investigadores quieren que los sujetos reciban bonos cuando completan los ensayos clínicos, y dicen que rechazarlos por completo es innecesario y problemático [1]. Melissa Fassbender [2] retoma este tema en una conversación con una de las autoras del artículo, Emily Largent.

Según Emily Largent, hay varias formas de gestionar los ensayos clínicos para evitar la atrición de los sujetos, porque siempre tienen que someterse a intervenciones que pueden ser desagradables. Los bonos son una forma de incentivar a los pacientes a permanecer en el ensayo, al menos hasta cumplir con ciertos objetivos de interés para los investigadores.

Las regulaciones estipulan que si se ofrece alguna compensación económica no debe ser coercitiva ni representar inducción indebida, pero no discuten en detalle el tema de los pagos, ni la entrega de bonos por completar el estudio.

Los bonos son controversiales porque las formas de consentimiento informado dicen que el sujeto se puede retirar del estudio cuando quiera, y los bonos son una forma de limitar ese

derecho, dice Largent. Sin embargo, según ella, los bonos no son coercitivos, porque no amenazan al paciente con ningún daño o represalia, la única consecuencia es que si el sujeto decide salirse del estudio no recibe el bono.

Al final de la entrevista Fassbender pregunta cómo se puede asegurar que los bonos no retengan a los pacientes en el ensayo clínico más tiempo del que deberían. Largent descarga parte de la responsabilidad en el buen funcionamiento de los comités de ética, dice que el protocolo debe especificar los eventos adversos o las circunstancias que ocasionarían que el sujeto saliera del estudio. Y añade que los sujetos deben recibir el reembolso de sus gastos y una recompensa que debería ser suficiente para evitar que sientan que deben permanecer en el estudio. Es decir, hay que limitar el valor relativo de los bonos como parte de las recompensas que recibe el paciente.

Referencias

1. Largent, E. A., & Fernandez Lynch, H. (2019). Making the case for completion bonuses in clinical trials. *Clinical Trials*, 16(2), 176–182. <https://doi.org/10.1177/1740774518820503>
2. Fassbender M. Completion bonuses in clinical trials are an incentive, not coercion: Researchers make their case, *Outsourcing*, 16 de enero de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/01/16/Completion-bonuses-in-clinical-trials-are-an-incentive-not-coercion>

¿Quiere saber si alguien está manipulando los datos? (*Want to know if someone is manipulating data?*)

Milton Packer MD

Medpage Today, 27 de febrero de 2019

<https://www.medpagetoday.com/blogs/revolutionand revelation/78239>

Traducido por Salud y Fármacos

Los magos son maestros del engaño, y nosotros adoramos que nos engañen. ¿Cómo logran los magos ejecutar sus ilusiones? La clave de cada truco de magia es orientar al espectador en la dirección equivocada. Si les dice a los miembros de la audiencia que miren A, entonces no mirarán B. Y es B lo que hace que el truco funcione.

Por eso muchos magos prohíben los teléfonos celulares durante sus actuaciones. Si puede tomar un video del truco y verlo repetidamente, es posible que descubra cómo funciona. Puede seguir buscando B, aunque el mago esté haciendo todo lo posible para asegurarse de que está centrado en A.

¿Por qué estoy hablando de magos en un blog dedicado a la medicina?

Hace dos semanas, escribí un post sobre mis experiencias como investigador principal en ensayos clínicos grandes. Varios lectores pensaron que mis experiencias personales no representaban la norma. Muchos pensaron que frecuentemente se manipulan los datos de los ensayos clínicos para presentar los mejores resultados posibles. Tuve que reconocer que sus preocupaciones eran válidas.

Un amigo a quién respeto me sugirió que dedicase un blog a describir cómo alguien podría manipular los datos para que un

ensayo negativo aparezca como positivo. Mi desafío: ¿cómo podría describirlo en un blog?

Pronto la respuesta se hizo evidente. Engañar a la audiencia al presentar un ensayo clínico se basa en la misma estrategia de desvío de atención que los magos utilizan para que sus actuaciones funcionen.

Lo crea o no, hay docenas de formas distintas de desviar la atención cuando se presentan los resultados de un ensayo clínico. Podrían llenar un libro entero. Pero hoy, voy a mencionar las dos más importantes, que cualquier lector u oyente puede tratar de identificar.

Lo primero y lo más importante es el truco de los datos que faltan. La mejor manera de hacer que los datos se vean mejor es eliminar los que no le gusten o ni siquiera molestarse en recopilarlos. Si la presentación no incorpora los datos que faltan, es posible hacer todo tipo de travesuras.

Digamos que en un ensayo ha asignado a 600 pacientes al azar. Según el principio de intención de tratar que gobierna la integridad de los ensayos clínicos, debe mostrar los datos de 600 pacientes. Pero, a menudo, los investigadores le mostrarán datos sobre 550 pacientes, habiendo eliminado a 50 pacientes del análisis.

Los investigadores clínicos pueden dar todo tipo de razones para justificar la ausencia de 50 pacientes. Pueden decir que los pacientes nunca regresaron para el seguimiento, o que violaron el protocolo y fueron retirados del análisis. Los investigadores pueden ser muy creativos al idear razones que parecen creíbles, pero están sesgadas. Incluso pueden afirmar que los datos faltantes no importan si afectan a ambos grupos de tratamiento por igual, aunque eso no es cierto.

La verdad: la falta de datos nunca es aleatoria, y si es lo suficientemente grande, siempre es una fuente de sesgo. ¿El paciente no regresó para su seguimiento porque murió o sufrió un efecto adverso grave? El investigador puede que ni siquiera lo sepa. La integridad de un ensayo clínico depende de la capacidad del investigador para describir completamente lo ocurrido y dar cuenta de todos los datos faltantes. Un investigador fuerte se preocupa por los datos faltantes; un investigador descuidado ignora el problema.

¿Cuándo es importante la falta de datos? Cuando la cantidad de datos faltantes es una proporción significativa del tamaño del efecto del tratamiento. Ejemplo: si el grupo de tratamiento tuvo 25 muertes menos que el grupo de control, la falta de datos de 15 pacientes es significativa. Si el grupo que recibe el tratamiento tuvo 200 muertes menos que el grupo de control es muy poco probable que la falta de datos de cinco pacientes sea relevante.

El segundo truco es no mostrar un plan de análisis, o alternativamente, mostrar un análisis que no fue planeado. En cada ensayo clínico, las reglas que rigen el análisis de los datos se describen con anticipación en un protocolo y en un plan estadístico formal. Estos documentos proporcionan evidencia de que los investigadores planean examinar una variable de impacto muy específica, que se define de una manera muy específica y se analiza de una manera muy específica en una secuencia muy

específica. Estas reglas se definen antes de que alguien tenga la oportunidad de ver los datos.

¿Cómo sabe si los investigadores siguieron las reglas preespecificadas? Necesita leer el protocolo y el plan de análisis estadístico. Y si puede, debe consultar las fechas en que estos documentos se presentaron con antelación a las agencias reguladoras.

Estos documentos pueden revelar que los investigadores definieron cuatro medidas de impacto de una manera muy específica, y que intentaron analizarlos en la secuencia: A, D, C, B.

Entonces, ¿se preocuparía si los investigadores solo presentaran los resultados de A y C? ¿se preocuparía si cambiaran la definición de A post-facto? ¿se preocuparía si analizaran C de una manera que no fue planeada? ¿y se preocuparía si el presentador le dijera que centrara tu atención en una nueva medida de impacto, llamémosla E, que nunca se planificó de antemano?

Debe preocuparse en cualquiera de esas circunstancias.

¿Cómo puede saber si los investigadores siguieron fielmente su plan? Algunas revistas de primer nivel requieren que los investigadores proporcionen archivos de su protocolo y un plan de análisis estadístico en el momento de la revisión inicial por pares, y se publican como suplementos en línea al publicar el documento que informa los resultados principales del estudio. Lamentablemente, la mayoría de las revistas no tienen este requisito. E incluso cuando se publican estos documentos, la mayoría de los lectores no se molestan en mirarlos.

Hay cuatro cosas importantes que recordar acerca de estos documentos.

- Los investigadores saben que estos documentos serán estudiados de cerca. Por lo tanto, algunos podrían sentirse tentados a especificar un análisis inadecuado de antemano. Especificar algo estúpido en el plan estadístico no lo convierte en válido.
- Los investigadores deben resumir la esencia de estos documentos en una diapositiva que se muestra al hacer su presentación en una reunión científica. Es una de las diapositivas más importantes, pero también es la que la mayoría de las personas de la audiencia ignorarán. Y con demasiada frecuencia, no se presenta.
- Si el medicamento o dispositivo es aprobado, la FDA debe poner sus análisis a disposición del público. Por lo tanto, es posible comparar los análisis de una publicación con los análisis realizados por la FDA. Para todos los análisis preespecificados, estos deben ser muy similares entre sí. Los análisis de la FDA son particularmente fáciles de acceder si el medicamento o dispositivo ha sido considerado por un comité asesor público, ya que se publican simultáneamente en el sitio web de la FDA.
- El plan estadístico se centra únicamente en los análisis que son relevantes para demostrar la eficacia de la intervención para una indicación específica. Muchos artículos secundarios de un ensayo

clínico describen análisis destinados a conocer otros efectos de la intervención o la enfermedad en sí. Estos análisis no forman parte del proceso de aprobación reglamentaria, y sus conclusiones siempre deben considerarse en el contexto de la totalidad de la evidencia en la literatura médica. Algunos son generadores de hipótesis; algunos confirman observaciones similares en otros ensayos.

Así que, en resumen, aquí hay dos reglas simples.

Primero, ¿faltan datos y la proporción de datos que faltan es significativa?

Segundo, ¿los autores especificaron un plan de análisis válido por adelantado y lo siguieron?

Si estas dos reglas simples no se siguen, debería cuestionarlo y preocuparse. ¿El presentador quiere que me centre en A, cuando debería mirar B? Si los presentadores quieren desviar a la audiencia, es algo muy simple de hacer, especialmente en una presentación que dura entre 10 y 15 minutos.

Para ser claros, estos no son los únicos dos trucos que las personas pueden usar para manipular los datos de un ensayo clínico. Pero cubren mucho terreno.

Este es el concepto más importante de todos. Es posible que los investigadores que apuntan en la dirección equivocada no estén conscientemente intentando engañar a la gente. Sorprendentemente, a menudo son los que están siendo engañados. Con demasiada frecuencia, los investigadores son susceptibles al autoengaño, especialmente si no conocen las reglas de un análisis adecuado y están dispuestos a encontrar una manera de demostrar que la intervención funciona (incluso cuando no es así).

Apuntar en la dirección equivocada es esencial para el éxito de los magos. Cuando se hace con perfección, es una delicia. El público realmente disfruta de ser engañado.

Pero, cuando escuchamos los resultados principales de un ensayo o leemos la publicación de los resultados en una revista, no estamos interesados en el entretenimiento o en las ilusiones. Estamos interesados en datos y análisis imparciales. Esto es lo que hace que la ciencia sea diferente a la magia.

La FDA detiene parcialmente los ensayos clínicos del medicamento contra el cáncer de AbbVie (*FDA puts partial hold on clinical trials of AbbVie's cancer drug*)

Reuters, 19 de marzo de 2019

<https://www.reuters.com/article/us-abbvie-fda/fda-puts-partial-hold-on-clinical-trials-of-abbvies-cancer-drug-idUSKCN1R01LX?feedType=RSS&feedName=healthNews>

Traducido por Salud y Fármacos

AbbVie Inc dijo el martes que la FDA suspendió parcialmente todos los ensayos clínicos de su medicamento para el mieloma múltiple Venclexta, porque una revisión de datos de un estudio de etapa avanzada encontró una mayor proporción de muertes en el brazo de Venclexta.

La revisión de los datos del ensayo mostró un mayor número de muertes entre los pacientes que tomaron Venclexta, en comparación con los que recibieron un placebo junto con otro tratamiento.

Sin embargo, la suspensión clínica no afecta a ninguna de las indicaciones aprobadas para Venclexta, y se limita a los ensayos clínicos en curso en pacientes con mieloma múltiple, dijo AbbVie.

Los pacientes que actualmente están inscritos en estudios y que reciben la terapia pueden continuar con el tratamiento, pero no se debe inscribir a nuevos pacientes en los ensayos que testen Venclexta para el mieloma múltiple hasta que se complete un análisis adicional de los datos, dijo el fabricante de medicamentos.

El medicamento ya está aprobado para tratar otros tipos de cáncer, como la leucemia linfocítica crónica y la leucemia mieloide aguda. Venclexta aportó US\$344 millones en ingresos para AbbVie en 2018.

En EE UU, AbbVie y Roche comercializan conjuntamente a Venclexta, mientras que AbbVie la vende en otros mercados.

EE UU. Un juicio alega que NIH, FDA ha permitido a los patrocinadores de ensayos clínicos que incumplan la ley (*Lawsuit alleges NIH, FDA let clinical trial sponsors off the hook*)

Lev Facher

Statnews, 11 de diciembre de 2018

<https://www.statnews.com/2018/12/11/lawsuit-alleges-nih-fda-let-clinical-trial-sponsors-off-the-hook/> (con suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

Un ex alto funcionario de la FDA y un periodista científico han demandado a la agencia y a los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), afirmando que han permitido que los patrocinadores de ensayos clínicos dejaran de reportar datos científicos importantes durante casi una década.

Según una ley aprobada en 2007, los investigadores que llevan a cabo ensayos clínicos deben informar sus resultados al gobierno federal. Pero los NIH y la FDA solo finalizaron la regulación para garantizar su cumplimiento en 2016.

La nueva demanda sostiene que esta regulación es inconsistente con la ley.

Los demandantes son Peter Lurie, ex subcomisionado de la FDA que trabajó en temas de transparencia, y Charles Seife, profesor de periodismo de la Universidad de Nueva York que ha escrito para Science y otros medios.

Seife en un correo electrónico a STAT dijo el lunes: "A pesar de que la ley ha estado vigente desde 2007, no se responsabiliza a nadie de que falte cierta información previa a 2017, lo que significa que los resultados de los ensayos clínicos que de acuerdo a la ley deberían haberse hecho públicos durante esta década nunca serán conocidos. Y eso no es solo un error, es una violación de la letra, no solo del espíritu de la ley".

Christopher Morten, un abogado supervisor del Centro para la Libertad de los Medios de Comunicación de la Facultad de Derecho de la Universidad de Yale, está liderando el equipo que representa a Lurie y Seife. La semana pasada se presentó la demanda en el Tribunal de Distrito de EE UU en Nueva York.

Seife dijo que confiaba en que "la ley está de nuestro lado". Si la demanda tiene éxito, el tribunal anularía el reglamento, declararía que las agencias están incumpliendo la ley federal y les obligaría a publicar avisos de incumplimiento cuando las instituciones que llevan a cabo la investigación no hacen accesibles sus datos de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov.

Los NIH y la FDA "promulgaron un reglamento que contraviene los mandatos legales claros de divulgación", dice la demanda.

Una investigación de STAT en 2015 reveló inconsistencias generalizadas en la forma en que las principales universidades que hacen ensayos clínicos dan a conocer los resultados de los ensayos. Los NIH dijeron que el próximo reglamento les daría "una base más firme para tomar medidas" contra las instituciones que no dan a conocer los resultados.

Hasta 2015, los NIH y la FDA no habían castigado a ningún investigador ni emitido ningún aviso por violaciones, a pesar de que había numerosos investigadores e instituciones que no

cumplían con los requisitos. Sin embargo, a menudo es difícil saber si una entidad en particular está en violación por dos razones: los resultados de los estudios de compuestos para indicaciones que aún no han sido aprobadas por la FDA están exentos, y existe un retraso entre la presentación y la aceptación de los datos.

Requerir informes para los ensayos que no cumplen con los requisitos, dijeron Seife y Lurie, contribuiría en gran medida a corregir la brecha de datos.

Al citar una política que les impide comentar sobre los litigios pendientes, un portavoz de la FDA y un portavoz del Departamento de Salud y Servicios Humanos, que también ha sido acusado, se negaron a comentar. Un portavoz de los NIH no respondió a la pregunta de STAT.

Seife dijo que su periodismo depende del acceso a una amplia gama de datos, pero el reglamento de 2016 "ha borrado por completo la información" que salió en los ensayos clínicos que se realizaron en la última década.

"Esto significa que si partimos de cero en 2017, en lugar de 2007 como lo exige la ley", dijo, "hay una gran pérdida de conocimiento, se ha perdido la posibilidad de responder a muchas preguntas científicas interesantes."

Comités de Ética en Investigación

Los comités de ética en investigación y la protección de los participantes

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2018

Se podría pensar que los programas para proteger a los sujetos humanos que participan en investigación (HRPPs) y los comités de ética en investigación (CEIs) contribuyen a proteger a los sujetos, pero no son perfectos y hay evidencia de que con frecuencia no logran hacerlo, y son ineficaces e ineficientes. Varios autores han documentado que los CEIs permiten que se hagan investigaciones injustas, aprueban formas de consentimiento informado que no se entienden y a veces todavía las complican más. No siempre hacen un buen análisis riesgo-beneficio y cuando lo hacen no tienen en cuenta las preferencias de los participantes, y son reuentes a monitorear la implementación de los proyectos de investigación; se limitan a revisar documentos.

Así empieza el artículo de Lynch et al [1] que se publicó a finales de 2018. Además, el artículo reconoce que, a pesar de que muchos autores han propuesto formas de mejorar la protección de los sujetos evaluando el desempeño de los CEIs, no por su estructura ni por los procesos que hayan delineado, sino por su efectividad, hasta el momento se ha avanzado muy poco en esa línea, y manifiestan su escepticismo de que el acercamiento propuesto por Tsan (2018) [2] pueda tener éxito, principalmente porque se basa en procesos y no tanto en su eficacia. Según Tsan, lo importante es que el CEI cumpla con una serie de procesos, independientemente de si al hacerlo logra proteger a los sujetos de riesgos que podrían haber controlado.

Para Lynch et al [1], lo importante es determinar si el HRPP y los CEI logran sus objetivos. Reconocen que ciertas estructuras y procesos pueden contribuir a mejorar la eficacia, pero no la garantizan, y pueden llegar a ser contraproducentes. En ausencia de condiciones mínimas de estructura y organización es poco probable que los CEIs puedan cumplir su misión, pero lo que verdaderamente hay que evaluar son los resultados de sus actividades. Además de la eficacia, otra dimensión importante es cómo los CEIs logran sus objetivos, es decir sus niveles de eficiencia, justicia, y si logran evitar complicaciones innecesarias.

Cumplir con las regulaciones también es importante, pero no basta para lograr que los CEIs cumplan adecuadamente su misión. Hay acuerdo en que los CEIs y sus regulaciones existen para: (1) proteger los derechos y el bienestar de los participantes en investigación; (2) promover la justicia al hacer investigación; (3) promover una cultura en que los investigadores y sus instituciones se preocupan por respetar los estándares éticos en la investigación; (4) mantener y promover la confianza del público en la investigación, y (5) promover investigación con valor social, que respete los estándares éticos y sea válida. Esto es lo que los CEIs deben lograr, y por lo que deben ser evaluados. El artículo [1] incluye una tabla que especifica las tareas que cada documento internacional de ética en investigación asigna a los CEIs.

Analizar la capacidad de los CEIs para proteger a los sujetos de investigación podría aportar ideas para promover cambios necesarios en el sistema HRPP. Cuando se logre que los CEIs protejan verdaderamente a los sujetos de investigación, se podrá

hacer otro tipo de cuestionamientos como, por ejemplo, cuáles son los procesos y estructuras que facilitan que los CEIs protejan adecuadamente a los sujetos.

En mayo 2018, Lynch et al lanzaron el Consorcio para Avanzar en el Monitoreo Ético de la Investigación (Consortium to Advance Effective Research Ethics Oversight o AEREO (ver la página www.med.upenn.edu/aereo). La misión de AEREO es definir y especificar métodos para medir los resultados del monitoreo ético, y evaluar de forma empírica si se consigue, y probar nuevos acercamientos para lograrlo. El objetivo final es mejorar la eficacia de los CEIs y de los HRPPs.

Los autores reconocen que para tener éxito hay que trabajar en red e invitan a otras organizaciones a unirse al esfuerzo.

Referencias

1. Lynch, H. F., Nicholls, S., Meyer, M. N., & Taylor, H. A. (2018). Of Parachutes and Participant Protection: Moving Beyond Quality to Advance Effective Research Ethics Oversight. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. <https://doi.org/10.1177/1556264618812625>
2. Tsan MF (2018) Measuring the quality and performance of institutional review boards. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 2018 (Mayo) doi 1556264618804686

EE UU. La centralización de la revisión ética de los protocolos ¿acorta el proceso de revisión?

Salud y Fármacos, 13 de abril de 2018

La nueva política de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH), que se hizo efectiva el 25 de enero de 2018, exige que todos centros de investigación domésticos que participen en un estudio financiado por el NIH utilicen el mismo CEI referencia (CEI-R) para asegurar que los sujetos que participan en la investigación están bien protegidos. El objetivo de esta iniciativa es evitar la duplicación de esfuerzos y acelerar el proceso de aprobación, y lograr que los estudios se inicien y concluyan más rápidamente.

Según Lidz y colaboradores [1], parecería que esta política no está logrando los resultados esperados. Lidz et al realizaron entrevistas semi-estructuradas con 103 miembros de 20 CEIs, tanto de referencia (CEI-R) como locales (CEI-L), de tipo comercial (n=6), federal (n=4) y universitario (n=10). Los entrevistados dijeron que los acuerdos entre los CEI-R y los CEI-L, que son los que se utilizan para que los CEI-L deleguen en los CEI-R la revisión ética, atrasaban mucho el proceso de revisión y hacían que esta centralización no acertara el tiempo de revisión.

Una buena parte del problema es que: (1) los acuerdos entre los CEI-R y los CEI-L son diferentes para cada proyecto, incluso cuando se trata de investigaciones parecidas, y (2) los procesos internos de los CEI-L no siempre son los mismos. Por ejemplo, hay diferencias en como los CEIs manejan algunos aspectos regulatorios que están integrados en la revisión ética, como por ejemplo los conflictos de interés, la privacidad de los datos de los sujetos, el financiamiento, las coberturas de seguros, los temas de seguridad etc. Estos temas son importantes porque en EE UU el CEI-L es responsable legal de las decisiones que tome el CEI-R, lo que obliga a que el departamento legal de cada una de las

instituciones que participa en el estudio se involucre en el proceso.

Una de las soluciones propuestas es elaborar planillas estandarizadas para facilitar la redacción de estos acuerdos, pero eso se dificulta cuando hay diferencias en el protocolo que se va a ejecutar en cada institución. Algunos de los entrevistados piensan que, con el tiempo, las instituciones irán aprendiendo y los procesos se irán acelerando; pero hay otros que abogan por que el NIH ofrezca directrices más claras para que estos acuerdos puedan incorporar los otros aspectos regulatorios que las diferentes instituciones integran en la revisión ética.

Los autores concluyen que hay que estandarizar más los acuerdos para que la centralización redunde en una aceleración de los procesos de revisión; y lamentan no haber podido comparar las diferencias por tipo de CEI porque la tasa de respuesta de los CEI comerciales fue muy baja (23,3%) comparado con 68,4% para los federales y universitarios.

Referencia

1. Charles W. Lidz, Ekaterina Pivovarova, Paul Appelbaum, Deborah F. Stiles, Alexandra Murray & Robert L. Klitzman (2018) Reliance agreements and single IRB review of multisite research: Concerns of IRB members and staff, *AJOB Empirical Bioethics*, 9:3, 164-172, DOI: 10.1080/23294515.2018.1510437

Caracterización de un grupo de comités de ética en Investigación en Colombia

Suárez-Obando F, Reynales H, Urina M, Camacho J, Viteri M. *Pers. bioét.* 2018; 22(2): 303-318. DOI: 10.5294/pebi.2018.22.2.8

<http://personaybioetica.unisabana.edu.co/index.php/personaybioetica/article/view/8599/pdf>

En las últimas décadas, los ensayos clínicos controlados patrocinados por la industria farmacéutica han aumentado de manera considerable, lo cual ha llevado a que sea necesario un mayor control y acompañamiento por parte de las entidades reguladoras, y de los comités de ética, para garantizar el adecuado cumplimiento de las normas éticas establecidas y de las buenas prácticas clínicas en general. En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), la entidad reguladora en el país, reglamenta y vigila el funcionamiento de la investigación clínica con medicamentos. En el 2008, esta entidad emitió la Resolución 2378, normatividad bajo la cual se establecen y regulan los diferentes actores de la investigación en Colombia, incluidos los comités de ética. Después de varios años de vigencia de esta norma, es necesario conocer si los comités de ética en investigación en Colombia funcionan de acuerdo con esta normativa, y determinar el estado de la implementación de lo solicitado en la regulación. Con este objetivo se diseñó una encuesta para ser respondida en forma voluntaria y se obtuvo respuesta de 25 de los 69 comités certificados en Colombia. El análisis fue posible en 22 de ellos cuya información estaba completa. En comparación con estudios anteriores, se observaron cambios favorables en el desarrollo y la organización de acuerdo con la norma actual propuesta.

puede leer el resto del artículo en el enlace que aparece en el encabezado.

