

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 26, número 2, mayo 2023



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.
Andrea Carolina Reyes Rojas

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912 EE.UU. Teléfono: (202) 999-9079 ISSN 2833-0463 (formato: en línea) DOI 10.5281/zenodo.7931725

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(2)

Novedades sobre la Covid

Aspectos éticos clave que surgieron al hacer investigación relacionada con covid-19: análisis temático y perspectivas de los comités de ética sudafricanos. Burgess T, Rennie S, Moodley K.	1
Pfizer ocultó los datos sobre la disminución de la inmunidad mientras millones de personas hacían cola para vacunarse Maryanne Demasi	1
Ética en la investigación durante las pandemias: cómo se puede preparar a los CEI Appel J M, Wilets I.	3
Seguimiento a varios ensayos con vacunas covid-19 financiados por el gobierno de EE UU Hunsberger S, Ellenberg SS, Joffe S et al,	3

Herramientas Útiles

Diez reglas (no tan) sencillas para compartir datos de ensayos clínicos Pellen C, Le Louarn A, Spurrier-Bernard G, Decullier E, Chrétien J-M, Rosenthal E, et al	5
Identificación y gestión de ensayos clínicos problemáticos: Una herramienta para evaluar la integridad de la investigación al hacer síntesis de la evidencia Weibel S, Popp M, Reis S et al	6

Ensayos Clínicos y Ética

Una base excepcionalmente buena para la ética en la investigación King NMP	6
¿De qué hablamos cuando nos referimos a la “equipoise”? Entrevistas con las partes interesadas