China crea un Comité Nacional de Ética Médica para monitorear los ensayos clínicos de alto riesgo (*China creating national medical ethics committee to oversee high-risk clinical trials*)

Jane Qiu

Statnews, 5 de marzo de 2019

<https://www.statnews.com/2019/03/05/china-creating-national-medical-ethics-committee/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las autoridades chinas, tras el ampliamente condenado experimento con "bebés CRISPR", están planificando una reorganización regulatoria, y en el centro de la estrategia figura el establecimiento de nuevo y poderoso comité nacional de ética médica que aprobará todos los ensayos clínicos que involucren tecnologías biomédicas de alto riesgo.

El comité de ética a menudo regulará tecnologías que son nuevas y se consideran riesgosas, ya sea por razones de seguridad o morales. Incluirán no solo la edición de genes, sino también la clonación, la terapia celular, el xenotrasplante, el reemplazo mitocondrial y la nanotecnología.

El comité nacional de ética, que tendrá 30 miembros aprobados personalmente por el presidente Xi Jinping, reportará al Consejo de Estado, al gabinete de China, y tendrá jurisdicción reguladora sobre casi una docena de agencias de nivel ministerial que financian o regulan investigaciones y procedimientos médicos. Las agencias incluyen la comisión de salud, el ministerio de ciencia, el ministerio de educación, la Administración de Alimentos y Medicamentos de China, la Fundación Nacional de Ciencias Naturales, la Academia China de Ciencias Médicas, la Academia China de Ciencias y la Academia China de Ingeniería, dijo un investigador involucrado en la iniciativa a STAT.

La investigación clínica en hospitales militares también estará sujeta a la nueva supervisión regulatoria, dijo el investigador, un alejamiento importante de la independencia que generalmente se otorga a las instituciones militares en China. Hasta ahora, los hospitales militares, que están bajo la supervisión del Departamento de Logística General del Ejército Popular de Liberación, nunca han estado sujetos a las normas establecidas por otros ministerios.

Traerlos a bordo es un importante avance para asegurar que no hay lagunas reglamentarias, dijo la Dra. Ma Yonghui, bioéeticista en la Universidad de Xiamen.

La semana pasada, la comisión de salud de China hizo público un borrador de reglamento para supervisar la investigación clínica y el uso de las nuevas tecnologías biomédicas, pero no mencionó el nuevo comité de ética y su autoridad expansiva. Si bien el comité adoptará las regulaciones existentes emitidas por la comisión de salud y otras agencias gubernamentales, también se están redactando directrices más centralizadas que se aplicarán a todos los ministerios relevantes, dijo el investigador involucrado en el plan.

La supervisión centralizada de las tecnologías médicas de alto riesgo apunta a abordar la débil gobernanza ética que hay en China, a la que muchos culpan por fomentar la investigación de He Jiankui, el científico chino que anunció en noviembre pasado

que había ayudado a crear gemelos modificados genéticamente utilizando la tecnología CRISPR para editar los genes de los embriones.

"El asunto He no es un incidente aislado", dijo Ma. Durante décadas, el país ha estado plagado con sucesivas oleadas de investigaciones médicas problemáticas, incluyendo intervenciones que están de moda como el trasplante de células madre, la edición de genes en adultos y la inmunoterapia contra el cáncer. Por lo general, lo único que se requiere para realizar estos procedimientos experimentales es la aprobación de un comité de ética del hospital. Con la excepción de la investigación con células madre, en cuyo caso se deben presentar al ministerio de salud pruebas que justifiquen el ensayo clínico, pero ni siquiera hay que gestionar la aprobación de una autoridad provincial de salud.

"Los hospitales individuales y las comisiones de salud provinciales simplemente no tienen la experiencia científica y ética para hacer una buena evaluación de esta ciencia de avanzada", dijo Ma.

Muchos se alegran de la iniciativa. "Es un desarrollo alentador para garantizar la consistencia y uniformidad en todo el país", dijo David Archard, presidente del Consejo Nuffield de Bioética de la Universidad de Estados Unidos en Londres. "Es increíblemente ambicioso", dado lo grande que es China y la amplia gama de tecnologías que cubrirá la categoría de alto riesgo.

Algunos investigadores, sin embargo, se preguntan hasta dónde pueden llegar las regulaciones. "Sin duda, es un paso en la dirección correcta", dijo Joy Zhang, socióloga de la Universidad de Kent. Pero otros factores, como la prensa libre y la participación del público en la ciencia, que están ausentes en China, son absolutamente esenciales para mejorar significativamente el estado de derecho en la investigación médica, dijo.

El comité nacional de ética reunirá a los subcomités de tecnologías específicas, incluirá a gente con experiencia de las universidades, centros de investigación y agencias gubernamentales. También hará un estudio de lo que está sucediendo en este campo (horizon scanning) para identificar tecnologías emergentes y hacer recomendaciones sobre qué se debe permitir y qué nuevas leyes y regulaciones se requieren, dijo la fuente involucrada en la iniciativa.

Según el proyecto de reglamento de la comisión de salud, solo los hospitales de primer nivel con instalaciones adecuadas, capacidad para hacer investigación y personal capacitado estarán certificados para realizar ensayos clínicos que involucren tecnologías de alto riesgo.

Archard observó que esto es similar a cómo la Autoridad Británica de Fertilización Humana y Embriología regula la terapia de reemplazo mitocondrial, una tecnología para prevenir que se hereden mutaciones en el ADN mitocondrial. "Esa es una forma de asegurar que se está controlando y regulando el sector, limitando la cantidad de lugares que pueden hacer un tipo particular de trabajo", dijo. Esa es una importante táctica de

control de calidad y "limita la cantidad de tipos de investigación que deben considerar".

R. Alta Charo, un especialista en bioética en la Universidad de Wisconsin, Madison dijo que también puede ser ventajoso tener un organismo regulador centralizado que maneje la etapa inicial de una tecnología, dijo. "Ha habido historias de éxito", dijo. En EE UU, por ejemplo, el Comité Asesor de ADN Recombinante, que hace recomendaciones al director de los Institutos Nacionales de la Salud, ha sido fundamental para guiar el desarrollo cuidadoso de las tecnologías genéticas, dijo.

Las regulaciones chinas propuestas por la comisión de salud también incluyen disposiciones para tecnologías que se consideran de riesgo medio o bajo. En tales casos, el comité de ética hospitalario evaluaría las propuestas de investigación. Si se aprueba un proyecto, el investigador principal, que debe ser un médico con licencia y antecedentes y credibilidad en la investigación, deberá solicitar la aprobación adicional de un comité de ética médica de la comisión de salud provincial.

"Las regulaciones nuevas son mucho más estrictas que el sistema existente", en el cual los hospitales individuales pueden aprobar lo que quieran sin tener que rendir cuentas, dijo Zhu Jingde, investigador en cáncer en la Universidad de Ciencia y Tecnología del Hospital de Cáncer Anhui de China en Hefei. Tener múltiples medidas de seguridad debería ayudar mucho a detener el uso rampante de biotecnologías no probadas, dijo.

"Que la reorganización regulatoria tenga un impacto real va a depender de si las regulaciones pueden implementarse de manera efectiva", dijo Ma, de la Universidad de Xiamen. Una mejora significativa en el borrador de las regulaciones señaló, es que las sanciones por infracciones éticas son mucho más severas que antes, desde advertencias verbales hasta multas, la prohibición de realizar investigaciones clínicas, la pérdida de una licencia médica, la pérdida del trabajo, y el encarcelamiento.

Lo que falta, dijeron tanto Archard como Charo, es un organismo de inspección que trabaje en coordinación con el comité nacional de ética. Tanto en EE UU como en el Reino Unido, las inspecciones, a menudo en forma de visitas sorpresa, son un aspecto crítico de la supervisión regulatoria. "Ha resultado ser increíblemente importante porque los informes que se entregan [a las agencias federales] a menudo no son del todo correctos o no están completos del todo", dijo Charo. "Para Beijing es muy importante saber qué está pasando a nivel local".

El incidente de los "bebés CRISPR" ¿pasará a la historia como el Tuskegee en China, un escándalo de ética médica tan enorme que provoca cambios importantes en la supervisión de la investigación médica? Los expertos en ética no están tan seguros de que tenga ese impacto.

"Los escándalos médicos ocurren en muchas partes del mundo", dijo Jing-bao Nie, un especialista en bioética de la Universidad de Otago en Nueva Zelanda. "La mayoría de ellos no influyen en el desarrollo institucional".

Una excepción fue el infame experimento de la sífilis de Tuskegee entre 1932 y 1972, en el que investigadores financiados por el gobierno estudiaron la progresión de la enfermedad en cientos de hombres afroamericanos sin decirles que habían contraído la enfermedad ni ofrecerles tratamiento, incluso mucho después de que se supiera que la penicilina era un medicamento eficaz en la década de 1940. La indignación pública sobre el experimento fue fundamental para mejorar significativamente la gobernanza y la supervisión ética en EE UU.

En junio de 1987, Nueva Zelanda tuvo su propio momento Tuskegee cuando hubo una investigación pública a raíz de una noticia periodística sobre un escándalo en que un destacado médico de Nueva Zelanda dirigió un proyecto para estudiar la historia natural del cáncer cervical, sin ofrecer a los participantes la atención ni el tratamiento adecuado. "Todo el país se movilizó durante más de un año", dijo Nie. Los medios de comunicación participaron activamente y hubo muchos debates públicos sobre lo que era necesario cambiar.

"A diferencia de China, el caso de Nueva Zelanda se centró más en los fracasos institucionales que en culpar a los individuos", dijo Nie. Ocasionó reformas sustanciales y, lo que es igual de importante, a cambios profundos en las actitudes de la gente hacia la ética médica, lo que ha evitado otros abusos.

Lo que sucedió en China en los últimos tres meses contrasta con la apertura y la transparencia que marcó el caso de Nueva Zelanda. La investigación oficial china se está llevando a cabo en secreto. "Bebés CRISPR" y "He Jiankui" se convirtieron en palabras censuradas pocos días después de la noticia de noviembre pasado. El tema es uno de los más censurados en las redes sociales chinas, según un artículo publicado el mes pasado en el sitio web de noticias Global Voices.

Muchas personas en China, a las que se acercó STAT, están profundamente incómodas con la situación. "Los medios de comunicación tienen un papel importante en informar al público sobre la ciencia y la responsabilidad de la gobernanza", dijo un periodista chino. "Ahora no podemos publicar nada relacionado con CRISPR, ni siquiera un artículo sobre la diferencia entre la edición somática y la línea germinal". Un investigador chino dijo que algunas instituciones académicas no permiten charlas ni conferencias sobre CRISPR. Ambos pidieron el anonimato por miedo a la repercusión política.

Para Zhang, de la Universidad de Kent, "es extremadamente peligroso impedir que se hable de un tema tan complejo y emotivo. Esto solo puede engendrar miedo y desconfianza".

Una actitud común entre los científicos chinos es "primero hacerlo y hablar después", dijo. "He Jiankui es precisamente un producto de esa cultura", dijo Zhang, quién está presionando al gobierno chino para que las actividades de divulgación formen parte de los requisitos de la subvención. "La falta de participación pública puede convertirse en uno de los obstáculos más grandes de la ciencia china", dijo. "Es hora de que China enfrente el problema".

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

ICH. Tomando control de los límites de tolerancia en la calidad de los ensayos clínicos (*Taking control of quality tolerance limits in clinical trials*)

Steve Whittaker, The Avoca Group
Clinical Leader, 8 de enero de 2019

<https://www.clinicalleader.com/doc/taking-control-of-quality-tolerance-limits-in-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

Las regulaciones de El Consejo

Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) E6 (R2) han generado un gran revuelo en la industria por los nuevos requisitos sobre los límites de tolerancia de la calidad (QTL) de los ensayos clínicos según las buenas prácticas clínicas (BPC). Históricamente, se han requerido QTLs para las actividades de buenas prácticas de fabricación (GMP), y se han establecido límites que si se alcanzan detonan la adopción de medidas importantes para garantizar que el producto fabricado alcanza los estándares de calidad y facilidad de uso.

Ahora que los reguladores utilizan la misma terminología para las BPC de los ensayos clínicos, ¿qué se espera realmente? ICH E6 (R2) describe en la Sección 5.0.4: “El Patrocinador debe decidir qué riesgos reducir y / o cuáles aceptar. La estrategia utilizada para reducir el riesgo a un nivel aceptable debe ser proporcional a la importancia del riesgo ... Se deben establecer los límites de tolerancia de calidad, teniendo en cuenta las características médicas y estadísticas de las variables, así como el diseño estadístico del ensayo, para identificar problemas sistemáticos que puedan afectar la seguridad del sujeto o la confiabilidad de los resultados de los ensayos. La detección de desviaciones de los límites de tolerancia de calidad predefinidos debe desencadenar una evaluación para determinar si hay que tomar medidas”. Además, la Sección 5.0.7 de ICH E6 (R2) establece que el patrocinador debe resumir en el informe del estudio clínico (CSR) las desviaciones importantes de los QTL predefinidos y las medidas correctivas adoptadas.

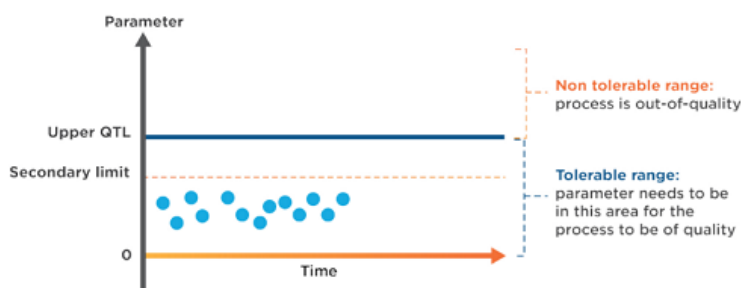
Antes de poder aplicar efectivamente los QTL a los ensayos clínicos, es importante comprender sus características únicas en relación con la terminología histórica estándar de la industria, como, por ejemplo, las métricas de los ensayos clínicos, los indicadores clave (por ejemplo, los indicadores clave de rendimiento, los indicadores clave de calidad, los indicadores clave de riesgo), parámetros, objetivos y umbrales.

Las métricas son mediciones de datos que pueden aplicarse a numerosas categorías, incluyendo los plazos operativos, la calidad del producto, los costos, los parámetros científicos o médicos definidos en los protocolos y muchos otros factores. Los indicadores clave son los indicadores que se consideran importantes en la implementación y el control de un estudio o programa, y pueden estar relacionados con el rendimiento, la calidad o los riesgos. Los umbrales u objetivos clave de los indicadores están diseñados para que sean relativamente sensibles y puedan detectar posibles riesgos o problemas susceptibles de mitigarse o minimizarse. Si se alcanza el umbral del indicador de riesgo, se tiene que adoptar una conducta apropiada.

Para fines de este artículo, los QTL se refieren a los requisitos descritos en ICH E6 (R2) y no a definiciones más amplias. La guía establece claramente que los QTL se utilizan "para identificar problemas sistemáticos que pueden afectar la seguridad o la confiabilidad de los resultados de los ensayos". Un QTL es un nivel, punto o valor asociado con un parámetro que cuando se alcanza debe desencadenar una evaluación para determinar si hay un problema, especialmente si la seguridad del sujeto o la integridad de los datos están en riesgo.

Es importante tener en cuenta que los QTL no son parámetros; más bien, son los límites para un parámetro que si en algún momento supera esos límites aceptados puede comprometer la seguridad de los sujetos o la confiabilidad de los resultados de los ensayos. Por lo tanto, dado que ICH E6 (R2) requiere que los QTL se establezcan antes de implementar un protocolo, para que puedan ser monitoreados durante la realización del ensayo, es fundamental definir los parámetros y sus unidades de medida, así como justificar la selección de los parámetros y los límites elegidos [1]. Aunque no se incluyan la totalidad de parámetros para los que se pueda justificar el establecimiento de QTL, los parámetros elegidos categóricamente incluyen frecuentemente aquellos relacionados con la eficacia del protocolo y las medidas de seguridad (medidas de impacto primarias y posiblemente secundarias), así como los criterios de inclusión / exclusión para la retención de pacientes, ya que pueden afectar significativamente la seguridad del paciente o la fiabilidad de los resultados.

Los límites de tolerancia pueden ser de un solo lado, como se muestra en la Figura 1.1, o se pueden establecer límites de tolerancia simétricos a ambos lados o asimétricos de dos lados. Si bien es menos probable, también es posible establecer un QTL de tolerancia cero.



Se pueden establecer límites secundarios para indicar que la métrica del parámetro se aproxima al QTL. Estos límites secundarios son umbrales elegidos intencionalmente para que el equipo responsable del estudio pueda implementar estrategias y diseñar acciones para mitigar el problema y reducir la probabilidad de que se alcance el QTL. Estos límites secundarios también brindan oportunidades para escalar e informar a las partes interesadas de que importantes parámetros de seguridad de los sujetos o de la integridad de los datos están en riesgo.

Si bien estos conceptos y definiciones pueden ser lógicas y en teoría parecen un tanto sencillas, muchas organizaciones y grupos de investigación generan bastante ansiosos al poner los

QTL en práctica. Una de las principales razones tiene que ver con las implicancias de alcanzar el límite de tolerancia durante la realización del ensayo, porque les obliga a tomar acciones formales que pueden incluir la suspensión o cierre del estudio, la retirada de pacientes del tratamiento o incluso determinar que los resultados del estudio no son viables. Durante el diseño del protocolo, el conocimiento científico o médico sobre los riesgos del tratamiento puede no ser del todo conocido. Por lo tanto, puede ser bastante difícil establecer límites confiables que representen la verdadera preocupación por la seguridad del sujeto o el impacto real en la interpretabilidad de los datos.

Esto lleva a cuestionar cuáles son las razones apropiadas para modificar los QTL durante la realización de un ensayo, una vez se ha iniciado el estudio. ¿Es aceptable? Si bien no es ideal, y preferiblemente no se debe hacer con frecuencia, hay razones válidas para ajustar los QTL y/o los parámetros. La información científica o médica limitada sobre un agente terapéutico en desarrollo o una comprensión incompleta del mecanismo de acción puede hacer que las suposiciones iniciales sean incorrectas. En algunos casos, cuando se inicia el ensayo, el número de sujetos requeridos es incierto (como los ensayos para evaluar la dosis máxima tolerada), por lo que los requisitos de retención del sujeto pueden ser desconocidos. La información científica que se recaba durante la implementación de un ensayo clínico ya sea a través de otros estudios clínicos o no clínicos en curso realizados por el patrocinador, por otras empresas o por la academia, puede justificar un cambio en los QTL y, en circunstancias excepcionales, en el parámetro. En algunos casos, cuando existe incertidumbre al determinar los QTL para un parámetro, puede ser apropiado contratar a alguien independiente (por ejemplo, la junta de monitoreo de seguridad de datos (DSMB) para determinar si sería apropiado hacer un ajuste válido.

Las modificaciones válidas a cualquier parámetro asociado con una QTL, o de la propia QTL, durante un ensayo deben justificarse con decisiones documentadas e informarse adecuadamente. Se recomienda que esto se haga a través de procesos y eventos de control de cambios formales dentro del sistema de gestión de la calidad (SGC) de una organización.

En resumen:

- Los QTL se establecen durante la planificación del ensayo.
- Los QTL detectan si ocurren problemas sistemáticos que pueden afectar la seguridad del sujeto o la confiabilidad de los resultados.
- Cuando se excede un QTL, se activa una evaluación de la desviación.
- Las desviaciones importantes y los parámetros asociados y los QTL se informan en el CSR, junto con las medidas correctivas adoptadas.
- Si se consideran los ajustes a los QTL durante la realización de un ensayo, debe reconocerse que son la excepción y deben estar justificados, documentados e informados.

Referencias:

1. Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting, TransCelerate BioPharma, Inc.
<http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/09/Risk-Based-Quality-Management.pdf>

Ensayos clínicos independientes para testar medicamentos: una reforma que no avanza

Salud y Fármacos, 15 de abril de 2019

El ánimo de lucro de los productores de medicamentos impide que puedan evaluar los riesgos y beneficios de los medicamentos de forma imparcial. El sesgo de sus evaluaciones corrompe el conocimiento público sobre los medicamentos y resulta en la comercialización de medicamentos inseguros y/o infectivos, e impide que la prescripción médica sea adecuada. Miembros del gobierno de EE UU han intentado repetidamente mitigar estos conflictos de interés a través de la FDA. Sin embargo, los conflictos de interés persisten porque las empresas que quieren comercializar un medicamento nuevo diseñan y controlan los ensayos clínicos que la FDA utiliza para decidir si autoriza o no un medicamento. Hay mucha evidencia de que las compañías pueden diseñar los ensayos clínicos de forma que las conclusiones sean favorables a sus productos.

Mark Rodwin [1] analiza una propuesta de reforma que evita el sesgo en los ensayos clínicos, y compara sus ventajas e inconvenientes con otras reformas. La propuesta eliminaría por completo la influencia de las compañías farmacéuticas en el diseño y la implementación.

Rodwin resume en su artículo todas las reformas que entre 1950 y 1980 han liderado diversos congresistas estadounidenses para lograr que los ensayos clínicos se hagan de forma independiente. La oposición de la industria farmacéutica ha impedido la implementación de estas estrategias y obligado a los legisladores a adoptar otras que no han sido efectivas. Según el autor, para que las reformas sean efectivas hay que terminar con el control que ejercen las compañías farmacéuticas sobre los ensayos clínicos.

Este artículo nos parece importante porque explica las graves circunstancias que han atraído la atención de los legisladores; los argumentos que la industria y los reguladores han esgrimido para oponerse a las soluciones propuestas, y explica los argumentos que podrían utilizarse para terminar con el *status quo*.

Referencia

1. Rodwin, Marc A., Independent Clinical Trials to Test Drugs: The Neglected Reform (January 8, 2013). Saint Louis University Journal of Health Law & Policy 2012; 6(113); Suffolk University Law School Research Paper No. 12-58. Disponible en <https://ssrn.com/abstract=2193594>

EE UU. ¿Qué hay en su botiquín? Garantizar la seguridad y la eficacia de los medicamentos de venta con receta, de los medicamentos biológicos y de los productos sanitarios en EE UU

Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency)
Yale Law School, Febrero 2018

https://law.yale.edu/system/files/area/center/crit/document/crit_policy_paper_february_2018_3rd_edition_spanish_.pdf

Editado por Salud y Fármacos

Resumen Ejecutivo

Con la llegada de una nueva administración presidencial en 2017, un nuevo comisario a la FDA, el Dr. Scott Gottlieb reemplazará al Dr. Robert Califf que había ocupado este puesto desde 2015.

El mandato del Dr Gottlieb comenzó justo después de la promulgación de una ley decisiva para la agencia — la Ley sobre las Curas del Siglo XXI (21st Century Cures Act) — mientras otro proyecto de ley determinante, la ley de Reautorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2017 estaba a punto de ser aprobada. Este periodo de cambios ofrece una oportunidad ideal para pensar la misión histórica de la FDA de garantizar la seguridad y la eficacia de los productos médicos que usan todos los americanos y dar recomendaciones al nuevo comisario, a la nueva administración y al Congreso para que fortalezcan esta institución esencial de salud pública.

En este documento de política, la Colaboración para la integridad y la transparencia, un programa realizado en conjunto entre la Escuela de Derecho Yale (Yale Law School), la Escuela de Medicina Yale (Yale School of Medicine) y la Escuela de Salud Pública de Yale (Yale School of Public Health) ofrece un análisis de los desafíos a los cuales se enfrenta la FDA en siete ámbitos:

1. La reglamentación de productos médicos nuevos pre-comercialización;
2. El seguimiento adecuado de productos médicos nuevos post-comercialización;
3. El acceso a tratamientos experimentales a través de los programas de acceso ampliado;
4. El uso de los «Datos de la Vida Real o Datos procedentes de grandes bases de datos »;
5. La comercialización de medicamentos fuera de indicación;
6. La reglamentación de productos sanitarios;
7. El mejoramiento del acceso a los resultados de ensayos clínicos, incluso a los datos de pacientes, a los datos agregados y a los metadatos.

Las recomendaciones en cada uno de estos ámbitos se exponen más abajo, mientras el informe completo proporciona un marco analítico del cual provienen estas recomendaciones. El objetivo de estas recomendaciones como de este informe es promover la salud pública, mejorando la integridad y la transparencia de la investigación biomédica y clínica, así como la calidad de los datos que respaldan la eficacia y la seguridad de los productos médicos reglamentados por la FDA.

Resumen de las recomendaciones

1. Reforzar la reglamentación de productos médicos nuevos pre-comercialización

- Antes de generalizar el uso de marcadores indirectos como criterios de valoración principales de los ensayos clínicos que

se utilizan para obtener la autorización de comercialización de los nuevos productos médicos, la FDA debería crear una comisión para estudiar los procedimientos actuales de autorizaciones tempranas, incluyendo un estudio del uso adecuado de los marcadores indirectos.

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para analizar los medicamentos químicos y biológicos registrados a través del proceso de autorización temprana y que están disponibles en Estados Unidos, incluyendo los que recibieron la autorización con datos de seguridad y la eficacia proveniente de marcadores indirectos.

- Si la comisión de expertos constatará que algunos medicamentos químicos y biológicos aprobados a través del proceso de autorización temprana presentan problemas de seguridad y de eficacia, la FDA debería exigir a los fabricantes que retiraran esos productos en cuestión, sea para una indicación o para el producto en su totalidad.

- Si se retiran productos o se desautorizan para algunas indicaciones, la FDA debería comunicarse con el cuerpo médico, los grupos de pacientes, los organismos que establecen estándares y guías, y con los seguros para darles mayor información sobre las razones de la retirada.

2. Asegurar el seguimiento adecuado de productos médicos nuevos posterior a la comercialización

- El Congreso debería proporcionar los fondos necesarios y el personal suficiente para que la FDA pueda controlar el cumplimiento de los requisitos post-comercialización, dado que estas actividades no reciben el apoyo adecuado por parte del PDUFA (Nota de Salud y Fármacos PDUFA es la ley que permite que las agencias reguladoras cobren por la revisión de medicamentos previa a su comercialización).

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para que estudie el uso de multas y otros castigos en caso de incumplimiento de los estudios post-comercialización, comprobar su efectividad para obligar a las empresas a cumplir con sus obligaciones y sugerir mecanismos adicionales para asegurar el cumplimiento de los requisitos postcomercialización en los plazos previstos.

- El Congreso debería aprobar una legislación nueva que obligue a los fabricantes a inscribir en los ensayos post-comercialización, subgrupos compuestos de pacientes tradicionalmente poco representados en la investigación médica (incluyendo ancianos, mujeres y minorías étnicas y raciales), en proporciones similares a la prevalencia de la enfermedad, para reforzar la representatividad de los resultados, más allá de los grupos limitados de pacientes que participan en los estudios precomercialización.

- El Congreso debería aprobar una legislación que conceda a la FDA la autoridad para ordenar la retirada de medicamentos, similar a la que tiene actualmente con respecto a la retirada de alimentos, productos sanitarios y biológicos.

3. Facilitar el acceso a tratamientos experimentales a través de los programas de acceso ampliado

- El Congreso debería aprobar una legislación que exija el estudio de los impedimentos actuales al acceso ampliado a tratamientos experimentales, y realice informes dando recomendaciones sobre los cambios necesarios.
- El Congreso no debería aprobar una legislación que permita obviar la supervisión de la FDA en materia de acceso ampliado a tratamientos experimentales, o que ceda su autoridad a los estados.

4. Evitar «Información de Grandes Bases de Datos (Real World Data)» de mala calidad

- La FDA debería definir lo que se consideran «datos de la Vida Real» en términos claros y concretos en todos los contextos, excluyendo los datos provenientes de ensayos de una sola rama, ensayos que usen control histórico, encuestas no representativas a los pacientes, informes de caso y testimonios de pacientes. La FDA debería incluir datos provenientes de intervenciones prospectivas, intervenciones que reúnan datos utilizando indicadores clínicos y ensayos pragmáticos en la definición de evidencia procedente de grandes bases de datos.
- Aunque el 21st Century Cures Act excluya los estudios aleatorizados de la categoría de información procedente «de grandes bases de datos», la FDA debería clarificar el hecho de que los ensayos no pueden ser remplazados o sustituidos con datos de peor calidad. Aunque los datos de vida real puedan representar un complemento a la información obtenida a partir de estos ensayos, no la pueden remplazar.

5. Resistir los esfuerzos por debilitar las restricciones relativas a la comercialización de medicamentos fuera de indicación

- La FDA no debería revisar su reglamento y sus normas actuales para permitir que las compañías farmacéuticas puedan promover más de lo que lo hacen hoy el uso fuera de etiqueta. Los borradores de las guías que publicó la FDA a principios del 2017 deberían ser adoptados como documentos definitivos.
- La FDA y el Departamento de Justicia de EE UU (US Department of Justice, DOJ) no deberían cesar de procesar casos de promoción fuera de etiqueta, deberían también comprometerse a litigar hasta resolver los problemas relacionados con la Primera Enmienda a la Constitución de los EE UU (Nota SyF: Esta enmienda garantiza, entre otras cosas la libertad de expresión, y esta se extiende a las corporaciones).
- La FDA y el DOJ deberían ser transparentes respecto a sus estrategias para exigir que se cumplan las restricciones a la promoción fuera de etiqueta, incluyendo la forma de litigar los casos de promoción para usos no aprobados, resolverlos y negociar con las compañías farmacéuticas.

6. Reforzar la reglamentación de dispositivos médicos

- La FDA debería convocar una comisión de expertos que recomiende los cambios legislativos necesarios para actualizar el marco regulatorio de los dispositivos médicos de Clase II (Nota SyF, son dispositivos de riesgo intermedio, como tomografías computorizadas o bombas de infusión para medicamentos intravenosos [1]) de forma que garantice la

seguridad y la eficacia de estos productos, a lo largo de todo el ciclo de vida, tal como recomendó el Instituto de Medicina.

- La FDA debería reforzar los requisitos para los datos provenientes de los ensayos clínicos que la agencia utiliza para evaluar las solicitudes pre-comercialización de productos de Clase III (Nota SyF: dispositivos de alto riesgo que son muy importantes para la salud o la supervivencia, por ejemplo los marcapaso y estimuladores cerebrales profundos [1]). Además, la FDA debería verificar que la industria farmacéutica cumple con los requisitos post-comercialización, estableciendo sistemas de seguimiento, informes sobre los dispositivos que hayan funcionado mal, causando problemas graves o fallecimientos, así como estudios de vigilancia y estudios post-comercialización obligatorios que se exijan al obtener la aprobación de una solicitud de comercialización (PMA).
- La FDA debería imponer el requisito de que todos los dispositivos médicos sean etiquetados con un número de identificación único y todos los sistemas de seguro privados y federales, incluyendo los Centros de Servicios Medicare & Medicaid, modifiquen sus formularios administrativos estándares de solicitud de reembolso para incluir el número de identificación único del producto sanitario.

7. Mejorar el Acceso a los resultados de ensayos clínicos, incluyendo los datos de pacientes, los datos agregados y los metadatos

- El Congreso debería adoptar una legislación que obligue a divulgar todos los datos provenientes de ensayos clínicos que ha recibido la FDA con las solicitudes de comercialización a los investigadores que trabajan en salud pública, investigación clínica y en ciencias básicas. Los datos divulgados deben decir incluir datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados (incluyendo reportes de caso).
- El DOJ debería implementar una política que obligue las compañías farmacéuticas a compartir los datos de ensayos clínicos existentes y futuros, incluyendo datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados, como condición de resolución de las acciones emprendidas contra las compañías farmacéuticas.
- La FDA debería asegurar que se cumple con los requisitos de presentación de informes, de manera que los resultados de los estudios clínicos sean registrados y divulgados a través del registro de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institute of Health, NIH), ClinicalTrials.gov.
- El Congreso debería adoptar una legislación que obligue la divulgación de los datos clínicos provenientes de estudios post-comercialización que se presentan a la FDA, incluyendo los datos agregados, los metadatos y los datos de pacientes anonimizados, de manera accesible a los investigadores.

- La FDA debería adoptar todas las recomendaciones de la comisión de reflexión sobre la transparencia de la FDA (FDA Transparency Working Group).

Referencia

1. Jin J. Autorización de dispositivos médicos de la FDA. JAMA 2014;311 (4): 435 <https://sites.jamanetwork.com/spanish-patient-pages/2014/hoja-para-el-paciente-de-jama-140122.pdf>

Una carta abierta en apoyo del proyecto piloto sobre los informes de estudios clínicos de la FDA (*An open letter in support of FDA's Clinical Study Report Pilot Project*)

Center for Science in the Public Interest, 16 de enero de 2019

<https://cspinet.org/resource/open-letter-support-fda%E2%80%99s-clinical-study-report-pilot-project>

Traducido por Salud y Fármacos

En enero de 2018, la FDA anunció un proyecto piloto para mejorar la transparencia de la aprobación de medicamentos mediante la divulgación pública de una muestra de Informes de Estudios Clínicos (IECs). El proyecto piloto será un importante avance de la FDA, y una indicación de que ha renovado su interés de larga data en hacer públicos ciertos datos regulatorios que generalmente no están disponibles al público. A pesar del valor de la divulgación de los IECs, un año después de su lanzamiento, el proyecto piloto parece haberse estancado. Solo se ha publicado un solo IEC en el sitio web de la FDA.

Hoy, el CSPI (Center for Science in the Public Interest), junto con otros signatarios académicos, han señalado el aniversario del anuncio de la FDA escribiendo una carta a la agencia e instándola a que no solo finalice el Proyecto Piloto, sino que haga obligatoria la divulgación pública de los IECs. Los firmantes se comprometieron a utilizar los IECs de las siguientes maneras para mejorar la salud pública:

- Para obtener más información sobre la seguridad y la evidencia de eficacia que respalda las decisiones de aprobación de la FDA;
- incluir datos de los IECs en las revisiones sistemáticas junto con otros datos regulatorios;
- realizar una investigación metodológica para caracterizar mejor cómo usar los IECs en la síntesis de evidencia;
- garantizar que los informes de los ensayos en la literatura biomédica (componentes básicos para la mayoría de las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica) se dan a conocer de manera completa y precisa, con mecanismos que permitan el acceso público a los datos subyacentes.

Aunque no forma parte de la carta, el CSPI sigue preocupado por el hecho de que la FDA no haya emprendido ninguna acción pública con respecto al lanzamiento de las Cartas de Respuesta Completas (CRL), que son las cartas que se envían a las compañías cuando no se aceptan sus solicitudes de comercialización. En 2015, el presidente del CSPI, Peter Lurie, entonces en la FDA y liderando la Iniciativa de Transparencia de la Agencia, publicó un artículo en el BMJ que documenta la poca información que se hizo pública en las CRL. La carta se puede leer en <https://cspinet.org/sites/default/files/attachment/FDA-CSR-pilot-open-letter-FINAL.pdf>

Las políticas de la FDA apoyan el cambio a los ensayos clínicos descentralizados (*FDA policies support shift to decentralized clinical trials*)

Jill Wechsler

Applied Clinical Trials, 8 de febrero de 2019

<http://www.appliedclinicaltrials.com/fda-policies-support-shift-decentralized-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

Un beneficio importante de usar dispositivos portátiles (wearables) y otra tecnología innovadora para recopilar datos de pacientes en tiempo real es fomentar el diseño e implementación de ensayos clínicos en donde se prestan los servicios de salud. Estos acercamientos pueden ayudar a que la investigación biomédica sea “más ágil y eficiente” y reduzca el costo de desarrollar nuevas terapias importantes, dijo el comisionado de la FDA Scott Gottlieb en enero de 2019 en un discurso sobre políticas diseñado para ampliar la discusión y el debate en torno a cómo los datos del mundo real (RWD) y la evidencia del mundo real (RWE, por sus siglas en inglés) puede utilizarse para respaldar una variedad de objetivos de desarrollo de medicamentos.

Los ensayos clínicos descentralizados, virtuales o centrados en el paciente facilitarían el reclutamiento, la inscripción y la retención de participantes en estudios clínicos, un desafío y un costo importante para los patrocinadores del estudio. Tales enfoques prometen reducir las cargas administrativas a los patrocinadores e investigadores, al tiempo que permiten que los pacientes reciban tratamientos de proveedores comunitarios sin comprometer la calidad del estudio o la integridad de los datos. La comunidad de investigación clínica está estudiando los wearables, las visitas por tele-salud, los diarios en línea de los pacientes, los programas de consentimiento informado por vía electrónica, las aplicaciones (apps) para pacientes y otras herramientas que son fáciles de usar y monitorear, además de ser confiables. Los estudios que utilicen dichas innovaciones también obtendrían acceso a grandes fuentes de evidencia procedente de pruebas de laboratorio, reclamos de seguros e incluso informes de los medios de comunicación.

Además de racionalizar la investigación clínica, un mayor uso de RWD y RWE facilitaría los cambios en el etiquetado/ficha técnica del producto al permitir la recopilación de evidencia para agregar o modificar las indicaciones a los medicamentos aprobados. Además, estos acercamientos podrían reducir la necesidad de estudios de seguridad postcomercialización, que a menudo tienen dificultades para inscribir pacientes y no pueden realizarse. RWD puede admitir nuevos regímenes de dosificación más efectivos y ayudar a desarrollar y validar nuevas medidas de impacto indirectas o biomarcadores digitales para guiar programas de desarrollo más eficientes. Una mayor aceptación de RWE procedente de las historias clínicas, de los estudios de historia natural y de las revisiones de expedientes pueden ayudar a los patrocinadores a establecer grupos de comparación para los estudios que evalúan la eficacia de los nuevos productos, una estrategia importante para los ensayos de un solo brazo en oncología y para las enfermedades raras que afectan a pocos pacientes.

Más allá de los límites

Avanzar en esta área implica una "integración sin fisuras" de la tecnología digital en los ensayos clínicos, señaló Gottlieb, para ayudar a "acercar los ensayos clínicos al paciente". Esto implica sacar la recopilación de datos prospectivos "de los edificios donde tradicionalmente se ha hecho la investigación clínica tradicional", y dejar de exigir que sean siempre los pacientes los que se tengan que desplazar a los centros de investigación. Además, los ensayos clínicos descentralizados, más accesibles, permitirían la inscripción de poblaciones de pacientes más diversas desde sus comunidades, lo que generaría información más representativa del mundo real para respaldar la toma de decisiones terapéuticas más informadas.

La FDA ha establecido un grupo de trabajo formal sobre ensayos descentralizados para desarrollar una guía que describa más detalladamente estos enfoques. La agencia también planea una reunión con las partes interesadas para contribuir a desarrollar un marco de referencia para avanzar en esta línea. Un objetivo es utilizar tecnologías de monitoreo remoto para reducir la necesidad del monitoreo tradicional en cada centro de investigación clínica, al tiempo que se asegura la integridad de los datos necesarios para evaluar la seguridad del paciente y la eficacia del producto.

Estas iniciativas son particularmente importantes en la evaluación de nuevos tratamientos oncológicos y de las terapias para las enfermedades raras que afectan a poblaciones pequeñas de pacientes. El Centro de Excelencia de Oncología (OCE) de la FDA está trabajando con los Amigos de la Investigación en Cáncer (Friends of Cancer Research), el Instituto Nacional del Cáncer y otras partes interesadas en las evaluar las medidas de impacto del mundo real, como el tiempo hasta la interrupción del tratamiento. El objetivo del proyecto es armonizar los estándares de referencia para evaluar la carga mutacional del tumor, lo que ayudará a identificar a los pacientes con cáncer que tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia. Y debería mejorar la capacidad de las revisiones y de los gestores de la FDA para evaluar productos que incorporen algoritmos

avanzados y herramientas novedosas. Para apoyar dichos esfuerzos internos, la FDA está lanzando un programa de becas de dos años en inteligencia artificial y aprendizaje automático que atraerá a académicos que apoyen estos avances.

El mayor uso de RWE en el desarrollo de productos médicos ha sido, durante varios años, uno de los temas principales de la FDA, y más visiblemente desde que la Ley de Curaciones del Siglo XXI del 2016 ordenó a la agencia que desarrollara un marco conceptual para definir los datos y sus usos. La FDA ha realizado talleres públicos para definir los RWD y para desarrollar dispositivos médicos innovadores para recopilar esta información. Los ensayos clínicos descentralizados se ajustan a iniciativas más amplias que promueven la centricidad del paciente en la investigación clínica. Gottlieb y otros funcionarios de la FDA han aplaudido los esfuerzos para recopilar y utilizar RWD en previas declaraciones de políticas y consideran que estos enfoques son clave para modernizar el desarrollo de medicamentos y la supervisión regulatoria. La FDA lanzó una nueva "herramienta digital" en noviembre de 2018 para promover la recolección de RWE a través de los dispositivos móviles de los pacientes, y la comunidad de investigación continúa avanzando en este campo.

A quién se aplica la Regla Común (Common Rule) de EE UU y qué significa para el consentimiento informado

Salud y Fármacos, 28 de abril de 2019

La información que resumimos a continuación proviene Outsourcing [1]

El 21 de enero de 2019 entró en vigor la Regla Común o el Common Rule que regula la investigación en la que participan seres humanos y que financia el gobierno federal de EE UU. En términos generales, cualquier institución que reciba fondos federales para nuevos estudios que incluyan sujetos humanos debe seguir la nueva guía, pero hay algunos matices.



La Regla Común solo aplica a los estudios financiados por el gobierno federal que fueron aprobados después del 21 de enero de 2019. Los que fueron aprobados antes de esa fecha se rigen

por la antigua Regla Común (Ver en inglés <https://www.hhs.gov/ohrp/education-and-outreach/revised-common-rule/revised-common-rule-q-and-a/index.html>). Si la

investigación está financiada por el Departamento de Justicia, se tiene que aplicar la Regla Común independientemente de su fecha de aprobación. La nueva Regla Común no se aplica a la investigación regulada por la FDA. Sin embargo, los patrocinadores de la investigación regulada por la FDA podrían querer incluir cierta información clave y algunos elementos del consentimiento informado que aparecen en la nueva Regla Común.

Los cambios más importantes a la regla común tienen que ver con la ampliación de la definición de lo que se considera investigación en sujetos humanos, la revisión de las exenciones, la inclusión de nuevos elementos en el consentimiento informado, y el requisito de que el monitoreo de estudios de riesgo mínimo sea continuo. También establece que, si el estado no lo define, se puede seguir la política institucional para determinar quién podría ser un representante legalmente autorizado.

La FDA no ha revisado sus reglamentos para alinearlos con la Regla Común revisada. La investigación regulada por la FDA que no cuenta con fondos federales puede incorporar las disposiciones de consentimiento de la Regla Común revisada (información clave y los cuatro nuevos elementos de consentimiento). Las otras disposiciones (como las nuevas exenciones, los cambios en la revisión continua y los nuevos criterios de exención) no pueden aplicarse voluntariamente a la investigación regulada por la FDA. Los estudios aprobados antes del 21 de enero de 2019 también pueden agregar los cambios al contenido del consentimiento informado si así lo desean.

La Regla Común exige cambios en las formas de consentimiento informado, con el objetivo de que los sujetos de investigación tengan toda la información necesaria para decidir si quieren o no participar en el estudio. Ahora, las formas de consentimiento informado deberán incluir una sección nueva de información clave, que debe presentarse de manera organizada y concisa al comienzo de la forma de consentimiento informado (CI), y debe proporcionar la información que una persona razonable querría tener para tomar una decisión informada sobre si participar o no en el estudio. La práctica estándar es proporcionar la información que responda a las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las razones principales por las que un sujeto querría inscribirse en este estudio?
- ¿Cuáles son las razones principales por las que un sujeto rechazaría inscribirse en este estudio?
- ¿Cuál es la pregunta de investigación que el estudio está tratando de responder? ¿Por qué es importante?
- ¿Qué aspectos de la participación en este estudio probablemente no sean familiares para el posible sujeto, sean diferentes a sus expectativas o requieran atención especial?
- ¿Qué información sobre el sujeto se recopilará durante esta investigación?
- ¿A qué tipo de procedimientos se tendrán que someter los sujetos o que actividades tendrán que realizar para participar en la investigación?
- ¿Qué impacto tendrá la participación en esta investigación para las actividades del sujeto fuera de la investigación? Por ejemplo, ¿reducirá las opciones de recibir tratamientos estándar? ¿se puede quedar embarazada o embarazarse a la pareja?

- ¿Cómo se diferenciará la experiencia del sujeto en este estudio del tratamiento que recibiría fuera del estudio?
- ¿Qué se espera que esta investigación aporte al conocimiento?

Si en esta sección de información clave se enumeran algunos de los elementos que hay que incluir en el CI (según 45 CFR 46.116 [b] y [c]), no hace falta repetir la información.

Los nuevos elementos que se deben incluir en la forma de consentimiento son (a. es obligatoria y el resto solo cuando sean apropiadas para el proyecto de investigación):

- a. Si su investigación involucra la recopilación de información privada identificable o muestras biológicas identificables, el CI ahora debe incluir un aviso sobre si la información y las muestras biológicas recolectadas como parte de la investigación pueden ser anonimizadas y usarse en futuras investigaciones. Para satisfacer este requisito, se debe incluir una de las siguientes declaraciones:

La información y / o muestras biológicas recopiladas como parte de esta investigación se pueden anonimizar para su uso en futuros estudios de investigación o se pueden distribuir a otro investigador para futuros estudios de investigación sin consentimiento informado adicional.

O

La información y / o muestras biológicas recopiladas como parte de esta investigación, aunque se eliminan los identificadores, no se utilizarán ni distribuirán para futuros estudios de investigación.

Es importante tener cuidado al implementar la segunda declaración en su forma de CI, ya que puede ser muy difícil mantener la información de los sujetos o las muestras biológicas para que no se utilicen en futuras investigaciones. Esto no quiere decir que la segunda declaración no se debe utilizar; solo tendrá que estar muy atento para asegurarse de que la información / muestras biológicas se distribuyan de acuerdo con el CI.

- b. Beneficio comercial. Cuando sea necesario, una declaración de que las muestras biológicas del sujeto (incluso si se eliminan los identificadores) se pueden usar con fines comerciales y si los sujetos se beneficiarán o no de esos beneficios.
- c. Resultados clínicamente relevantes. Cuando aplique, una declaración sobre si los resultados de investigación clínicamente relevantes, incluyendo los resultados individuales, se comunicarán al sujeto y, en caso afirmativo, bajo qué condiciones.
- d. Secuenciación del genoma. Una declaración que aclare si la investigación con muestras biológicas implicará la secuenciación del genoma completo (es decir, la secuenciación de una línea germinal humana o una muestra somática con la intención de generar la secuencia del genoma o del exoma de esa muestra).

El esfuerzo por promulgar la nueva guía de la Regla Común ha sido un proceso largo y extenso. Seguramente quedan dudas que el Comité de Ética en Investigación debería poder aclarar.

Referencia

1. Who needs to comply with the revised Common Rule and what does it mean for informed consent forms? Outsourcing Pharma, 04-Mar-2019 <https://www.outsourcing-pharma.com/Headlines/Promotional-Features/Revised-Common-Rule-Compliance-and-Informed-Consent-Form-Requirements>

EE UU. La FDA amplía los criterios de inclusión para los ensayos clínicos sobre el cáncer (FDA expands patient inclusion criteria for cancer clinical trials)

Samantha DiGrande

American Journal of Manage Care AJMC, 13 de marzo de 2019

<https://www.ajmc.com/focus-of-the-week/fda-expands-patient-inclusion-criteria-for-cancer-clinical-trials->

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Nos parece importante dar a conocer las nuevas guías que ha publicado la FDA, aunque no estemos totalmente de acuerdo con ellas. Seguimos pensando que se hacen muchos ensayos clínicos innecesarios, exponiendo a los participantes a riesgos también innecesarios.

La FDA publicó esta semana 4 borradores de guías y 1 guía final con el objetivo de ampliar la participación de pacientes en ensayos clínicos oncológicos y promover la inclusión de pacientes pediátricos y pacientes con comorbilidades que pueden ocurrir en presencia de cáncer. Esto es parte de su esfuerzo por aumentar la participación de pacientes, ampliar el acceso de los pacientes a los ensayos clínicos y obtener resultados de los ensayos clínicos que sean más representativos de como el tratamiento afecta a los pacientes afectados por la enfermedad.

“Cuando los que desarrollan medicamentos diseñan un ensayo clínico, establecen los criterios de elegibilidad que definen el tipo de pacientes que califican para participar en el ensayo. Basan los criterios de elegibilidad en factores como el mecanismo de acción del fármaco, las características de la enfermedad, la toxicidad esperada del fármaco en investigación y la capacidad de reclutar, entre la población de pacientes, a los participantes que se requieren para cumplir los objetivos del ensayo clínico”. Dijo el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, MD, en una declaración.

“Sin embargo, en los ensayos que testan tratamientos para el cáncer, con el tiempo, algunos criterios de elegibilidad se han ido aceptado o se han utilizado como modelo para todos los ensayos sin tener una justificación científica o clínica clara. En otros casos, los criterios de elegibilidad pueden ser deliberadamente restrictivos, a pesar de la falta de fundamento clínico. Como resultado, a los pacientes con cáncer a menudo se les restringe innecesariamente la participación en los ensayos”.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: edad mínima de los pacientes pediátricos: borrador de guía para la industria

La primera guía, “Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: edad mínima de los pacientes pediátricos: borrador de guía para la industria”, se discuten los criterios de edad mínima para que los pacientes pediátricos sean elegibles para participar en ensayos clínicos oncológicos. La guía también aborda situaciones específicas en las que la inclusión de pacientes pediátricos puede ser apropiada según la “biología de la

enfermedad y su evolución clínica, la diana molecular del fármaco en investigación y / o su mecanismo molecular”.

Tradicionalmente, los pacientes pediátricos no se han incluido en ensayos clínicos para adultos, que generalmente especifican que el paciente debe ser mayor de 18 años. Por lo general, los ensayos pediátricos del mismo medicamento se inician después de que se haya completado uno o más ensayos clínicos en adultos, o después de que el medicamento o tratamiento haya recibido la aprobación inicial de la FDA para su uso en adultos. Según la guía, esto ha “retrasado el desarrollo y el acceso de la población pediátrica a nuevos medicamentos contra el cáncer potencialmente efectivos”. Esta guía recomienda la inclusión de poblaciones pediátricas, incluyendo los niños, de 2 a 11 años, y adolescentes de edad avanzada, 11 a 17 años.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: los pacientes con VIH, virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C, guía para la industria

La siguiente guía incluye recomendaciones para la inclusión de pacientes oncológicos que también tienen infecciones por VIH, virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC). Históricamente, los pacientes con cáncer y con estas comorbilidades no solían participar en ensayos clínicos, a pesar de que las infecciones por el VIH y el VHB pueden controlarse crónicamente y el VHC puede curarse con terapia antiviral. La guía dice “En muchos casos, ampliar los criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos para incluir a pacientes con infecciones por VIH, VHB o VHC está justificado y puede acelerar el desarrollo de terapias efectivas en pacientes con cáncer y con estas infecciones crónicas”.

Las recomendaciones de la FDA incluyen, entre otras, considerar la elegibilidad para los ensayos clínicos en función de los recuentos de células T + CD4, el historial de infecciones oportunistas que definen el Sida y la exclusión de medicamentos específicos que se incluyen en la terapia antirretroviral.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: pacientes con disfunción orgánica o neoplasias malignas previas o concurrentes, guía para la industria

La FDA observó que los pacientes con disfunción orgánica a menudo no son elegibles para participar en los ensayos clínicos, “independientemente del conocimiento sobre las vías metabólicas y las vías de excreción del fármaco en investigación”. Debido al aumento de la vida útil entre la población general, también está aumentando el número de pacientes con comorbilidades como la enfermedad renal, la enfermedad cardíaca y la disfunción hepática. Al excluir de los ensayos clínicos oncológicos a los pacientes que también tienen disfunción orgánica, el reclutamiento favorece inherentemente a los pacientes más jóvenes, que pueden no representar a la población a la que se indicará el fármaco como tratamiento.

La FDA recomendó que, en el caso de los pacientes con disfunción orgánica, donde la farmacocinética y las principales vías de eliminación no son del todo conocidas, “en ensayos clínicos oncológicos solo se deben inscribir pacientes con función orgánica relativamente conservada (principalmente renal y hepática). Los datos sobre toxicidad que incluyen toxicidad preclínica y clínica, [farmacocinética] y / o farmacodinámica empiezan a estar disponibles durante el desarrollo del fármaco,

por lo tanto, se deben revisar los protocolos para incluir a pacientes con función orgánica comprometida cuando se hayan determinado los parámetros seguros sobre los ajustes a la dosis", dice la guía.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: guía para la industria en caso de metástasis cerebrales

En el borrador final de guía que se ha incluido en el paquete, la FDA explicó que los pacientes con metástasis cerebrales históricamente han sido excluidos de los ensayos clínicos debido a la preocupación por su estado funcional deficiente, su esperanza de vida más corta o mayor riesgo de toxicidad.

Cada año, aproximadamente 70.000 pacientes que viven con cáncer en EE UU son diagnosticados con metástasis cerebrales. Ciertos tumores malignos, como el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, han demostrado una incidencia creciente de metástasis cerebrales. La FDA escribió que "los pacientes con cáncer que comúnmente metastatizan en el cerebro (ej., cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma) deben incluirse en las etapas tempranas de los ensayos clínicos, ya sea en cohortes separadas o en cohortes con análisis de subconjuntos planificados para evaluar su eficacia preliminar y su toxicidad en pacientes con metástasis cerebrales".

Consideraciones para la inclusión de pacientes adolescentes en ensayos clínicos oncológicos de adultos, guía para la industria

El guía final que se incluyó en este paquete se relaciona con la inscripción de pacientes pediátricos que tienen cánceres similares en histología y comportamiento biológico a los encontrados en adultos. La FDA ofreció pautas sobre la inclusión de pacientes adolescentes después de obtener algunos datos iniciales de farmacocinética y de toxicidad en adultos. Además, en términos de escalar la dosis, para los medicamentos con dosis ajustadas al tamaño corporal para los adultos, los pacientes adolescentes deben recibir la misma dosis ajustada según su tamaño corporal (mg / kg o mg / m²) que se administra a los adultos. Los datos de monitoreo de seguridad en un ensayo de este tipo también deben analizarse para detectar cualquier diferencia relacionada con la edad.

"La FDA emitió nuevas recomendaciones para ampliar los criterios de elegibilidad en los ensayos oncológicos para ayudar a abordar estos desafíos", dijo Gottlieb. Un ensayo clínico con participantes que sean más representativos de la población de pacientes puede maximizar la generalización de los resultados del ensayo y la capacidad de comprender el perfil riesgo-beneficio de la terapia en la población de pacientes que probablemente reciba el medicamento en la práctica clínica".

EE UU. **Declaración del Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, M.D., sobre nuevas estrategias para modernizar los ensayos clínicos para avanzar en la medicina de precisión, la protección del paciente y en el desarrollo más eficiente de productos** (*Statement by FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new strategies to modernize clinical trials to advance precision medicine, patient protections and more efficient product development*)
FDA, 14 de marzo de 2019

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm633500.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

La modernización de los ensayos clínicos es una prioridad de la agencia. A medida que se redefinen más enfermedades según el subtipo genómico, los investigadores tienen objetivos nuevos y más oportunidades para modular con precisión o incluso reparar los factores biológicos responsables de la enfermedad. Los medicamentos de precisión pueden mostrar fuertes señales de eficacia en los primeros ensayos clínicos, incluso en ensayos en donde se selecciona a pequeños grupos de pacientes en función de biomarcadores u otros criterios que sugieren que es probable que se beneficien. Estos ensayos pueden potencialmente permitir que se haga una evaluación regulatoria más temprana de los beneficios y riesgos del producto. Cuando la agencia decide aprobar el compuesto, los pacientes pueden obtener acceso temprano a nuevas opciones terapéuticas importantes. Para aprovechar estas innovaciones y responder a estas oportunidades, la agencia también está modernizando sus formas de trabajar.

La FDA no está sola. El advenimiento de la medicina de precisión está desafiando a todo el ecosistema de investigación médica para desarrollar estrategias más eficientes para testar y desarrollar terapias y pruebas diagnósticas, aprovechar todo el potencial de la ciencia para reducir el sufrimiento, la muerte y la discapacidad que resultan de enfermedades complejas en humanos. La agencia se compromete a desarrollar un marco regulatorio para la medicina de precisión que genere pruebas sólidas de la seguridad y eficacia del producto, de la manera más eficiente posible, incluyendo estrategias que se adapten más cuidadosamente a las tecnologías de precisión que respaldan los nuevos tratamientos.

Pero estas oportunidades pueden verse demoradas u obstaculizadas por un proceso de investigación clínica que a menudo es extraordinariamente complejo y costoso. Los esfuerzos por racionalizar el desarrollo de productos médicos en respuesta al avance de la ciencia pueden verse frustrados por modelos comerciales heredados, que desalientan la colaboración y el intercambio de datos, y promueven la adopción de tecnologías disruptivas que hacen que la investigación clínica sea más efectiva. Si no se agiliza el proceso de investigación clínica para poder testar, de manera más eficiente y a un menor costo total, más terapias o combinaciones de terapias contra una gama de objetivos en expansión, el desarrollo de oportunidades terapéuticas importantes puede retrasarse o descartarse porque no podemos realizar los ensayos necesarios para validarlas.

La agencia ha trabajado en estrecha colaboración con las partes interesadas, incluyendo la Iniciativa de Transformación de los Ensayos Clínicos, para identificar diseños innovadores de ensayos, evaluar el papel de los ensayos clínicos descentralizados y el uso de tecnologías móviles, y ayudar a validar medidas de impacto novedosas que permitan que los ensayos generen evidencia fiable que se pueda utilizar para evaluar la seguridad y eficacia del producto de manera más eficiente. Por ejemplo, la FDA ha sido pionera en el desarrollo de un protocolo maestro que puede evaluar, en paralelo, diferentes medicamentos en comparación con sus respectivos controles o con un solo control común. Estos ensayos pueden actualizarse para incorporar nueva información científica, como nuevos biomarcadores, a medida

que avanza la ciencia médica. La infraestructura para estos ensayos puede durar décadas. Esto reduce los costos administrativos y el tiempo asociado con la instalación de nuevos centros de investigación para cada candidato a medicamento.

Desafortunadamente, hemos experimentado una renuencia persistente entre los patrocinadores y las organizaciones de investigación clínica en adoptar enfoques innovadores. En algunos casos, el modelo de negocios adoptado por los involucrados en la implementación de los ensayos clínicos simplemente no es compatible con el tipo de cambios positivos pero perturbadores que pueden permitir ciertas innovaciones. Apreciamos que la complejidad científica y técnica es un desafío real y continuo, pero la industria y el mundo académico también deben invertir y aprovechar estos enfoques y desarrollar nuevos incentivos que incentiven la colaboración y el intercambio de datos entre todos los involucrados en la investigación clínica.

Se necesitan nuevos paradigmas de investigación para romper las barreras entre los datos de la práctica clínica o del mundo real y la investigación clínica, de modo que la evidencia se pueda compartir rápidamente para mejorar ambos dominios, en un sistema de salud en proceso continuo de aprendizaje. Por ejemplo, más ensayos pueden incorporar datos de historias clínicas electrónicas y adoptar el consentimiento informado electrónico para inscribir a más pacientes en ensayos clínicos que se realicen más cerca de donde viven y trabajan. Esto puede reducir las barreras a la participación en ensayos clínicos y acelerar la capacidad de los investigadores para formular y responder preguntas importantes.

Estamos comprometidos a promover más de estos enfoques a través de guías y talleres que estamos anunciando y que se centran en superar los cuellos de botella para modernizar la infraestructura de los ensayos.

Esta semana, publicamos una guía para los patrocinadores sobre cómo pueden incorporar pacientes con afecciones de salud más desafiantes en los ensayos clínicos oncológicos. Esto incluye pacientes con metástasis cerebrales o tumores malignos previos; pacientes con disfunciones orgánicas, así como pacientes adolescentes y pediátricos. La inclusión de estos pacientes puede hacer que los ensayos sean más representativos de la atención oncológica en la práctica clínica.

Hoy, estamos publicando guías adicionales para la industria sobre estrategias que pueden apoyar el desarrollo de medicamentos de precisión y una guía sobre el monitoreo basado en el riesgo, que se puede lograr incorporando más sistemas computarizados para que la supervisión sea efectiva. Estas guías, Estrategias de Enriquecimiento de los Ensayos Clínicos para respaldar la Determinación de la Efectividad de los Medicamentos y Productos Biológicos en Humanos (*Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determinations of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products*), y Enfoque Basado en Riesgo para el Monitoreo de Investigaciones Clínicas: Guía de preguntas y respuestas para la industria (*A Risk Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers Guidance for Industry*), pueden facilitar el desarrollo eficiente de innovaciones, al mismo tiempo que generan la evidencia sólida necesaria para evaluar mejor la seguridad y eficacia del producto.

También estamos publicando una guía final para la industria, Trastornos Hematológicos Gravemente Debilitantes o que Amenazan la Vida: desarrollo no clínico de productos farmacéuticos (SDLTHD, por sus siglas en inglés) (Severely Debilitating or Life Threatening Hematologic Disorders: Nonclinical Development of Pharmaceuticals [SDLTHDs]). Esta guía pretende simplificar el desarrollo de los productos farmacéuticos utilizados para tratar a los pacientes con SDLTHD, que no son cáncer, al tiempo que se protege la seguridad de los pacientes y se evita el uso innecesario de animales en la realización de ensayos.

La guía aborda el uso apropiado de pruebas no clínicas, tanto in vitro como en modelos animales. Estos acercamientos pueden facilitar el uso de programas simplificados de desarrollo, pues mejoran la comprensión que tienen los patrocinadores del efecto del medicamento o del producto biológico en las vías biológicas y/o su posible toxicidad orgánica, al tiempo que protege la seguridad de los pacientes y evita el uso innecesario de animales. Estos métodos están de acuerdo con los principios 3R (reducir, refinar, reemplazar) que rigen la realización adecuada de la investigación no clínica y que la FDA respalda. Las evaluaciones no clínicas incluyen farmacología, farmacología de seguridad, toxicología general, genotoxicidad, toxicología reproductiva, carcinogenicidad, inmunotoxicidad, pruebas de fotoseguridad y farmacocinética.

Esta guía se aplica a los medicamentos que se utilizan tanto para tratar la enfermedad activa como para prevenir la recurrencia de un evento debilitante o potencialmente mortal. Algunos ejemplos de SDLTHD son la enfermedad multicéntrica de Castleman, la anemia aplásica, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la hemofilia y la enfermedad de células falciformes.

Ensayos enriquecidos

El enriquecimiento también es una estrategia clave en el desarrollo de la medicina de precisión. En este caso, los tratamientos están dirigidos a grupos de pacientes que se identifican a través de pruebas de laboratorio clínico, factores genómicos o proteómicos. Las estrategias de enriquecimiento se basan en la selección de pacientes para los ensayos clínicos según la presencia de una o más características destinadas a demostrar la seguridad y/o efectividad del fármaco químico o biológico en las poblaciones seleccionadas. El enriquecimiento puede facilitar la detección del efecto de un medicamento (si está presente) en una población seleccionada según la presencia de biomarcadores, por ejemplo, el cáncer de mama HER2 Neu + positivo, que no se detectaría en una población más grande que no haya sido previamente especificada, y donde solo la población seleccionada de pacientes responde al tratamiento.

Estos enfoques pueden permitir la detección de señales en ensayos clínicos más pequeños, o ensayos de duración más corta, en comparación con los que están abiertos a "todos los interesados". Por ejemplo, cuando la población con muy buena respuesta constituye solo una pequeña fracción de todos los pacientes, como 20% (una situación común en entornos de oncología), el enriquecimiento puede generar evidencia de efectividad en un estudio pequeño, que incluye solo los pacientes que pueden responder, mientras que mostrar algún efecto en una población no seleccionada donde solo el 20% podría responder

sería mucho más difícil. La información obtenida a través de estas estrategias también puede guiar la práctica clínica, y ayudar a los médicos a obtener el tratamiento adecuado para el paciente correcto en el momento adecuado. La misma información utilizada para seleccionar a los pacientes según su probabilidad de responder positivamente a un medicamento en un ensayo puede usarse para guiar la atención en la práctica clínica.

La guía que estamos publicando hoy, Estrategias de Enriquecimiento de los Ensayos Clínicos para respaldar las Determinaciones de la Eficacia de los Medicamentos y Productos Biológicos en Humanos (Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determinations of Effectiveness of Human Drugs and Biological Product) puede ayudar a ampliar el uso de estos enfoques y facilitar el desarrollo de estrategias de enriquecimiento innovadoras a la par que avanza la ciencia.

Monitoreo Basado en Riesgo

La protección de los sujetos que participan en ensayos clínicos es otra parte crítica de la misión de la FDA. Los patrocinadores de investigaciones clínicas con medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y combinaciones de estos para humanos tienen que supervisar para garantizar la protección adecuada de los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos humanos y la calidad de los datos que se presentan a la FDA. Las regulaciones sobre cómo los patrocinadores deben realizar dicha supervisión no son específicas; hay una gama de formas de monitoreo que son compatibles con las regulaciones.

El monitoreo tradicional en cada centro de investigación para evaluar la implementación del estudio y realizar la verificación del 100% de los datos en su lugar de origen requiere una gran cantidad de recursos y puede representar hasta un tercio del costo total del ensayo clínico. Pero el monitoreo tradicional que se realiza en el centro de investigación y se centra demasiado en la verificación de datos no garantiza su calidad.

El monitoreo basado en riesgos, como componente del sistema de gestión de riesgos que utiliza el patrocinador para gestionar las amenazas a la calidad y los programas diseñados para controlar la calidad específica de los ensayos, puede proporcionar una supervisión más eficiente de los mismos, al tiempo que protege a los sujetos y asegura la integridad de los datos. Para apoyar el uso del monitoreo eficiente basado en el riesgo, la guía de hoy sobre Un Enfoque Basado en Riesgos para el Monitoreo de Investigaciones Clínicas: Preguntas y Respuestas (A Risk-Based Approach to monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers) brinda orientación a la industria sobre la implementación del monitoreo basado en el riesgo para los estudios de investigación en humanos de medicamentos y productos biológicos, dispositivos médicos, o combinaciones de medicamentos y dispositivos.

Esta guía puede ayudar a los patrocinadores a adaptar los planes de monitoreo a las necesidades de la investigación clínica, mientras se enfoca en aquellos riesgos que tienen el mayor potencial de afectar adversamente la calidad del estudio, incluyendo los riesgos críticos para el mantenimiento de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo, y la recopilación y análisis de medidas clave de impacto para valorar la seguridad y eficacia. El monitoreo basado en riesgos se puede beneficiar del uso de algoritmos computarizados

que permiten el monitoreo remoto y central del ensayo, así como el desarrollo de analítica avanzada que se pueda utilizar para monitorear la integridad de los datos cuando el ensayo está en proceso.

Esperamos trabajar con las muchas partes interesadas para apoyar el desarrollo de estos enfoques modernos y hacer realidad la promesa de la medicina de precisión para más pacientes.

La FDA, una agencia que forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE UU, protege la salud pública al garantizar la seguridad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos humanos y veterinarios, vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos para uso humano. La agencia también es responsable de la seguridad y protección del suministro en la nación de alimentos, cosméticos, suplementos dietéticos, productos que emiten radiación electrónica y de regular los productos de tabaco.

Europa. Recomendaciones sobre un nuevo modelo para que EMA provea consejos científicos (*Recommendations on a new model for the provision of scientific advice*)

20 organismos de salud, noviembre 2017

<https://epha.org/recommendations-on-a-new-model-for-the-provision-of-scientific-advice/>

Traducido y editado por Salud y Fármacos

El desarrollo de medicamentos exige la utilización de estándares científicos para asegurar que los medicamentos sean seguros y efectivos y cumplan con el nivel de protección de la salud humana que exige el artículo 168-1 del Tratado sobre el funcionamiento de la Unión Europea. Estos requisitos deben definirse y ponerse a disposición de los productores de medicamentos a través del debate público.

La EMA, para informar a los que desarrollan medicamentos sobre los requisitos científicos y de procedimiento, provee consejería científica a las compañías. Este proceso obedece a la regulación europea, sin embargo es confidencial y sin ser el mejor proceso existente, genera una serie de problemas.

En este momento hay muy poca información sobre el contenido y el resultado de estas asesorías de EMA. Esta falta de transparencia impide saber hasta qué punto EMA logra sus objetivos y si las compañías utilizan adecuadamente los consejos de EMA.

El modelo vigente de proveer asesoría científica

En este momento, la consejería científica se provee individualmente y a puerta cerrada a cada empresa. Hay muy poca información disponible al público, además del número de asesorías por tipo de producto (químico, biológico, terapia avanzada) y sus indicaciones terapéuticas. Las preguntas sobre los procesos y cuestiones científicas, y las respuestas que provee EMA durante estas sesiones individuales se desconocen, y por lo tanto no se pueden utilizar para aprender sobre los procesos de desarrollo.

Esta consejería individual acarrea los siguientes problemas:

- El público no puede acceder a las preguntas ni a la información comprensiva que provee EMA, y por lo tanto no puede evaluar su utilidad.
- Cuando se ofrecen consejos confidenciales a nivel individual aumenta el riesgo de captura regulatoria. El sistema vigente podría permitir el regateo, y el clima de confidencialidad podría facilitar que se eximiera a las compañías de cumplir ciertas regulaciones. Consecuentemente, estas consejerías se podrían utilizar para bajar el umbral regulatorio.
- Si la consejería es confidencial, no puede haber un debate público sobre los requisitos científicos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos.
- La confidencialidad de la consejería podría socavar la confianza en la imparcialidad del proceso de toma de decisiones regulatorias.
- Las asesorías confidenciales, que incluyen contacto entre los evaluadores de medicamentos y las compañías farmacéuticas que estos regulan, podrían comprometer la independencia de la agencia reguladora. Esto es especialmente importante si se tiene en cuenta que las compañías pagan para que EMA revise los medicamentos, y los profesionales usan las puertas revolvientes entre EMA y las empresas.
- Cuando la persona que asesora es la misma que la que evalúa, se genera un conflicto de interés, que puede influir en las decisiones sobre la aprobación de un medicamento.
- Las asesorías individuales representan un uso inadecuado de los pocos recursos de las agencias reguladoras y de otros expertos científicos. Además, las asesorías individuales impiden que se utilice esa oportunidad para establecer estándares transparentes y uniformes para las diferentes áreas terapéuticas que podrían aplicarse a todas las compañías y someterse al escrutinio público. Si los estándares fueran más uniformes, la gestión de los limitados recursos sería más eficiente y facilitaría la comparación de la evidencia para las diferentes opciones terapéuticas.

El nuevo modelo para proveer asesoría científica

Para evitar los problemas de la consejería confidencial y asegurar que se aclaran los requisitos científicos y de proceso, la consejería científica debería ofrecerse de forma transparente. Como tal, debería incluir:

- Guías generales sobre los principios científicos para hacer ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo ensayos comparativos con tratamientos estándar, utilizando medidas de impacto relevantes para los pacientes, evaluando la eficacia y también los efectos adversos. En realidad, las regulaciones europeas aceptan solicitudes de comercialización que incluyen ensayos clínicos comparativos, que son esenciales para ayudar a los pacientes y profesionales a escoger la mejor opción.
- Guías específicas para cada enfermedad, que expliquen los requisitos para ese problema (por ejemplo, el tipo de población, las intervenciones y los comparadores, la duración del estudio, las medidas de impacto etc...). Estas guías ya están parcialmente disponibles.
- Talleres públicos sobre temas generales o enfermedades específicas para aclarar preguntas a corto plazo. Las guías que se desarrollan durante estos talleres se utilizarían para actualizar las guías existentes o desarrollar nuevas. Habría que elaborar documentos muy claros describiendo el funcionamiento de estos talleres para impedir que se utilicen para influir indebidamente en los resultados.

- Las preguntas que las compañías hagan a EMA (u a otras agencias de evaluación de tecnologías o a financiadores) deberían hacerse por escrito, y EMA debería proveer las respuestas por escrito (sin reuniones confidenciales); y tan pronto EMA responda, tanto las preguntas como las respuestas deberían estar al alcance del público. EMA debería preparar y poner a disposición del público la lista de preguntas frecuentes y las respuestas correspondientes. Las nuevas solicitudes de asesoría deberían cubrir temas que no se han incluido en estos documentos. Esto reduciría el número de preguntas que EMA tiene que responder. En este contexto, EMA debería evitar cobrar por proveer asesoría.
- Los procesos de asesoría deberían ser públicos para evitar negociaciones confidenciales que eximan a las compañías de cumplir algún requisito regulatorio.
- Expertos independientes deberían proveer las asesorías. No deberían estar involucrados si en los procesos de aprobar la comercialización de medicamentos ni en farmacovigilancia, y deberían ser independientes de la industria.

Teniendo en cuenta el interés público, se pueden publicar las asesorías científicas sin divulgar información comercial confidencial, porque la información clínicamente relevante no es de tipo comercial, sino de carácter científico.

Los componentes de la asesoría científica que se han descrito en los párrafos precedentes permiten el debate público sobre los requisitos científicos de la aprobación de medicamentos, y que se otorgue a las empresas que desarrollan medicamentos los consejos oportunos en respuesta a preguntas que surjan durante el proceso de desarrollo de medicamentos. La discusión pública y la disponibilidad de requisitos científicos no solo permite la inclusión de un espectro más amplio de experiencia, sino que también asegura el uso apropiado de escasos recursos. Los resultados de estas discusiones informarían el proceso general de desarrollo de medicamentos, en lugar de beneficiar únicamente a la compañía farmacéutica como ocurre con el proceso vigente: individual y confidencial. Esto mejoraría la implementación de los ensayos clínicos en general, aportando mejores resultados. Sería más fácil comparar los resultados de los ensayos con diferentes medicamentos, lo que apoyaría la toma de decisiones. Los recursos que se utilizan durante el proceso confidencial vigente bastarían para implementar un proceso público apropiado y oportuno.

Nota: para ver la lista de los firmantes puede ir al enlace que aparece en el encabezado.

Europa. **La protección de datos podría ser un impedimento importante para los ensayos clínicos en Europa** (*Data protection rules could seriously impede clinical trials in Europe*)
Martin Braun et al.
Wilmerhale, 11 de febrero de 2019
<https://www.wilmerhale.com/en/insights/blogs/wilmerhale-privacy-and-cybersecurity-law/20190211-data-protection-rules-could-seriously-impede-clinical-trials-in-europe>
Traducido por Salud y Fármacos

La Junta Europea de Protección de Datos ("EDPB"), que está compuesta por representantes de las autoridades nacionales de protección de datos y el Supervisor Europeo de Protección de

Datos, adoptó recientemente una Opinión Asesora ("Opinión") sobre la interacción entre el Reglamento de Ensayos Clínicos de la Unión Europea ("CTR") y el Reglamento general de protección de datos ("GDPR"). Esta opinión plantea una cuestión importante que merece ser discutida.

La Opinión de EDPB aboga por un enfoque restrictivo al uso del consentimiento como base legal para el procesamiento de datos personales en las actividades de investigación cuando se trata de protocolos de ensayos clínicos. Esto puede requerir cambios importantes en la forma como se comportan muchos actores en el área de los ensayos clínicos y dificultar que las organizaciones farmacéuticas comerciales realicen ensayos clínicos con fines de investigación en la UE. La justificación de "intereses legítimos" tiene límites inherentes, y en la mayoría de los casos otras justificaciones para el procesamiento de datos confidenciales, según lo previsto en el GDPR, no se ajustan a la forma en que las organizaciones privadas de investigación procesan los datos de los ensayos.

- El punto de vista de la Opinión sobre el consentimiento. El CTR exige que las organizaciones obtengan el consentimiento de los individuos para participar en ensayos clínicos, pero el EDPB prácticamente niega la posibilidad de confiar en el consentimiento como base legal para procesar los datos personales asociados al ensayo. Bajo el GDPR, el consentimiento debe ser libremente otorgado, específico, informado e inequívoco. El EDPB insiste en que el "libre" consentimiento significa que las personas deben tener una opción y un control reales, y que no puede haber un libre consentimiento cuando existe un "claro desequilibrio" entre la persona en cuestión y la organización que procesa sus datos personales. Según el EDPB, el desequilibrio de poderes será muy grande cuando los participantes no estén en buenas condiciones de salud, cuando pertenezcan a un grupo en desventaja económica o social, o en cualquier situación de dependencia institucional o jerárquica. Por estas razones, en opinión de la EDPB, el consentimiento no puede ser la base legal adecuada en la mayoría de los casos.

- Intereses legítimos. El EDPB considera que las organizaciones pueden invocar sus intereses legítimos para justificar el procesamiento de datos personales. Esto exige demostrar que los intereses legítimos de las organizaciones no son anulados por los intereses o derechos y libertades fundamentales de la persona en cuestión. Desafortunadamente, existe el riesgo de hacer una interpretación restrictiva de las preguntas "necesarias" y no contestadas sobre el balance entre los riesgos para la salud de los participantes y los intereses en investigación de una organización. Fundamentalmente, esta justificación por sí sola no será suficiente, ya que los datos que se procesan casi siempre califican como "datos confidenciales" según el significado del Artículo 9 GDPR.

- Tareas realizadas en el interés público. El EDPB considera el "desempeño de una tarea realizada en interés público" como una posible justificación. Estas deben estar basadas en la legislación de la UE o en una legislación de un país de la UE. Sin embargo, esta base legal (Artículo 6 (1) (e) GDPR) solo funcionaría para la investigación farmacéutica comercial realizada bajo un mandato público de la UE / país de la UE. Confiar en la legislación nacional crea complejidades e incertidumbres adicionales, especialmente en el contexto de estudios clínicos paneuropeos.

Conclusión

Las organizaciones que realizan ensayos clínicos deben revisar cuidadosamente la forma en que se adhieren a GDPR cuando procesan información que está puramente relacionadas con las actividades de investigación. El EDPB parece haber pasado por alto que, con su enfoque restrictivo hacia el consentimiento puede ser muy difícil, si no prácticamente imposible, que la industria farmacéutica comercial realice ensayos clínicos con fines de investigación en la UE. Este enfoque, que aparentemente busca "maximizar" los derechos de los sujetos a la protección de sus datos, puede poner en peligro la salud pública. Ahora corresponde al legislador de la UE y, mientras tanto, a los países de la UE proteger la investigación farmacéutica comercial especificando que todos los ensayos clínicos realizados de conformidad con CTR son de interés público.

Europa. HMA ofrece recomendaciones sobre ensayos clínicos complejos. (*HMA offers recommendations on complex clinical trials*)

Ana Mulero

Regulatory Focus, 8 de marzo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/3/hma-offers-recommendations-on-complex-clinical-tri>

Traducido por Salud y Fármacos

Un subgrupo de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) de la UE emitió nuevas recomendaciones sobre la realización de ensayos clínicos complejos.

El Grupo para Facilitar los Ensayos Clínicos de HMA (CTFG), coordinado por la Agencia Danesa de Medicamentos, identificó ocho recomendaciones clave para establecer una estrategia para el inicio y la realización de ensayos complejos para el desarrollo de medicamentos personalizados. Se prepararon "en reconocimiento de que el desarrollo de la medicina personalizada está ganando terreno y los ensayos clínicos con sujetos humanos son cada vez más complejos", dijo la agencia danesa.

Las primeras cuatro recomendaciones describen cómo los patrocinadores deben describir y justificar claramente el diseño de un ensayo complejo, mantener la integridad científica, optimizar la viabilidad clínica y garantizar la calidad en la implementación del ensayo y en la seguridad de los sujetos. Las cuatro recomendaciones restantes abordan temas relacionados con la integridad de datos, el balance beneficio-riesgo durante la duración del ensayo, la validación de las pruebas diagnósticas correspondientes y consideraciones sobre la transparencia de los datos.

Los patrocinadores deben leer las ocho recomendaciones junto con la legislación actual de la UE sobre ensayos clínicos, aclaró CTFG en su nuevo documento de 15 páginas. Específicamente, el documento hace referencia a la Directiva de Ensayos Clínicos de la UE 2001/20 / EC. Para obtener más información, también dirige a los patrocinadores a las recomendaciones del grupo de expertos de la Comisión Europea sobre ensayos clínicos para la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos de la Agencia Europea de Medicamentos de 2014. Este reglamento está configurado para reemplazar la Directiva de ensayos clínicos

el próximo año, luego de que se pospusiera desde octubre de 2018 "debido a dificultades técnicas en el desarrollo de los sistemas de información" para lanzar el portal de ensayos clínicos.

El documento también define conceptos básicos de los ensayos clínicos complejos, incluyendo los sub-protocolos, los protocolos maestros y muchos detalles de adaptación. La definición clave de un ensayo clínico complejo se relaciona con si el diseño del ensayo "se compone de partes separadas que podrían constituir ensayos clínicos individuales y/o se caracteriza por amplias adaptaciones prospectivas, como la adición planificada de nuevos productos medicinales en investigación (IMPs) o nuevas poblaciones objetivo".

La información sobre las posibles oportunidades y desafíos que enfrentan los ensayos clínicos complejos en el contexto de la medicina de precisión también se incluye en el documento de la CTFG. El documento argumenta que "el desarrollo impulsado por biomarcadores es ventajoso tanto para los pacientes como para los patrocinadores, porque apunta a emparejar a los pacientes con el que se espera es el mejor tratamiento disponible y podría racionalizar el desarrollo clínico".

Algunas de las barreras y preocupaciones de los ensayos clínicos complejos son su mayor complejidad operativa, en relación con la necesidad de hacer varias adaptaciones, y la transparencia de los datos. "También hay inquietudes sobre el valor científico o de los resultados de los ensayos clínicos complejos en los que se testan de forma paralela varios IMPs en un pequeño número de sujetos, las dificultades en controlar el error de tipo I y los desafíos que se generan cuando hay brazos control compartidos", dijo el subgrupo de HMA.

Las recomendaciones de CTFG se basan, en parte, en la Buena Práctica Clínica del E6 (R2: Addendum integrado a la guía E6 (R1) desarrollada por el Consejo Internacional para la Armonización. Esto coincide con la forma en que las autoridades reguladoras mundiales unieron sus fuerzas en los últimos años para abordar los desafíos de una regulación efectiva de la medicina de precisión.

EMA abre consulta sobre pautas para terapias avanzadas en ensayos clínicos (*EMA Opens Consultation on Guideline for Advanced Therapies in Clinical Trials*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 21 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/ema-opens-consultation-on-guideline-for-advanced-t>

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) abrió un periodo de consulta pública para la nueva guía sobre la estructura y los requisitos de datos para los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos en investigación para terapias avanzadas (MITA ATIMPs), que aplica tanto si son ensayos exploratorios como confirmatorios.

La guía de 53 páginas aborda el desarrollo, la fabricación y el control de calidad, e incluye secciones sobre documentación de

calidad (incluyendo secciones sobre el principio activo y el producto farmacéutico en investigación), documentación no clínica y documentación clínica.

Contexto

Según la guía, los medicamentos de terapia avanzada (MTA, por sus siglas en inglés) incluyen la terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática y los productos de ingeniería tisular.

"En general, el desarrollo de un MTA debe seguir los mismos principios generales que otros medicamentos", dice EMA. "Sin embargo, se reconoce que se espera que las características y peculiaridades distintivas de las MTA tengan un impacto en el desarrollo del producto".

La EMA aboga por un enfoque basado en riesgo para determinar el contenido de un expediente de medicamentos en investigación (IMPD), con los solicitantes realizando un análisis de riesgo inicial basado en el conocimiento existente sobre el tipo de producto y el uso que se le pretende dar.

"Los aspectos que deben tomarse en consideración incluyen el origen de las células, el tipo de vector y / o el método utilizado para la modificación genética, el proceso de fabricación, los componentes no celulares y el uso terapéutico específico según corresponda", dice la guía.

Y la EMA advierte que un desarrollo de calidad inmaduro "puede comprometer el uso del estudio para obtener una solicitud de comercialización (por ejemplo, si el producto no se ha caracterizado adecuadamente). Un sistema de calidad deficiente también puede comprometer la aprobación del ensayo clínico si la seguridad de los sujetos del ensayo está en riesgo".

Guía

Al explicar el desarrollo de los productos MTA, la guía dice que las fases de los ensayos clínicos "generalmente no son tan claras como podrían ser para otros productos", y los ensayos exploratorios, incluyendo los primeros ensayos en humanos, son el objetivo principal de la guía.

En el caso de los ensayos confirmatorios, que se realizan para obtener datos pivotaes para la solicitud de comercialización (SC), la guía dice que los desarrolladores también deben tener en cuenta las directrices relevantes existentes que describen los requisitos de la SC.

En la sección sobre documentación de calidad, la guía señala que el IMPD debe dividirse en una sustancia farmacológica y un producto farmacológico. "Para ciertos MITAs, el material de partida, la sustancia activa y el producto terminado pueden estar estrechamente relacionados o ser casi idénticos. Si es posible, hay que identificar el principio activo, cualquier producto intermedio y el producto final. "En los casos en que la producción de MITAs sea un proceso continuo, no es necesario repetir la información que ya se proporcionó en la parte de sustancia farmacológica, en la sección de producto farmacológico DP".

En la sección de sustancias activas, la guía dice que el mecanismo de acción propuesto "debe presentarse y formar la base para la definición de las propiedades relevantes de la

sustancia activa, incluyendo la actividad biológica (es decir, la capacidad o capacidad específica de un producto para lograr un efecto biológico definido)".

En cuanto al proceso de fabricación MITAs y los controles de proceso, la guía recomienda un diseño cuidadoso y descripciones concisas, paso a paso. "La idoneidad de los controles para el propósito previsto debe ser probada", dice EMA.

Pero es el desarrollo no clínico lo que es realmente único para los MTA, especialmente cuando EMA dice que "se puede utilizar cierta flexibilidad".

"La vía de desarrollo no clínico para los MTA puede ser significativamente diferente a la de otros medicamentos, incluyendo el calendario de los estudios. "El desarrollo secuencial no clínico en el que la cantidad de datos requeridos y la duración de la dosificación aumentan según la fase de desarrollo clínico y el número de pacientes, no es generalmente aplicable a los MTA", informa la guía.

En cambio, en muchos casos, según la guía, es posible que la mayoría de los datos no clínicos estén disponibles antes de su uso en humanos.

"En general, los datos no clínicos que respaldan el uso seguro de un MTA en humanos deben proporcionar información para la estimación de las dosis seguras y biológicamente eficaces que se utilizarán en los ensayos clínicos, respaldar la viabilidad de la vía de administración y el proceso de aplicación apropiado, identificar los problemas de seguridad y los órganos diana para conocer su toxicidad potencial e identificar los parámetros de seguridad que deben adoptarse en los ensayos clínicos", dice la guía.

En cuanto a la documentación clínica, la guía también señala que se espera que las características y peculiaridades distintivas de los MTA tengan un impacto en el diseño del ensayo, específicamente en los ensayos de fase temprana y la selección de dosis, farmacodinámica y farmacocinética / biodistribución, mientras que los principios generales en los ensayos de fase tardía para demostrar la eficacia y la seguridad en el área terapéutica específica no se ven tan afectados y son esencialmente los mismos que para otros productos.

Los comentarios sobre la consulta deben presentarse antes del 1 de agosto.

Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf

Reino Unido. El Reino Unido quiere mejorar la transparencia de los ensayos clínicos (*UK seeks to increase clinical trials transparency*)

Ana Mulero

Regulatory Focus, 25 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/uk-seeks-to-increase-clinical-trials-transparency>

Traducido por Salud y Fármacos

El gobierno del Reino Unido emitió un documento de políticas para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en respuesta a 10 recomendaciones que se incluyeron en el informe del comité de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes en 2018.

La Subsecretaria de Estado para Salud del Parlamento, la baronesa Blackwood dijo "Los hallazgos de la investigación deben comunicarse de manera oportuna, clara y relevante para los usuarios de la evidencia", y agradeció la oportunidad de abordar el informe de octubre de 2018. "Solo con un sistema que valora la transparencia podemos mejorar la atención al paciente y apoyar la sostenibilidad del sistema de salud a través de la investigación".

La primera recomendación requería un compromiso explícito sobre la introducción de requisitos para respaldar la transparencia de los ensayos clínicos en virtud del nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR) de la UE, cuya implementación está programada para 2020. En respuesta, el nuevo documento de política señaló que en abril de 2018 el gobierno del Reino Unido reafirmó su compromiso con "implementar todos los requisitos" del CTR "que están bajo su control".

Las respuestas a las recomendaciones dos a cinco se refiere a un nuevo requisito relacionado con la presentación de datos para monitorear mejor los compromisos del sector universitario, los planes para pedir a las unidades del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra que contribuyan a asegurar la publicación de los resultados de los ensayos clínicos identificados en el informe, el desarrollo de "acuerdos modelo de ensayos clínicos" para la investigación farmacéutica, así como las consideraciones que la Autoridad de Investigación en Salud (HRA) ya está teniendo en cuenta relacionadas con la recopilación de información definitiva del registro de ensayos clínicos. La respuesta a la recomendación seis es una versión un poco más detallada de la respuesta a la quinta, agregando los planes de HRA de publicar un resumen de su nueva estrategia en 2019.

Las respuestas a las recomendaciones siete, ocho y nueve describen cómo el gobierno se comprometió a identificar la mejor manera de dirigir a la HRA para que publique información sobre ensayos clínicos no registrados y a solicitar a la HRA que publique su nueva estrategia de transparencia para fin de año, además de a trabajar con la HRA para encontrar el equilibrio adecuado al implementar las nuevas medidas para mejorar la transparencia. El gobierno del Reino Unido "sigue consultando con la HRA y con otras partes interesadas sobre la mejor manera de impulsar mejoras en la transparencia y la forma de hacerlo respetando el mandato de la HRA", dice la respuesta a la décima recomendación.

El documento de política se presenta en un momento en que lo que parece más probable es que el Reino Unido salga de la Unión Europea sin un acuerdo. La guía sobre la preparación para Brexit sin acuerdo de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) incluye guías publicadas en octubre pasado sobre el suministro de medicamentos en investigación para ensayos clínicos y la guía de enero sobre arreglos para modificar las regulaciones existentes sobre ensayos, productos farmacéuticos y

dispositivos médicos. En enero, el gobierno del Reino Unido también publicó tres artículos sobre el borrador de legislación para regular productos farmacéuticos, dispositivos y ensayos como parte del plan de contingencia en el caso de un Brexit sin acuerdo.

Ver el documento completo en inglés en <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-trials-transparency-government-response-to-the-science-and-technology-committees-inquiry/government-response-to-the-house-of-commons-science-and-technology-committee-report-on-research-integrity-clinical-trials-transparency>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

El reembolso de los gastos relacionados con ensayos clínicos podría incentivar la participación de voluntarios

Salud y Fármacos, 29 de abril de 2019

Usa serie de cambios legales a nivel estatal (California y Pensilvania, y le van a seguir Texas, Massachusetts y Florida) y federal podrían contribuir a aumentar la participación en los ensayos clínicos al reembolsar a los pacientes por los costos relacionados con el estudio. Estos procesos legislativos han sido liderados por Dana Dornsife, fundadora de la Fundación del Cáncer Lazarex, quién afirma que los reembolsos no son una coerción; y según un artículo reciente [1] está en línea con los cambios del lenguaje en las guías de la FDA de enero de 2018 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/payment-and-reimbursement-research-subjects>) que eliminaron la preocupación por la coerción o la inducción indebida.

La guía dice: "Pagar a los sujetos de investigación a cambio de su participación es una práctica común y, en general, aceptable". Sin embargo, esta frase parece confusa, una cosa es pagar por participar y otra cosa es reembolsar los gastos de bolsillo, que sí es una práctica frecuente. En algunos casos los investigadores o las CROs (OICs en español), para facilitar el transporte de los pacientes, establecen acuerdos con Lyft o Uber.

La Fundación Lazarex tiene su sede en EE UU y ayuda a los pacientes con cáncer a encontrar ensayos clínicos y les reembolsa los gastos de bolsillo. Uno de sus programas, IMPACT (mejorando el acceso de pacientes a ensayos clínicos oncológicos), ayuda a los pacientes oncológicos en los que ha fracasado el tratamiento estándar a buscar un ensayo clínico que este reclutando pacientes de sus características. Otro de los objetivos es reclutar más minorías y mejorar la retención de los pacientes eliminando las barreras a su participación (como por ejemplo los gastos de transporte).

El programa IMPACT en este momento está financiado parcialmente por la industria farmacéutica, pero se espera que más compañías contribuyan, y que a finales de este año este totalmente financiado por la industria. Amgen contribuyó US\$2 millones como patrocinador fundador para lanzar el programa en la Universidad de California San Francisco y en el Centro de Cáncer de la Universidad del Sur de California.

A nivel federal, Lazarex y miembros del Congreso lideraron el esfuerzo para incluir en el proyecto de ley fiscal (The House Appropriations Committee Fiscal Year 2019 Labor, Health and Human Services, Education Funding Bill, página 52) una directiva para que el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) adopte "una nueva iniciativa piloto para investigar el impacto de

aconsejar a los pacientes y reembolsar los gastos relacionados con su participación en ensayos clínicos oncológicos en la inscripción y retención de pacientes en los ensayos clínicos, el impacto en los pacientes y en los resultados de la investigación, y hacer el estudio para determinar si hay diferencias entre las minorías y los grupos que están infrarrepresentados".

1. Melissa Fassbender Law to provide reimbursement for clinical trial costs, laying 'a path forward for change' *Outsourcing Pharma*, 23-Oct-2018 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/10/23/Clinical-trial-related-patient-expenses-to-be-reimbursed-as-part-of-state-and-federal-initiatives>

Estrategias para acelerar el proceso de inscripción en ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 30 de abril de 2019

Los centros de investigación que hacen ensayos clínicos a menudo se ven abrumados por los pacientes que consultan después de haber visto anuncios diseñados para acelerar el reclutamiento. ThreeWire, que forma parte del Grupo WIRB-Copernicus (WCG) ha contratado con asistentes de inscripción para que realicen algunas tareas necesarias que no siempre se hacen por limitaciones de tiempo.

A continuación, destacamos los puntos más importantes de una entrevista entre Outsourcing-Pharma (OSP) y la gerente de WCG ThreeWire, Molly Hair [1].

Según Molly Hair, el principal desafío para inscribir pacientes es ubicar a los sujetos adecuados y garantizar que continúen participando hasta que se termina el estudio. El 68% de los centros de investigación no cumplen con los objetivos de inscripción proyectados y el 11% no logran inscribir a un solo sujeto.

Los centros pueden identificar a algunos pacientes a través de sus registros o redes, ésta es generalmente la forma más eficiente; y también está aumentando el uso de campañas de difusión en los medios de comunicación tradicionales o digitales. El resultado de estas campañas puede abrumar a los centros pequeños que no cuentan con personal suficiente para procesar a los que manifiestan interés. Se estima que un tercio de las llamadas no llegan a ser procesadas. También se sabe que, si se demoran una semana o más en volver a llamar a un paciente potencial, a menudo es demasiado tarde.

Los investigadores principales generalmente delegan la responsabilidad de establecer la elegibilidad del paciente al coordinador del centro, quien, o bien a través de medios digitales o de una llamada telefónica, analiza si los interesados cumplen

con los criterios de inclusión / exclusión de un estudio, y cita a los pacientes elegibles para que vayan al centro. Sin embargo, la tarea principal del coordinador es gestionar los estudios, generalmente varios a la vez, por lo que no siempre puede ponerse en contacto con todos los posibles participantes, o alternativamente no logra retener a los pacientes inscritos en el estudio.

Una solución al problema es utilizar centros de telefonía para devolver las llamadas de posibles pacientes. Estos centros deben seguir un formato de conversación aprobado por los organismos reguladores, pero pueden ayudar a proporcionar respuestas de manera eficiente y también pueden incluir preguntas para determinar si se debe referir al paciente al centro de investigación.

Otro problema es que a veces el coordinador del estudio está trabajando en múltiples estudios y está intentando activamente reclutarlos para todos simultáneamente. Por lo tanto, si reciben un paciente a través de una campaña de divulgación que no califica para el Estudio A pero que probablemente califique para el Estudio B, pueden referir a ese paciente al Estudio B, a pesar de que la campaña de difusión en los medios del Estudio A fue la forma en que el paciente se puso en contacto con el centro de investigación. Si bien no es intencional, esto podría resultar en que el presupuesto que un patrocinador invierte en los medios de comunicación beneficia al estudio de otro patrocinador.

ThreeWire desarrollará primero una estrategia de inscripción que ayudará a identificar a los pacientes conocidos (los que figuran en sus bases de datos o redes) con la mayor eficacia posible. Además, cuando sea apropiado, ThreeWire desarrollará una campaña de divulgación para localizar a pacientes adicionales. Luego, para asegurarse de que todos los pacientes calificados se evalúan adecuadamente y se inscriban cuando sea apropiado, ThreeWire utilizará asistentes de inscripción (EA) para brindar más apoyo al dentro de investigación.

Los EA son individuos ubicados en lugares dedicados a proveer todo el apoyo y realizar las funciones previas a la inscripción de un paciente en un ensayo en concreto. Realizan evaluaciones estrictas y personalizables para asegurarse de que las referencias al centro son de calidad. También tienen acceso a los portales y protocolos del centro y pueden determinar cómo pueden contribuir a que avance el ensayo. Esto les permite crear un plan de inscripción personalizado para satisfacer esas necesidades. El EA está disponible tantas horas a la semana como sea necesario, durante el tiempo que sea necesario; y son el punto de contacto durante todo el proceso de inscripción hasta que el Investigador obtiene el consentimiento informado.

Los EA permiten que los coordinadores de los estudios puedan concentrarse en sus tareas, y al concentrarse solo en una tarea y proporcionar atención personalizada contribuyen a mejorar el proceso de inscripción. En un centro, antes de contratar a ThreeWire para un estudio global de Fase III se reclutaron 20 pacientes en 10 meses. Después de contratar a ThreeWire, reclutaron a 70 pacientes en 7 meses, es decir, se quintuplicó la tasa de inscripción.

A diferencia de los reclutadores normales, el EA se centra exclusivamente en la inscripción en un centro para un estudio

específico. Cuando los centros de investigación tienen reclutadores, estas personas suelen reclutar para múltiples estudios. Algunos centros designan a miembros del equipo para que participen en actividades típicas de inscripción, como un complemento a sus tareas. Esto significa que tienen otras responsabilidades que pueden tener prioridad. Además, los EA están capacitados en reclutamiento y publicidad.

Estamos trabajando constantemente en mejorar el proceso de reclutamiento. Una herramienta útil es el proyecto ORRCA del Reino Unido (<http://www.orrca.org.uk/>) que incluye una base de datos de reclutamiento, en la que se pueden hacer búsquedas, donde los patrocinadores pueden enterarse de los nuevos proyectos de investigación e identificar las estrategias de reclutamiento más efectivas.

Referencia

1. Melissa Fassbender Strapped for time, not patients? Enrollment assistants aim to unclog the recruitment bottleneck. Outsourcing, 6 de febrero de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/06/Clinical-trial-enrollment-assistants-aim-to-unclog-the-recruitment-bottleneck>

La tecnología y el proceso de reclutamiento

Salud y Fármacos, 30 de abril de 2019

Según Carla Balch, CEO de TransMed Systems, la tecnología ha permitido a las organizaciones de investigación por contrato (CRO), patrocinadores y médicos comprender mejor la población de pacientes y las complejidades de cada ensayo clínico. Recientemente, Medidata se asoció con Cognizant para desarrollar servicios que reduzcan las barreras a los ensayos clínicos, como el emparejamiento de pacientes con los protocolos de los ensayos clínicos [1].

En el proceso de reclutamiento, verificar la disponibilidad del paciente es tan importante como determinar su elegibilidad. El software clínico puede proporcionar a la industria la capacidad de comprender quién puede participar y cuándo. "Ahora, con la tecnología, no solo es más fácil y rápido hacer el despistaje de pacientes elegibles, sino que también los pueden identificar de forma más oportuna y localizar a los participantes ideales para ensayos sofisticados", dijo Balch a outsourcing [1].

"Al usar análisis predictivos podemos saber cuántos pacientes pueden estar disponibles, este es un gran cambio respecto a la forma en que hacemos las cosas en este momento", explicó [1]. Es decir, el software de análisis predictivo puede ayudar a entender el tipo de pacientes que se inscribirán en un centro específico, y cuándo lo harán. Cuando se utilizan estos programas para estudiar las características de los pacientes en las bases de datos o en las historias médicas electrónicas, los patrocinadores de los ensayos o los investigadores pueden determinar dónde deberían estar disponibles los ensayos clínicos.

Cuando se automatizan los procesos de detección de pacientes elegibles con programas electrónicos disponibles en la nube, es más fácil reclutar a los pacientes en el momento en que son elegibles, porque el programa ayuda a identificar cambios en imágenes o pruebas diagnósticas, y a veces los clínicos no relacionarían esos cambios con la posibilidad de inscribir al paciente en un ensayo clínico.

Referencia

1. Maggie Lynch 'Couldn't do it without technology': Embracing clinical software for trial recruitment. Outsourcing, 15 de febrero de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/15/Couldn-t-do-it-without-technology-Embracing-clinical-software-for-trial-recruitment>

El reclutamiento para ensayos clínicos en las comunidades

Salud y Fármacos, 30 de abril de 2019

Proximity Health Solutions (PHS) tiene como objetivo abordar el reclutamiento para los ensayos clínicos reuniéndose con los pacientes en su lugar de residencia, utilizando su acceso a líderes de opinión locales y lugares de la comunidad para educar e inscribir a posibles participantes cerca de los centros de investigación [1].

PHS es una división de TSN Media Group, una compañía fundada en 1993 que se dedica al marketing de servicios de salud. Con frecuencia, los clientes de TSN han solicitado que recluten pacientes locales para participar en algún evento. TSN tiene acceso a 20.000 centros y líderes de opinión que pueden dirigir seminarios educativos. Teniendo en cuenta esa trayectoria de contacto con los pacientes, los clientes de TSN, incluyendo una agencia gubernamental, empezaron a solicitarle ayuda para reclutar pacientes para ensayos clínicos. Así nació PHS.

Jeff Schwarz, vicepresidente de marketing de PHS, dijo que la empresa tiene alcance nacional, y ayuda a los patrocinadores y organizaciones de investigación por contrato (CROs) a relacionarse con la comunidad.

Como sugiere su nombre, PHS recluta pacientes que se encuentran cerca del centro de investigación que utiliza su cliente. "PHS formula planes de reclutamiento individuales, trabajando con las comunidades y con líderes de opinión locales, y utiliza los centros comunitarios y los medios locales de comunicación para reclutar y educar a los pacientes que residen cerca de los centros de investigación que interesan a sus clientes", dijo Schwarz.

Por su cercanía con la comunidad, PHS puede reclutar pacientes que no suelen estar bien representados en los ensayos clínicos. Los eventos educativos en vivo, también disponibles en línea, sirven para educar a los posibles participantes en los ensayos sobre las condiciones médicas y los detalles específicos del estudio. PHS alienta al personal del centro de investigación a participar en estos eventos para establecer relaciones con los pacientes, y desarrollar un sentido de "familiaridad" al inicio del proceso.

Referencia

1. Melissa Fassbender. In close proximity: New recruitment firm emphasizes grassroots efforts on a nationwide scale. Outsourcing, 25 de febrero de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/25/Proximity-Health-Solutions-aims-to-tackle-clinical-trial-recruitment-locally>

Microsoft desarrolla programa (Bot) para reclutar pacientes en ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 30 de abril de 2019

Microsoft, como parte de su iniciativa para enviar mensajes de salud, ha creado un programa de ordenador para emparejar pacientes con ensayos clínicos para los que podrían ser elegibles.

El Bot de ensayos clínicos busca ensayos clínicos relacionados con una enfermedad que puedan ser de interés para pacientes o para clínicos, quienes tras responder a varias preguntas reciben una serie de enlaces a ensayos clínicos que responden a sus necesidades. Este bot también puede ayudar a los patrocinadores a identificar posibles participantes [1].

Esta tecnología se desarrolló como parte de un proyecto en el laboratorio que la Corporación Microsoft tiene en Israel. Utiliza lectura mecánica, una forma de inteligencia artificial que lee y selecciona los criterios de selección, y utiliza estos datos para determinar qué pacientes son adecuados. Subsecuentemente, estos pacientes tienen que responder algunas preguntas de elección múltiple, y el programa puede generar alguna pregunta adicional, con los que va refinando la lista de ensayos adecuados.

Microsoft no tiene intenciones de comercializar su programa, pero está negociando con las compañías farmacéuticas para que se pueda utilizar para reclutar pacientes.

Referencia

1. Maggie Lynch. Clinical Trials Bot from Microsoft to bolster trial recruitment. Outsourcing, 5 de marzo de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/03/05/Clinical-Trials-Bot-from-Microsoft-to-bolster-trial-recruitment>

IBM y Boehringer Ingelheim se asocian para utilizar tecnología blockchain en ensayos clínicos (IBM and Boehringer Ingelheim partner on blockchain for clinical trials)

Lynn Greiner

IT World Canada, 22 de marzo de 2019

<https://www.itworldcanada.com/article/ibm-and-boehringer-ingelheim-partner-on-blockchain-for-clinical-trials/415962>

Traducido por Salud y Fármacos

Boehringer Ingelheim Ltd. (Canadá) (BI) e IBM Canadá se asocian para hacer que los ensayos clínicos sean más seguros y eficientes a través del uso de tecnología blockchain (blockchain es tecnología digital, que no permite copiar, pero si distribuir información encriptada. La información no se puede borrar y se pueden identificar todos los cambios que se ejecuten en la base de datos).

Por primera vez en Canadá, la tecnología blockchain se utilizará en paralelo con las técnicas tradicionales para registrar y rastrear los itinerarios de los pacientes a lo largo de un proyecto piloto que comenzará este mes.

"El sistema blockchain registrará el consentimiento informado del paciente y luego rastreará el avance del paciente a lo largo del ensayo", explicó Bryan Addeman, líder del mercado blockchain en IBM Canadá en un correo electrónico. "La idea es que cuando el paciente acuda al centro de investigación, los investigadores tendrán acceso a un portal donde podrán ver qué procedimientos

ha aceptado el paciente y, lo que es más importante, a los que no ha dado su consentimiento para esa visita específica. La esperanza es que los riesgos de violar el consentimiento del paciente se puedan identificar y resolver antes de que ocurran, mejorando la seguridad del paciente".

El sistema proporcionará una fuente de información única que siempre estará actualizada, y otorgará a cada parte interesada (pacientes, centros de investigación clínica, patrocinadores farmacéuticos, inspectores de agencias reguladoras y otros) acceso solo a la información que están autorizados a ver, protegiendo la intimidad paciente.

El Dr. Uli Brödl, vicepresidente de asuntos médicos y regulatorios de BI, Canadá, dijo que la empresa había comenzado a pensar en la propuesta del valor de blockchain para la atención médica en 2017 y se acercó a IBM a mediados de 2018. Ya está utilizando la tecnología para gestionar la cadena de suministro, y está buscando otras aplicaciones empresariales como el intercambio de datos y los sistemas de pago.

"Desde que estamos en el negocio de los ensayos clínicos, nos hemos dado cuenta de que el ecosistema es muy complejo, con muchas partes interesadas, lo que genera algo de desconfianza, falta de transparencia, otorga poco poder al paciente, mucha ineficiencia, procesos ineficientes, que pueden afectar la calidad de los ensayos y aumentar sus costos" dijo. "Con esto en mente, y como creemos en el poder de las asociaciones para alcanzar el éxito, nos acercamos a IBM con un proyecto para mejorar en última instancia la atención al paciente y cuidar mejor de los pacientes en el sistema de salud".

Continuó: "nuestra comprensión y nuestra hipótesis es que la tecnología blockchain en la atención médica mejora la confianza, la transparencia, el empoderamiento del paciente y los ensayos clínicos, ya que la automatización del proceso reduce los errores humanos, lo que aumenta la calidad de los ensayos y la seguridad del paciente a un costo bajo".

Addeman dijo que, si bien esta es la primera aplicación en ensayos clínicos, durante el último año ha aumentado el uso de tecnología blockchain en la atención médica, en gran parte con el consentimiento del paciente para acceder a sus historias clínicas. La gestión de la identidad y la verificación de las solicitudes son otros dos temas candentes. Dijo que, aunque en muchos casos el uso de blockchain requiere un cierto nivel de adopción antes de que veamos los beneficios, el proyecto de BI es emocionante porque podría mejorar inmediatamente la seguridad del paciente.

También podría utilizarse en múltiples tipos de ensayos, según Brödl. "El concepto debe ser aplicable a cualquier etapa de la enfermedad y debe ser aplicable a los ensayos de prevención, así como a los ensayos de tratamiento", anotó. "La tecnología y el valor de la tecnología son bastante agnósticas a la enfermedad".

Los resultados de los proyectos piloto se esperan para la segunda mitad de este año.

Nota de Salud y Fármacos. Maggie Lynch añade en su poste en outsourcing (Boehringer Ingelheim and IBM bring blockchain to clinical trials <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/14/Boehringer-Ingelheim-and->

[IBM-bring-blockchain-to-clinical-trials](#)) que el 60% de los ejecutivos de la industria planean utilizar soluciones blockchain en los próximos años, y que algunas compañías ya la están utilizando. Por ejemplo Scientist.com, una página de internet para las necesidades de desarrollo clínico añadió DataSmart, que utiliza tecnología blockchain para proteger la información durante todo el proceso de desarrollo. Alpha Genesis la está utilizando en experimentación en animales y Certara para ampliar su investigación en transparencia. Se estima que, en el 2025, el valor del uso de tecnología blockchain en salud alcance los US\$5.160 millones.

Trialbee y Linical se asocian para reclutar

Salud y Fármacos, 30 de abril de 2019

Trialbee y Linical Accelovance se unen para hacer ensayos clínicos centrados en el paciente, que utilicen innovaciones digitales para establecer un único punto de contacto y acelerar los procesos de inscripción y retención de pacientes en los ensayos clínicos.

Trialbee aporta su plataforma centralizada en línea que ayuda a emparejar a los pacientes con los ensayos clínicos. Esta plataforma permite establecer comunicación directa con grupos de pacientes a través de medios digitales y aplicaciones móviles. Linical Accelovance es una CRO que gestiona proyectos multinacionales, trabaja con una red de centros de investigación y tiene bases de datos de pacientes. Juntas, estas dos empresas trabajarán en refinar los procesos, acelerar el proceso de reclutamiento, y mejorar el diseño para facilitar la participación de los pacientes y su retención (se estima que el 30% de los pacientes abandonan el ensayo clínico) [1].

1. Maggie Lynch. Trialbee and Linical partner for patient-centric trial recruitment. Outsourcing Pharma, 28 de marzo de 2019 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/03/28/Trialbee-and-Linical-partner-for-patient-centric-trial-recruitment>

Viabilidad de la reidentificación de individuos en grandes bases nacionales de datos sobre actividad física de las que, con ayuda del aprendizaje automático, se había eliminado la información de salud protegida

Liangyuan Na, Cong Yang; Chi-Cheng Lo, et al *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e186040.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6040

<https://es.jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2719130> De libre acceso en inglés

Puntos clave

Pregunta. ¿Es posible reidentificar datos de actividad física de la que se ha eliminado información de salud protegida mediante el uso del aprendizaje automático?

Conclusiones. Este estudio transversal utilizó datos de actividad física a nivel nacional pertenecientes a 14 451 individuos de las Encuestas Nacionales de Evaluación sobre Nutrición y Salud de 2003-2004 y 2005-2006. La máquina de vectores de soporte lineal y los bosques aleatorios reidentificaron los datos sobre actividad física a un nivel de 20 minutos de aproximadamente el 80 % de los niños y el 95 % de los adultos.

Significado. Las conclusiones de este estudio sugieren que las prácticas actuales para desidentificar los datos sobre actividad física son insuficientes para mantener la privacidad y que la desidentificación debe agregar los datos sobre actividad física de muchas personas para asegurar la privacidad de los individuos.

El resto del artículo en inglés se puede abrir en el enlace de arriba

Nota de Salud y Fármacos: Esto podría afectar a los ensayos clínicos que utilizan grandes bases de datos. En este caso, los investigadores lograron identificar a los individuos a partir de la información sobre actividad física. En este momento, en EE UU, los datos de actividad física no están protegidos por las leyes de confidencialidad. Los investigadores utilizaron una base anonimizada de datos que contenía información de actividad física y datos sociodemográficos, y utilizando estrategias de inteligencia artificial lograron identificar a quién pertenecían los datos. Es decir, que algunas bases de datos de salud que se consideran anonimizadas podrían someterse a procesos similares y se podría re-identificar al individuo.

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

BloombergLaw, 23 de octubre de 2018

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

Traducido por Salud y Fármacos

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

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

El Centro para la Ciencia Responsable demandó a la FDA para que añadiese tres puntos informativos a su reglamento sobre consentimiento informado y ofreciera a los participantes en ensayos más información sobre las diferencias de experimentar con animales y con humanos. La primera solicitud del grupo fue rechazada porque el tribunal no tenía la autoridad para escuchar la demanda. El segundo intento del grupo fracasó por los mismos motivos, dijo el juez James E. Boasberg, el Tribunal de Distrito de Estados Unidos para el Distrito de Columbia, y el 22 de octubre de 2018.

La idoneidad del consentimiento suele ser un elemento clave en los juicios relacionados con la investigación médica. Y reclutar suficientes participantes para los ensayos clínicos es un continuo reto para las compañías farmacéuticas que quieren obtener el permiso de comercialización de sus productos. Esto es especialmente cierto en la carrera para desarrollar terapias biológicas innovadoras para el cáncer, como CAR-T, que

manipula los genes del sistema inmunológico de un paciente para que ataque las células cancerosas. Uno de los demandantes de Centro es el padre de un paciente de 24 años, Max Vokhgelt, quien murió dos días después de recibir tratamiento con CAR-T cuando participaba en un estudio clínico de Juno.

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

Solicitud denegada

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

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

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

Boasberg rechazó la queja original del grupo porque el Centro para la Ciencia Responsable no había establecido suficientemente que tenía derecho a demandar a la FDA por esos motivos, pero permitió que el grupo hiciera una enmienda, y volviera a presentar su queja e intentara establecer que tenía ese derecho.

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

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

BloombergLaw solicitó comentarios al gobierno, pero nadie estaba disponible para responder.

Sherman Silverstein Kohl Rose & Podolsky representaron al Centro para la Ciencia Responsable que se describe a sí mismo

como una organización sin fines de lucro que reclama pruebas más modernas y predictivas para el desarrollo de medicamentos.

La División Civil, Sección de Protección al Consumidor, Departamento de Justicia representó a la FDA. El caso se puede encontrar en: Ctr. for Responsible Sci. v. Gottlieb (<https://www.leagle.com/decision/infdc020180427j17>) 2018 BL 388055, D.D.C., No. 17-2198 (JEB), 10/22/18.

Otra noticia sobre este tema se puede leer en inglés en: Melissa Fassbender. Watchdog files lawsuit against FDA to revamp informed consent, citing 150 deaths *Outsourcing Pharma*, 1 de noviembre de 2018 https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/11/01/Watchdog-files-lawsuit-against-FDA-to-revamp-informed-consent-citing-150-deaths?utm_source=MKT_1118&utm_campaign=Monthly_Recap&utm_medium=email

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

¿Cuánto se alargarían los ensayos clínicos oncológicos si se utilizaran medidas de supervivencia promedio en lugar de medidas indirectas?

Salud y Fármacos, 9 de abril de 2019

El proceso de desarrollo de un medicamento oncológico dura entre 6 y 15 años. Chen y colaboradores [1] quisieron calcular el tiempo adicional que se necesitaría si la FDA, en lugar de aceptar medidas indirectas de la eficacia del medicamento, exigiera información sobre el promedio de supervivencia que aporta. Para ello, hicieron un estudio retrospectivo de 107 medicamentos oncológicos que la FDA aprobó entre 2006 y 2017 para 188 indicaciones, y sus respectivos ensayos clínicos pivotaes (es decir, lo que utiliza la FDA para otorgar los permisos de comercialización). Los autores utilizaron las publicaciones existentes, los resúmenes de presentaciones en conferencias y los insertos de la FDA.

La medida más importante fue la duración que debería tener el estudio para obtener el objetivo primario utilizado para lograr la aprobación de cada medicamento para cada una de las indicaciones. Esto se estimó a partir de las fechas de inscripción, las fechas límite del análisis, el tiempo hasta obtener una respuesta, la mediana de la duración de la respuesta, la mediana de supervivencia sin progresión y la mediana de supervivencia media.

El uso de medidas indirectas para la aprobación de productos oncológicos se asoció con once meses menos de tiempo en el desarrollo de un medicamento que si se hubieran utilizado medidas de supervivencia promedio (el uso de supervivencia sin progresión se asoció a ahorros de 11 meses y el uso de tasa de respuesta con ahorros de 19 meses).

Referencia

- Chen EY, Joshi SK, Tran A, Prasad V. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. Published online April 01, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2018.8351

Estudios multicéntricos y efectos del tratamiento

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2019

Stephen Senn y Roger Lewis, usando el ejemplo de un ensayo clínico multicéntrico de un tratamiento para la migraña, explican como se debe hacer el análisis estadístico de los estudios multicéntricos [1]. Hay que hacer estudios multicéntricos porque generalmente no se puede reclutar el número necesario de

pacientes en un solo lugar, y para mejorar la validez externa o la posibilidad de generalizar los resultados a otras poblaciones.

Esta necesidad de incluir varios centros complica el análisis estadístico de los resultados, ya que los resultados que se obtienen en los diferentes centros pueden ser sistemáticamente diferentes, por diferentes razones: diferencias en la población, en el sistema de salud, en las pautas de tratamiento etc. Por lo tanto, para estimar con precisión el efecto del tratamiento, su variabilidad y su impacto en los pacientes, el análisis de los resultados de un ensayo multicéntrico debe tener en cuenta la variabilidad de resultados entre los diferentes centros.

El ensayo clínico que comenta Senn inscribió a 875 participantes, en un total de 123 centros de investigación de 9 países; pero, al hacer el análisis estadístico informó los resultados según si el centro estaba en EE UU o fuera de EE UU. Es importante destacar que posteriormente hicieron un análisis de sensibilidad que tenía en cuenta el efecto de haberse inscrito en diferentes países.

El análisis estadístico de los ensayos clínicos multicéntricos debe proveer un estimado válido del efecto del tratamiento (por ejemplo, la diferencia de la media en el cambio en los resultados experimentados por los pacientes de ambos grupos: casos y controles) y debe cuantificar la incertidumbre restante o la precisión del efecto del tratamiento que se ha estimado. Puede ocurrir que los pacientes de los diferentes centros tengan un pronóstico diferente, pero el mismo efecto del tratamiento, o podrían diferir en ambos aspectos. En este artículo Senn y Lewis solo discuten el primer escenario (diferente pronóstico y mismo efecto del tratamiento).

En los estudios multicéntricos, los pacientes deben estratificarse a nivel de centro, pues así se equilibran mejor las diferencias entre los centros y mejora la precisión de la estimación del efecto del tratamiento. Cuando las muestras son relativamente pequeñas, también se reduce el riesgo de que los centros con menos pacientes, pero con resultados mucho mejores o peores que los otros centros sesguen los resultados.

Está ampliamente reconocido que las diferencias en el efecto del tratamiento en cada centro impactan las estimaciones del efecto del tratamiento. Lo que según Senn y Lewis podría ser más importante y está menos conocido es el efecto de las diferencias entre los centros en la precisión del estimado del efecto del tratamiento. Aun cuando la estratificación se haya hecho bien y haya logrado un equilibrio entre los centros, los intervalos de confianza y los valores de la P pueden variar significativamente

dependiendo de si el modelo estadístico para estimar el efecto del tratamiento incluye el efecto del centro; y esto puede afectar la interpretación general del ensayo clínico y de los resultados.

La incertidumbre en el estimado del efecto del tratamiento se define como la variabilidad en las estimaciones que, hipotéticamente, se obtendrían si los ensayos clínicos multicéntricos se repitieran varias veces, idealmente por grupos independientes. Esto se puede hacer de dos formas: 1. Se utilizan los mismos centros, pero la asignación aleatoria de los pacientes se va cambiando cada vez, manteniendo la misma estratificación de la muestra; 2. Se utilizan diferentes centros para cada ensayo, seleccionándolos a partir de un marco muestral más grande y de características parecidas. En su artículo, Senn y Lewis se refieren solo a la primera alternativa.

Imagínese que se analizan los mismos resultados de un estudio multicéntrico utilizando dos modelos estadísticos diferentes: 1. Un modelo que no incluye un término para el efecto del centro, es decir se asume que toda la variación se debe a las diferencias en la respuesta de los pacientes, sin tener en cuenta ninguna diferencia sistemática entre los diferentes centros. 2. Un modelo que tiene en cuenta las diferencias entre pacientes, y las diferencias sistemáticas entre los centros. Estos dos métodos arrojarán niveles de incertidumbre de la estimación del efecto del tratamiento diferentes, (es decir la variabilidad del efecto medio del tratamiento cuando se repita el mismo ensayo serán diferentes) y se reflejará en diferentes intervalos de confianza alrededor de la estimación. El primer modelo sobreestimaré la variabilidad en la media del efecto del tratamiento, porque asume que toda la variabilidad se debe a los pacientes. En este caso los intervalos de confianza serán más amplios y el poder estadístico será más bajo. Lo opuesto ocurre con el segundo método que, al reconocer el efecto del centro, elimina las diferencias atribuibles a los centros y arroja datos más precisos del efecto del tratamiento en los pacientes (intervalos de confianza más estrechos y mayor poder estadístico).

Hay varios modelos estadísticos que se pueden utilizar para incluir los efectos del centro al estimar los efectos del tratamiento. El más simple es tratar los centros como efectos fijos – cada centro se asocia con su propio efecto en el impacto en el paciente.

Todos los modelos estadísticos que incluyen el efecto del centro parten de la base de que los pacientes son más parecidos a los reclutados en el mismo centro que a los reclutados en otros centros de investigación. Cuando eso no es así, los resultados del análisis pueden estar sesgados o los estimados de incertidumbre pueden ser incorrectos.

Los autores también critican que los ensayos multicéntricos, tal como se están haciendo, no necesariamente maximizan la generalización de los datos. Eso sería cierto si los centros se escogieran de forma aleatorizada, pero generalmente no sucede así. Los centros se eligen por su potencial para inscribir pacientes, o por la familiaridad con los investigadores. Por lo tanto, los resultados de los ensayos multicéntricos pueden no ser aplicables a todas las poblaciones.

En el ensayo que Senn y Lewis utilizan como ejemplo, los resultados fueron muy similares (tanto la estimación del efecto

del tratamiento como los intervalos de confianza) cuando se analizaron dicotómicamente, centros en EE UU vs fuera de EE UU, que cuando se analizaron por país, es decir 9 posibilidades. El método preferido es el que ajusta los resultados por país (sobre ajustar cuando no hay diferencias entre los países no afecta los resultados, pero la situación contraria – no ajustar cuando hay diferencias reales si pudiera tener consecuencias).

Referencia

1. Senn SJ, Lewis RJ. Treatment Effects in Multicenter Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2019;321(12):1211–1212. doi:10.1001/jama.2019.1480

La evolución de la adaptabilidad: equilibrio entre la velocidad y la evidencia. (*The evolution of adaptiveness: balancing speed and evidence*)

Eichler HG, Barker R, Bedlington N et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2018; 17: 845–846
Traducido por Salud y Fármacos

Durante los últimos años, se han discutido mucho los enfoques "adaptativos" para comercializar medicamentos. Describimos la evolución del acercamiento adaptativo y de los conceptos desarrollados por ADAPT SMART, un consorcio de múltiples grupos interesados, financiado por la Iniciativa Europea de Medicamentos Innovadores.

Permitir que los pacientes accedan rápidamente a tratamientos prometedores que necesitan, y a la vez asegurar que los pacientes, los profesionales de la salud y otros tomadores de decisiones tienen información adecuada sobre los beneficios, riesgos y costos al lanzar un tratamiento nuevo es un gran desafío. Alrededor de 2010, un grupo que emergió de la colaboración MIT NEWDIGS comenzó a abordar el problema [1]. El enfoque se denominó inicialmente 'licencia adaptativa' (AL) y generó una discusión en torno a: ¿cuánta incertidumbre acerca de los beneficios, daños o valor es aceptable? ¿Están los reguladores rebajando sus estándares al intentar acelerar la disponibilidad de nuevos medicamentos, basándose en paquetes de pruebas más pequeños? ¿Pueden las agencias reguladoras obstaculizar el acceso de los pacientes (enfermos terminales)? En este artículo, describimos la evolución del enfoque "adaptativo" y de los conceptos desarrollados por el consorcio ADAPT SMART.

Evolución del enfoque adaptativo.

El enfoque original de AL se basó en el aprendizaje gradual en condiciones de incertidumbre reconocida, con fases iterativas de recopilación de datos y evaluación regulatoria para disminuir la incertidumbre. A nivel conceptual, esto permitiría que la aprobación se alineara más estrechamente con las necesidades de diferentes poblaciones de pacientes para facilitar su acceso oportuno a nuevos tratamientos. Sin embargo, pronto se hizo evidente que centrarse únicamente en la aprobación regulatoria no era suficiente. La preocupación por los altos precios de los medicamentos y la sostenibilidad financiera de la atención médica llevó a los financiadores a expresar reservas sobre tener que "pagar precios altos por medicamentos poco desarrollados", en el contexto de la AL. Por lo tanto, el objetivo del acceso oportuno de los pacientes no se lograría a menos que se ampliara el enfoque para incluir la evaluación de tecnología de la salud (HTA), ya que el acceso a menudo no se logra hasta después de

que el medicamento se ha sometido a una HTA y los financiadores se han comprometido a cubrir el costo del medicamento.

En consecuencia, se dejó de hablar de AL y se empezó a hablar de 'Medicines Adaptive Pathways to Patients' (MAPP). En 2014, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lanzó un programa piloto utilizando las vías de adaptación que incluía los activos en vivo de la compañía. En general, el piloto se consideró exitoso, pero reveló los desafíos prácticos del concepto MAPP, especialmente en torno a la generación y aceptabilidad de datos de la práctica clínica, también conocidos como del mundo real (RWD), el plan de generación de datos post-comercialización y la participación de pacientes y financiadores. Mientras tanto, el consorcio ADAPT SMART comenzó a explorar formas de apoyar el enfoque MAPP. El consorcio (que completó su trabajo en 2018), proporcionó una plataforma para discutir cuellos de botella y oportunidades para implementar los MAPP con una gama más amplia de partes interesadas, publicó el análisis y ofreció recomendaciones sobre futuras prioridades de investigación. Sin embargo, argumentamos que el efecto a largo plazo de las iniciativas descritas anteriormente es a la vez menos tangible y más impactante: está fomentando la evolución de una "mentalidad adaptativa". El objetivo acordado de MAPP es un buen punto de partida para explicar la necesidad de ese tipo de acercamiento: "fomentar el acceso a tratamientos beneficiosos para los grupos de pacientes correctos, lo antes posible en el ciclo de vida del producto de manera sostenible". Para lograr este objetivo, los MAPP no proponen un nuevo marco regulatorio o legal, sino la combinación juiciosa de los siguientes 'bloques'.

El enfoque en el acceso rápido para subpoblaciones de pacientes en necesidad urgente. Esto se logra mediante estudios dirigidos que pueden ser más pequeños y / o más cortos que los que se utilizan para el desarrollo de fármacos convencionales. Este enfoque respeta los principios éticos y la práctica regulatoria en el sentido de que el nivel de incertidumbre (temporalmente) aceptable sobre beneficios y riesgos debe ser acorde con la urgencia de acceso y la probabilidad de que el tratamiento represente una verdadera diferencia para los pacientes; es decir, el tamaño del efecto estimado [2].

Incremento rápido de la relación evidencia-incertidumbre. Para generar evidencia que cierre las brechas de conocimiento que existen en el momento del lanzamiento (para una población de pacientes definida) lo antes posible, y para que se pueda ampliar la población elegible para recibir el tratamiento cuando surja nueva evidencia, hay que utilizar un enfoque de vida útil. Este proceso gira en torno a un plan de desarrollo iterativo y toma de decisiones previamente acordado, que abarque las fases de pre comercialización y de presencia en el mercado durante la vida útil del producto.

Uso del espectro completo de métodos de estudio para generar evidencia. Reconociendo la elevada validez interna de los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA), los MAPP buscan complementar los datos de los ECA con datos de la práctica clínica o de la vida real (RWD) utilizando otros métodos. Dichos estudios deben responder preguntas que no se pueden abordar en los ECA; por ejemplo, los resultados a largo plazo, los eventos adversos tardíos y raros, o el rendimiento del

producto cuando se usa diariamente, incluyendo las experiencias informadas por los pacientes.

Precios adaptativos y reembolso. Los financiadores, para gestionar la nueva información sobre el valor y el rendimiento de un producto, necesitan puntos flexibles de precios y las poblaciones que reciben reembolsos ajustados. Los acuerdos basados en resultados con hitos pre-acordados son un enfoque atractivo para lograr la flexibilidad (precio) para los patrocinadores y financiadores y para permitir que los financiadores mitiguen el riesgo de estar sujetos al pago de precios altos por medicamentos ineficaces o costo-ineficaces. Se deben implementar "estrategias de salida" (por razones de seguridad, eficacia o precio). Sin embargo, esto desafía los modelos de negocios existentes y podría requerir que los organismos de HTA y los financiadores adapten sus procesos de toma de decisiones.

Un enfoque de uso apropiado. La prescripción (es decir, el uso fuera de los ensayos clínicos) idealmente debe ser para la población elegible para el tratamiento, según lo vaya definiendo la evidencia existente y consensuen los interesados. Es probable que se necesiten programas educativos para pacientes y médicos, y autorizaciones previas para evitar el uso no autorizado fuera de etiqueta. Dado que la medida en la que se puede controlar el uso es diferente para los diferentes sistemas de atención en salud, estas medidas también deben "adaptarse" a los sistemas locales de atención en salud y a los requisitos legales.

Colaboración de todas las partes interesadas. Para garantizar que, para un producto dado, los componentes anteriores están acordados y respaldados por todas las partes interesadas, hay que establecer interacciones estrechas entre patrocinadores, pacientes, proveedores de atención médica, reguladores, organismos de HTA y financiadores. Se prevé un proceso "sin interrupciones" con hitos de consulta definidos, denominados "momentos de adaptación del plan", y puntos de decisión para garantizar una discusión coordinada e iterativa.

Aplicación de los bloques

La aplicación combinada de estos bloques ofrece la posibilidad de maximizar la flexibilidad con todos los "grados de libertad" disponibles, definidos como parámetros clave que afectan la forma en que los nuevos tratamientos se ponen a disposición de los pacientes y se pueden manejar de manera más o menos flexible, dependiendo de las percepciones, inquietudes y acuerdos de los grupos interesados. Identificamos los siguientes seis grados de libertad: 'población elegible para el tratamiento, tal como se define en la etiqueta y en los criterios de reembolso' (que van de la adaptación fija a la flexible que se va adaptando a medida que surge nueva información); "información requerida pre-comercialización versus la necesaria después de recibir la licencia inicial" (insistir en tener un conjunto de datos iniciales "completo" versus un enfoque de vida útil para la generación de evidencia); 'grado de vigilancia en el mercado por parte de los reguladores y financiadores' (fijo o en proporción a la evidencia disponible); "aceptabilidad de los métodos de estudio" (solo datos de ECA o un amplio espectro de tipos de estudios); 'grado en que se dirige la prescripción' (temor a la incapacidad de evitar el uso generalizado fuera de etiqueta frente a la confianza en la capacidad de garantizar el uso adecuado); y 'puntos de precio' (fijos, independientemente de cómo evoluciona la base de

evidencia o capaces de subir o bajar según un esquema previamente acordado). La medida en que las partes interesadas adopten la mentalidad adaptativa determinará el nivel de flexibilidad en estos grados de libertad.

Dando una mirada retrospectiva a lo sucedido en la última década, vemos que el debate ha progresado particularmente en los primeros tres puntos. Se ha solidificado un concepto más diferenciado de poblaciones aptas para el tratamiento de la "población objetivo de gran éxito" de la era de las estatinas, y el priorizar a las poblaciones de pacientes con necesidad más urgente no se discute. Esto ha sido impulsado tanto por desarrollos científicos como por consideraciones de acceso y financieras. También existe un amplio acuerdo en que la generación de evidencia debe incluir la fase de comercialización de un producto y debe planificarse previamente con la participación de oficinas de HTA, financiadores, clínicos y grupos de pacientes que permitan las iteraciones de la evaluación del producto. Del mismo modo, vemos un amplio acuerdo conceptual en que la vigilancia inicial debería ser alta, pero puede irse relajando a medida que el producto madura, se acumula experiencia y disminuye la presión sobre los precios. El establecimiento de la consulta paralela EMA-EUnetHTA para el diálogo temprano en 2017 es un paso importante hacia una consulta más sistemática y la alineación de los requisitos de información que se requerirán a lo largo de la vida útil del producto.

El debate también ha avanzado en torno a los otros tres grados de libertad, pero estos siguen siendo un cuello de botella para los MAPP. Con respecto a los métodos, la capacidad de interpretar los RWD para responder las preguntas de investigación no está resuelta, aunque un número creciente de investigadores y partes interesadas están explorando nuevos métodos de investigación con miras a hacer que la RWD sea más ampliamente aceptada. Algunos diseñadores de políticas expresan dudas sobre su capacidad para dirigir la prescripción médica según lo previsto en MAPPs. También vemos reticencias por parte de muchos financiadores para aceptar acuerdos de gestión basados en resultados, que incluyan variaciones de precio previamente acordadas [3]. La renuencia se basa en la falta de infraestructura para facilitar estos acuerdos, una preferencia por la gestión de la incertidumbre en las decisiones con herramientas puramente financieras, la dificultad para obtener RWD accionable para respaldar las evaluaciones de efectividad relativa y la falta de confianza entre algunos financiadores y patrocinadores. Sin embargo, existe apoyo para coordinar mejor los sistemas de atención de salud con la recopilación de datos post-comercialización y se podría hacer a través de iniciativas en curso como EUnetHTA y MoCA.

En general, seguimos optimistas en que las dinámicas actuales impulsadas por los nuevos tipos de productos, una voz más prominente del paciente y los problemas de acceso y asequibilidad de los medicamentos reunirán a las partes interesadas para enfrentar los desafíos. Seguimos creyendo que los componentes básicos de MAPP y una mentalidad adaptativa compartida son la mejor opción para lograr el acceso oportuno de los pacientes a productos transformadores de una manera asequible, sin comprometer los estándares de evidencia.

Referencias

1. Eichler, H.-G. et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91, 426–437 (2012).
2. Djulbegovic, B. et al. Larger effect sizes in non-randomized studies are associated with higher rates of EMA licensing approval. *J. Clin. Epidemiol.* 98, 24–32 (2018).
3. Bouvy, J. C. et al. Managed entry for pharmaceuticals in the context of adaptive pathways in Europe. *Front. Pharmacol.* 9, 280 (2018).

La evidencia en el mundo real o de la práctica clínica ¿es un complemento a los ensayos clínicos aleatorios? (*Is real-world evidence a complement to randomized clinical trials?*)

Marielle Fares

Cancer Therapy Advisor, 10 de enero de 2019

<https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/general-oncology/is-real-world-evidence-a-complement-to-randomized-clinical-trials/2/>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando no hay ensayos comparativos, la evidencia proveniente de la práctica clínica o del mundo real (RWE) permite hacer investigación que compare la efectividad (CER), que se ha definido como la investigación que se realiza en entornos del mundo real comparando diferentes intervenciones en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de problemas médicos [3].

Los autores de los estudios argumentaron que los RWE se pueden aplicar a estudios observacionales y a las intervenciones planificados prospectivamente, y pueden incorporar la asignación al azar.

Mientras que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se realizan en un entorno de investigación controlado y especializado para minimizar el sesgo y la variabilidad, los estudios de RWE se basan en información de fuentes múltiples, generalmente autoinformadas, y estas fuentes podrían informar erróneamente, clasificar erróneamente u omitir información clínicamente relevante [3].

La interpretación de RWE está sujeta a numerosos sesgos, como el sesgo de selección (cuando los grupos de pacientes no son comparables), el sesgo de desempeño (cuando los pacientes están expuestos a diferentes intervenciones), el sesgo de exclusión (cuando se pierde el seguimiento de los pacientes debido a una enfermedad), y el sesgo de detección (cuando los pacientes se evalúan en diferentes momentos) [3].

De hecho, la herramienta GRADE (Evaluación de las recomendaciones, el desarrollo y la evaluación) asigna una calificación baja a todos los ensayos no aleatorizados, reservando las calificaciones de evidencia de la más alta calidad para los estudios que se considera que tienen el menor riesgo de sesgo. No obstante, las sociedades profesionales, como la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR) y la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) han emitido recomendaciones sobre las mejores prácticas para llevar a cabo estudios observacionales con datos de historias clínicas [3].

Las pautas GRACE (Buena investigación para comparar eficacia) se desarrollaron para evaluar la calidad de la

investigación observacional y para guiar a las partes interesadas en el uso de datos nuevos y existentes en la investigación que compara la eficacia, al tiempo que mantienen la coherencia con las buenas prácticas.³

Las pautas GRACE enfatizan la necesidad de establecer una pregunta de investigación clara, definir la población objetivo del estudio y los comparadores asociados, e identificar los mejores métodos para realizar los análisis de eficacia y seguridad [2]. El diseño del estudio de RWE debería permitir la replicación de los resultados, utilizar técnicas estadísticas que minimicen la variabilidad e imitar la aleatorización de los ECAs [3].

Esencialmente, RWE debe responder preguntas clínicamente relevantes y definir resultados significativos; debe utilizarse para complementar los hallazgos de los ECAs y para acercarse a la discusión científica a la verdadera personalización de la medicina.

A medida que se desarrolle el campo de la medicina de precisión, y a medida que las agencias reguladoras aprueban más tratamientos por la vía acelerada, la disponibilidad y la calidad de los datos de RWE podrían desempeñar un papel crucial en la demostración del valor clínico de los tratamientos innovadores [1].

Los expertos en evidencia del mundo real acordaron que cuando están bien diseñados, analizados e informados de acuerdo con las prácticas descritas por las sociedades profesionales, los estudios RWE pueden aumentar sustancialmente la información disponible para la comunidad científica y médica. RWE exige una interpretación y uso más flexible de datos, con el objetivo de avanzar hacia una evaluación más realista de los resultados a medida que van ocurriendo en las poblaciones en general [2]

Referencias

1. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence — What is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297.
2. Clinical Leader guest column. How interested is the FDA in real-world evidence? <https://www.clinicalleader.com/doc/how-interested-is-the-fda-in-real-world-evidence-0001>. Published September 25, 2017. Accessed December 29, 2019.
3. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al for the GRACE initiative. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care*. 2010;16(6):467-471.

Acusado: medidas de impacto indirectas, ensayos de no inferioridad para medicamentos oncológicos (*Accused: Surrogate Endpoints, Non-Inferiority Trials for Cancer Drugs*)

Pam Harrison

MedPage Today, 2 de abril de 2019

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/chemotherapy/78973>

Traducido por Salud y Fármacos

Gracias a una FDA anuente, investigadores afirman que se comercializan medicamentos que no aportan beneficio clínico.

Los investigadores cuestionaron, en dos publicaciones de la revista JAMA, la legitimidad de los diseños de ensayos clínicos

que se utilizan para que la FDA apruebe los nuevos medicamentos oncológicos en base a medidas de impacto indirectas por un lado y que no demuestran superioridad por otro.

Al cuestionar el diseño de los estudios que utilizan medidas de impacto indirectas, los investigadores encontraron que al usar como medida de impacto la supervivencia sin progresión (SSP) en lugar de la supervivencia general (SG) la duración del estudio fue una media de 11 meses más corta (IC 95%: 5-17 meses) en el análisis multivariado, informaron Emerson Chen, MD, Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University en Portland, Oregon, y sus colegas en *JAMA Internal Medicine*.

Los mismos investigadores también encontraron que el uso de la tasa de respuesta en lugar de la SG se asoció con una duración del estudio aún más corta, 19 meses menos (IC del 95%: 13-25 meses) como media

Mientras tanto, Bishal Gyawali y Aaron Kesselheim, ambos de la escuela de medicina de Harvard en Boston, argumentaron que la aprobación por parte de la FDA de medicamentos oncológicos nuevos basados en un diseño de ensayo de no inferioridad puede representar un "precedente peligroso" y que las autoridades no deberían aprobar medicamentos oncológicos en base a los resultados de los ensayos de no inferioridad, a menos que el diseño esté justificado. Su punto de vista se publicó en *JAMA Oncology*.

No inferioridad

Gyawali y sus colegas revisaron la aprobación reciente de lenvatinib (Lenvima) para el tratamiento del carcinoma hepatocelular por parte de la FDA. En REFLECT, el ensayo pivotal que llevó a su aprobación para el cáncer de hígado, el índice de riesgo de muerte con lenvatinib versus sorafenib (Nexavar) fue de 0,92 (IC del 95%: 0,79 a 1,06), lo que permite a los investigadores decir que el lenvatinib no es inferior al de sorafenib en el tratamiento del cáncer hepatocelular.

Pero Gyawali y Kesselheim argumentaron que el lenvatinib no aporta beneficios reales sobre el sorafenib en ningún otro aspecto. Ambos fármacos son orales, "por lo que no hay diferencia en la facilidad de administración", escribieron. Aunque el lenvatinib tiene un perfil de efectos secundarios diferente al sorafenib, "el lenvatinib claramente no es un fármaco más seguro", agregaron, ya que la incidencia de efectos secundarios graves y muy graves en el ensayo pivotal fue en realidad superior a la del lenvatinib.

Además, el precio de lenvatinib es el doble que el de sorafenib. "En oncología, los ensayos de no inferioridad pueden ser apropiados, pero depende de la pregunta clínica que se investiga", sugirieron los editorialistas. Por ejemplo, en el ensayo CARMENA, a los pacientes con cáncer de células renales que recibieron sunitinib (Sutent) solo les fue tan bien como a los que se sometieron primero a una cirugía seguida de sunitinib; mientras que a los pacientes con etapas tempranas de cáncer de mama con receptores hormonales positivos del ensayo TAILORX les fue igual de bien cuando recibieron solo tratamiento endocrino que cuando recibieron quimioterapia adicional.

"Estos ejemplos de diseños de no inferioridad tenían el objetivo de proporcionar algún otro beneficio (...) que justificase un cierto umbral de eficacia comprometida", argumentaron Gyawali y Kesselheim.

"Este objetivo no se encuentra en la comparación del ensayo REFLECT entre lenvatinib y sorafenib", concluyeron.

En el análisis no se abordó un argumento que acaba de presentar el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, a favor de los medicamentos "yo también" que no difieren clínicamente de los productos existentes. Afirmó que tales agentes fomentan la competencia entre los fabricantes de medicamentos y reducen los precios; en otras palabras, brindan un beneficio económico en lugar de uno clínico. (Gottlieb, sin embargo, no ofreció evidencia)

SSP y otros sustitutos

En su análisis, Chen y sus colegas observaron que la SSP y otros criterios de valoración no clínicos, como los biomarcadores, "intercambian la ventaja de reducir el tiempo necesario para realizar ensayos clínicos, con la desventaja de una mayor incertidumbre con respecto al efecto del tratamiento en las medidas de impacto centradas en el paciente, como la supervivencia general y la calidad de vida", observaron Chen y sus colegas. "Para determinar si este intercambio es beneficioso o perjudicial para los pacientes hay que hacer un examen más detenido", concluyeron.

Los investigadores analizaron retrospectivamente todos los ensayos clínicos originales y actualizados que provocaron una aprobación acelerada o regular de medicamentos oncológicos por parte de la FDA entre 2006 y 2017.

"En total, se identificaron 188 indicaciones distintas para 107 medicamentos aprobados para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas", agregaron. Cuando usaron la SSP, la duración del estudio era de 31 meses de mediana (rango 10-104 meses) y fue en realidad similar al uso de la SG, con una mediana de 33 meses (rango 12-117 meses), así como a la SG más la SSP o los resultados informados por el paciente (PRO).

Sin embargo, cuando la tasa de respuesta se usó como medida de impacto indirecta, la duración del estudio fue más corta en una mediana de 25 meses (rango 11-54 meses) que utilizando las medidas de impacto combinados de SG y PRO con una mediana de 33 meses ($P = 0,001$). Chen y sus colegas también señalaron que el 38% de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA se aprobaron solo en base a la tasa de respuesta y el 34% se aprobaron solo con SSP.

Solo el 28% fueron aprobados en base a la SG y PRO. "Si solo se usaran criterios de valoración clínicamente significativos como la SG, estimaríamos que el 38% de los ensayos clínicos tardaría 19 meses más, el 34% 11 meses más y el 28% tardarían lo mismo", escribieron los investigadores.

"Combinando estos cálculos, el tiempo promedio para desarrollar un medicamento moderno contra el cáncer utilizando solo medidas de impacto definitivas se asociaría con una duración 11 meses más larga, ampliando los 7,3 años observados

anteriormente a 8,2 años, o un 12% más", concluyeron. Sin embargo, Chen y sus colegas admitieron que la tasa de respuesta es un punto final preliminar importante para evaluar la actividad de los medicamentos contra el cáncer.

En particular, la prolongación del SSP que se observa en los ensayos clínicos a menudo no se ha traducido en una mejor SG. Por ejemplo, un análisis de 2015 de los medicamentos oncológicos aprobados recientemente en base a medidas de impacto indirectas encontró que solo cinco de los 36 analizados en realidad alargaban la SG con una mediana de seguimiento de 4,5 años. Una limitación del estudio fue la exclusión de los ensayos clínicos con resultados negativos, cuya inclusión podría haber modificado los hallazgos del estudio.

Cary Gross, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, advirtió que Chen y sus colegas agruparon un grupo heterogéneo de estudios, comparando estudios de diferentes tratamientos y en diferentes tipos de cáncer cuando hubiera sido "más limpio" hacer comparaciones entre los tipos de cáncer y las categorías de tratamiento.

"Sin embargo, estos estudios plantean una pregunta fundamental sobre cómo investigamos los nuevos tratamientos contra el cáncer", dijo Gross a MedPage Today. "¿Estamos realizando ensayos para comercializar nuevos tratamientos lo más rápidamente posible o estamos tratando de determinar qué tratamientos pueden ayudar a los pacientes con cáncer a llevar una vida más larga y saludable?" preguntó.

"Desafortunadamente, la atención se ha centrado en lo primero, aunque nuestros pacientes nos buscan lo segundo", concluyó Gross.

Referencias

Fuente primaria: Chen EY, et al "Estimation of study time reduction using surrogate end points rather than overall survival in oncology clinical trials" *JAMA Intern Med* 2019; DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.8351.

Fuente secundaria: Gyawali B, et al "US food and drug Administration approval of new drugs based on noninferiority trials in oncology. A dangerous precedent?" *JAMA Oncol* 2019; DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0093.

Interrogantes en torno a sobrevida sin metástasis en cáncer de próstata (*Questions about metastasis-free survival in prostate cancer*)

Nick Mulcahy

Medscape, 8 de enero de 2019

<https://www.medscape.com/viewarticle/907377>

Traducido por Medscape Español

El año pasado se utilizó por primera vez un nuevo criterio en el proceso regulatorio para el cáncer de próstata. La FDA utilizó el criterio de valoración de sobrevida libre de metástasis para aprobar un nuevo antiandrógeno, apalutamida (Erleada, Janssen) y para ampliar la aprobación de enzalutamida (Xtandi, Astellas/Pfizer), de manera que se pudieran utilizar en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración.

Ahora, los oncólogos reexaminan la sobrevida libre de metástasis, que es un nuevo indicador indirecto, y plantean inquietudes en torno a su "relevancia y aplicabilidad" en un ensayo recientemente publicado en *Journal of Clinical Oncology* [1].

El Dr. Ravi Parikh, de la University of Pennsylvania, en Filadelfia, y el Dr. Vinay Prasad, de la Oregon Health and Science University, en Oregon, EE UU, recuerdan a los lectores que el objetivo final de cualquier indicador indirecto es "acelerar el proceso de llevar al mercado fármacos eficaces, no de justificar aprobaciones de fármacos con eficacia cuestionable a largo plazo".

Al mismo tiempo, los ensayistas reconocen que la sobrevida libre de metástasis tiene "el mérito de plausibilidad biológica" y notablemente, en el pasado una "asociación demostrada con la sobrevida global" en el cáncer de próstata circunscrito, sobre todo el de alto riesgo.

También dicen que el uso de la sobrevida libre de metástasis en las aprobaciones de apalutamida y enzalutamida para el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración fue "bien evaluado".

Sin embargo, los dos comentaristas también aducen que este contexto está experimentando un enorme cambio y que los estudios fundamentales de apalutamida y enzalutamida que dieron lugar a estas nuevas aprobaciones aún no han demostrado una mejora en la sobrevida.

"Actualmente no estamos seguros de que prevenir una metástasis se traduce en mejor sobrevida o calidad de vida. Esperamos que lo haga, ya que representaría un paso importante en el tratamiento del cáncer de próstata", comentó a *Medscape Noticias Médicas* el Dr. Parikh.

Un experto en cáncer de próstata señaló que el ensayo no da suficiente crédito a la importancia del indicador y a los nuevos fármacos. El Dr. Christopher Sweeney, médico oncólogo del Dana Farber Cancer Institute, en Massachusetts, EE UU, considera que el nuevo criterio de valoración de sobrevida libre de metástasis es clínicamente significativo.

Demostrar una mejor sobrevida global en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración requiere un seguimiento a largo plazo, puntualizó. En los estudios SPARTAN (apalutamida) y PROSPER (enzalutamida) hubo una tendencia a favor de una mejor sobrevida global. Asimismo, en los dos estudios se observó un retraso en el inicio del dolor y ninguna disminución en la calidad de vida, añadió el Dr. Sweeney.

"Estos fármacos no fueron aprobados solo por el retraso en el evento radiográfico". La FDA también exigió un perfil de riesgo-beneficio favorable, puntualizó el Dr. Sweeney a *Medscape Noticias Médicas*.

Como médico que trata a pacientes con cáncer de próstata, el Dr. Sweeney considera que el retraso de la progresión radiográfica de eventos metastásicos es impresionante, pero no en forma

abrumadora: "Le daría una B. No es como la sobrevida global notablemente mejorada".

Estos resultados en la sobrevida libre de metástasis en el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración no cumplen las expectativas establecidas para los resultados de estudios previos, en el contexto del cáncer de próstata metastásico resistente a castración, los estudios CHARTED o STAMPEDE, en los que el beneficio con respecto a la sobrevida en pacientes con metástasis es "claro".

"Esta es una tendencia en la dirección correcta, no lo es todo", comentó en torno a la mejora en la sobrevida libre de metástasis.

El Dr. Sweeney proporcionó ejemplos de pacientes elegibles y no elegibles para los nuevos antiandrógenos. "Un hombre de 85 años con un antígeno prostático específico de incremento lento probablemente nunca necesitará estos fármacos. Sin embargo, un hombre de 55 años con un antígeno prostático específico creciente, sin duda habrá de considerarlo. Depende de los pacientes que se atiendan y del cuadro clínico global", destacó el Dr. Sweeney.

Tecnología cambiante

En el nuevo análisis, los Dres. Parikh y Prasad puntualizan que el hecho de que un paciente tenga o no enfermedad metastásica y, por tanto, se pueda evaluar su sobrevida libre de metástasis, depende de la tecnología disponible.

"La sobrevida libre de metástasis puede volverse obsoleta en la era de las imágenes nucleares avanzadas", escriben los ensayistas. Nuevas tecnologías potentes como las imágenes nucleares basadas en antígeno de membrana específico para la próstata y basadas en fluoruro de sodio detectan "metástasis más asintomáticas (y posiblemente triviales desde el punto de vista clínico) en una etapa más temprana en el curso de la enfermedad, lo que modifica el desenlace de sobrevida libre de metástasis".

Otros especialistas en cáncer genitourinario, incluso urólogos, también han señalado esta inquietud en torno a la detección cambiante de la enfermedad.

El año pasado, en el Genitourinary Cancer Symposium, el Dr. Monty Pal, del City of Hope Comprehensive Cancer Center, en California, aseguró que la población con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración podría estar "disminuyendo".

Las normas de imágenes actuales de tomografía computarizada y gammagrafía ósea habitual, que por ejemplo, se utilizaron en el estudio SPARTAN, detectan la diseminación de la enfermedad en una etapa más avanzada, lo que permite un mayor volumen de cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, observó el Dr. Pal. Las imágenes más nuevas están mejor sincronizadas con el incremento rápido del antígeno prostático específico, detectando potencialmente enfermedad metastásica junto con pruebas sanguíneas.

Los ensayistas también señalan que "la sobrevida libre de metástasis ignora otras variables importantes para el pronóstico, como el sitio de las metástasis". Citan otra investigación que indica que no todas las metástasis son iguales: "Para 17% de pacientes con cáncer de próstata metastásico que presentan

metástasis viscerales, la sobrevida global mediana es aproximadamente 40% más baja que para aquellos con metástasis exclusivamente óseas" [2].

En su estudio fundamental de fase III, la enzalutamida "al parecer no previno las metástasis viscerales" en el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, escriben los Dres. Parikh y Prasad. "No está claro" si otras variables indirectas, como el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico o el sitio de metástasis, pudieran ser "criterios más potentes" de la sobrevida global que la aparición de la primera metástasis, destacan.

Los ensayistas añaden que otra inquietud clínica es que la apalutamida y la enzalutamida fueron aprobadas para uso en el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, "sin conocimiento de los riesgos a largo plazo para la salud ósea y sexual".

Sin embargo, el Dr. Sweeney comentó que esta es una preocupación en gran parte equivocada.

Pacientes elegibles para la apalutamida y enzalutamida han tenido progresión bioquímica después del tratamiento definitivo y han estado recibiendo hormonas y castración por mucho tiempo. "La sexualidad de un paciente no se modifica una vez que comienza con estos nuevos fármacos", puntualizó el Dr. Sweeney.

"Ya no existe, a consecuencia de la castración", dijo, refiriéndose al impulso sexual de estos pacientes.

Por lo que respecta a la salud ósea, "lo importante para estos hombres son las fracturas relacionadas con cáncer, que se deben prevenir", indicó el Dr. Sweeney.

Retrasar la aparición de cáncer "supera" el potencial de fracturas osteoporóticas. Cualquier osteoporosis, si existe, ya está bien establecida por las hormonas previas.

"No creo que estos fármacos conlleven un gran riesgo de eventos osteoporóticos como abiraterona, por ejemplo", dados los diferentes mecanismos de acción, indicó el especialista.

A los Dres. Priyah y Prasad también les preocupa el potencial de mayor gasto innecesario en fármacos si se sobreutiliza la apalutamida y la enzalutamida en hombres con cáncer de próstata.

Por lo que respecta a la evaluación del costo, el Dr. Sweeney consideró que las evaluaciones de tecnología sanitaria son necesarias, pues proporcionan una perspectiva más amplia sobre el costo total. "¿Cuánto se ahorra por no tener un evento óseo sintomático debido a que lo retrasamos, o cuánto se ahorra si no se necesita radioterapia por ostealgia, o no se requiere o se retrasa la quimioterapia?", preguntó.

El costo para la sociedad "no es solo el costo de los fármacos", argumentó.

Conflictos de interés: El Dr. Parikh tiene vínculos económicos con Merck y el Dr. Prasad es colaborador remunerado de Medscape. El Dr.

Sweeney tiene vínculos económicos con los laboratorios productores de apalutamida (Janssen) y enzalutamida (Astellas/Pfizer), al igual que con múltiples compañías farmacéuticas.

Referencias

1. Parikh RB, Prasad V. Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer: Faster Drug Approvals, Better Drugs? *J Clin Oncol*. 11 Dic 2018;JCO1801092. doi: 10.1200/JCO.18.01092. PMID: 30532985.
2. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, y cols. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. Ago 2015;68(2):325-34. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020. PMID: 25108577.

Pfizer usa datos del mundo real para lograr la aprobación de Ibrance en el cáncer de mama en hombres (Pfizer uses real-world data to score Ibrance breast cancer nod in males)

Carly Helfand

Fierce Pharma, 5 de abril de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-uses-real-world-data-to-score-ibrance-breast-cancer-nod-males>

Traducido por Salud y Fármacos

Ibrance de Pfizer ahora está aprobado para hombres con cáncer de mama metastásico o HER2 positivo, HER2 negativo o avanzado. (Pfizer)

El cáncer de mama es una enfermedad rara en los hombres, lo que dificulta la realización de ensayos clínicos. Pero a Pfizer se le ocurrió una solución.

El gigante farmacéutico obtuvo la aprobación del uso de su medicamento de grandes ventas Ibrance en hombres, utilizando en gran parte la evidencia del mundo real o de la práctica clínica. Como parte del proceso, los reguladores estudiaron los datos de historias clínicas electrónicas e informes postcomercialización de la base de datos de IQVIA Insurance, la base de datos de cáncer de mama Flatiron Health y la propia base de datos de seguridad global de Pfizer.

¿El resultado? La luz verde de la FDA para Ibrance, en combinación con un inhibidor de la aromataso o Fraslodex de AstraZeneca, para hombres con cáncer de mama metastásico HER positivo o HER2 negativo avanzado o cáncer de mama metastásico. El cáncer de mama invasivo afectará a 2.670 hombres en 2019, estimó Pfizer.

"Apreciamos que nuestra asociación con la FDA nos haya permitido dar un paso significativo en el uso de datos del mundo real para proporcionar medicamentos a los pacientes más necesitados", Chris Boshoff, MD, Ph.D., jefe de Pfizer Oficial de desarrollo oncológico, dijo en un comunicado.

Los fabricantes de medicamentos han recurrido desde hace años a datos del mundo real para ayudar a justificar sus decisiones de fijación de precios a los financiadores, pero recientemente han tratado de utilizar el rendimiento de un producto en el mundo real para ayudar a defender sus nuevas indicaciones con los reguladores. En 2016, la Ley de curas del siglo XXI sentó las bases para un mayor uso de los datos del mundo real en las aprobaciones de medicamentos, y la aprobación de Ibrance para una nueva indicación es un testimonio del progreso reciente en esa área.

La medida también otorga a Ibrance una nueva oportunidad de ventas, aunque limitada, en un campo lleno de competidores. Pfizer cuenta con este medicamento para mantener su crecimiento, ya que se enfrenta al declive de su exitoso producto de grandes ventas Lyrica, que enfrentará la competencia de genéricos en junio. Pero Kisqali de Novartis y Verzenio de Eli Lilly están tras Ibrance después de recibir sus propias aprobaciones de la FDA en 2017.

Gran rotación de personal en las CROs

Salud y Fármacos, 1 de mayo de 2019

Según el informe de BDO USA, LLP, los niveles de rotación del personal que trabaja en las CROs en siete de los últimos 10 años ha sido del 20% o superior. Esta información y la que sigue, se basa en información recopilada en 48 organizaciones de investigación por contrato (CRO) en EE UU y otros 55 países [1].

En 2017, el nivel de rotación para las posiciones de monitoreo clínico específicamente fue del 25,5%, superior a la del área de gestión de proyectos (21,3%) o los puestos de gestión de bases de datos (12,3%). Hay 10 países con niveles de rotación que están por encima del 28%, mientras que el promedio en EE UU es la mitad, alrededor del 14%.

Entre 2009 y 2018, los salarios han aumentado en una tasa de promedio anual de 2,1%. Según el informe, un tercio de las empresas encuestadas no utilizan bonos para empleados de nivel profesional (no gerencial) y solo la mitad de los empleados de nivel profesional recibieron un bono.

Al parecer, los viajes frecuentes son uno de los problemas para retener al personal. Esto podría superarse con las nuevas metodologías de ensayos clínicos. Otra desventaja, es que es muy fácil para los que han trabajado en CROs encontrar rápidamente otro trabajo mejor pagado. En realidad, las compañías ofrecen más bonos cuando quieren contratar a alguien, entre 68 y 163 bonos anuales por compañía que, para retener a su personal, de 2 a 104 por compañía anualmente.

Según el informe, el valor de los asistentes de investigación que trabajan para las CROs, aumenta más que los aumentos anuales de salario.

Referencia

1. Melissa Fassbender. CRO industry still plagued by CRA turnover: Report *Outsourcing Pharma*, 3 de enero de 2019
<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/01/03/CRO-industry-still-plagued-by-CRA-turnover-Report>

La fragmentación de los procesos en los centros de investigación acarrea costos.

Salud y Fármacos, 1 de mayo de 2019

Los procesos financieros de los centros que realizan ensayos clínicos están fragmentados, dice un nuevo estudio realizado por la Asociación de Centros de Investigación Clínica y Greenphire revelado en SCOPE 2019. Para este estudio se entrevistaron 527 personas ubicadas alrededor del mundo. Outsourcing ha

publicado un resumen de los hallazgos [1] que resumimos a continuación.

Respuestas de la encuesta:

- El 90% de los encuestados prefiere trabajar con patrocinadores y CROs que pagan con mayor frecuencia
- El 81% dice que la calidad del transporte es importante para fines de reclutamiento y retención, un gran obstáculo para los centros
- El 74% de los centros indicaron que pasan un mínimo de una hora por estudio por mes compilando y generando facturas
- El 50% de los encuestados dijo que el mayor desafío en las negociaciones presupuestarias era obtener la financiación adecuada para el estudio

La investigación realizada como parte de este estudio va más allá de otros estudios que la compañía ha realizado, pues apunta a reconocer el espectro completo de desafíos financieros y administrativos que enfrentan los centros de investigación clínica para poner en marcha el estudio y durante el periodo de implementación.

Cuando un centro decide aceptar un estudio, tiene que realizar una serie de procesos manualmente, lo que drena sus recursos. La falta de recursos influye en su capacidad para gestionar los pagos: desde los presupuestos, la facturación y los pagos al centro.

Referencias

1. Maggie Lynch Sites challenged with fragmented processes that 'drain resources' *Outsourcing Pharma*, 21 de febrero de 2019
<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/21/Greenphire-announces-results-of-collaborative-site-study>

¿Cómo puede la industria procesar toda la información que se produce?

Salud y Fármacos, 1 de mayo de 2019

La base de artículos publicados PubMed tiene más de 27 millones de artículos y en clinicaltrials.gov se han registrado más de 280.000 ensayos clínicos. ¿Cómo se puede procesar y sintetizar toda esta información?

Hay varias iniciativas en curso. Maggie Lynch entrevistó a Malaikannan Sankarasubbu, vicepresidente de investigación de Inteligencia Artificial (IA) en Saama Technologies quién utiliza técnicas de procesamiento del lenguaje natural (NLU). A continuación, resumimos los puntos más destacados de la entrevista [1].

El Sr Sankarasubbu dijo que la industria tiene que trabajar con una gran cantidad de texto no estructurado y que la IA tiene dificultades para entender el lenguaje. Esto se debe a que la programación tradicional basada en reglas no puede interpretar el contexto de una frase, un escrito o un pensamiento. Hay una gran cantidad de combinaciones y permutaciones que se pueden hacer, y para hacer una mejor lectura hay que utilizar sistemas de IA basados en un aprendizaje más profundo.

Las computadoras utilizan un lenguaje basado en números. Por lo tanto, para que una computadora entienda el texto, se debe

convertir a números. Para eso existen varios programas, Google en 2014 desarrolló el algoritmo Word2vec. Este algoritmo funciona de la misma forma que lo hace nuestro cerebro cuando nos dan una frase incompleta y tenemos que adivinar la palabra o el verbo que falta. Es decir, analizando las palabras circundantes podemos predecir la palabra que falta. Word2vec funciona de esta manera también y convierte las palabras a una forma numérica que las computadoras pueden entender. Hay otros programas que han surgido recientemente que convierten las palabras en técnicas de formato vectorial como ULMFit, ELMO, BERT etc.

En Saama Technologies, primero capacitamos usando un modelo de integración en datos farmacológicos para brindarles el conocimiento necesario sobre este dominio específico, y luego lo utilizamos para nuestros algoritmos posteriores. Esta forma de utilizar la IA ofrece grandes ventajas a la industria de las ciencias de la vida.

El grupo de farmacovigilancia de una empresa no puede procesar manualmente el millón de artículos que se publican en PubMed cada año. No pueden leer los documentos, sacar información y establecer relaciones entre ellos. Con la tecnología NLU, este problema de extracción de información e identificar relaciones se aborda como si fuera un problema de comprensión de lectura a través de una serie de preguntas y respuestas.

Otra forma de solucionar el problema sería cambiar la forma en que se recopilan los datos, pero es muy difícil lograr que los médicos ingresen los datos en un formato específico, ya que el objetivo del médico es tratar a los pacientes, y no ingresar los datos de la forma que le interesa a la industria.

El diseño del protocolo es un proceso que consume tiempo. Incluir los criterios de inclusión / exclusión correctos con el conjunto correcto de valores es muy importante para el ensayo clínico. Los 280.000 ensayos en ClinicalTrials.gov contienen los criterios de inclusión / exclusión que se usaron para ejecutar cada ensayo. Si el diseñador del protocolo de un nuevo ensayo pudiera agregar y acceder a otros ensayos con criterios de inclusión y exclusión similares, así como a la información sobre lo que sucedió con el ensayo, obtendría datos de gran utilidad. Las búsquedas de similitud no se basan en palabras clave sino en contexto, y se producen en el espacio de los vectores. Los sistemas de inteligencia artificial definitivamente pueden ayudar a un diseñador de protocolos.

La creación de cohortes con criterios de inclusión / exclusión es un proceso laborioso. Los sistemas basados en IA pueden extraer los criterios de inclusión y exclusión del protocolo de un ensayo y aislar entidades como género, edad, sexo, diagnóstico, procedimientos, valores de laboratorio, etc., luego convertirlos en una consulta SQL (definir) para identificar a los pacientes adecuados. En las bases de datos de historias clínicas electrónicas (HCE) este enfoque puede ayudar a identificar a los pacientes no solo para el ensayo del patrocinador, sino también para el ensayo de la competencia y los ensayos anteriores.

Emparejar a los pacientes con los ensayos clínicos adecuados es una tarea complicada, que requiere mucho tiempo. La mayoría de los algoritmos actuales utilizan solo datos estructurados en EHR y datos de la práctica clínica o de la vida real (RWE) para emparejar a los pacientes.

Las historias clínicas electrónicas no fueron diseñadas para emparejar pacientes con ensayos clínicos; se diseñaron para optimizar la facturación de las compañías de seguros de salud.

El diseño del modelo de recopilación de datos es para ese propósito. La información realmente rica está en las notas de los médicos, pero estas notas no se pueden usar para emparejar al paciente, a menos que se borre la información de salud protegida (PHI) por leyes de confidencialidad.

Identificar y borrar el nombre de una persona en un documento es muy difícil, porque hay gran variedad de nombres. Por lo tanto, es muy difícil hacerlo con un sistema basado en reglas. Los sistemas NLU de última generación pueden eliminar de manera efectiva la información protegida de las notas de los médicos. Una vez se borran estos datos, se pueden utilizar las notas para extraer el diagnóstico, la progresión de la enfermedad, los procedimientos, etc.

Este campo está evolucionando mucho en los últimos años y tendrá un impacto considerable en cómo se procesa la información.

Referencia

1. Maggie Lynch. Solving pharma's 'big text' problem with NLP. Outsourcing Pharma, 21-Feb-2019 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/21/Solving-pharma-s-big-text-problem-with-NLP?>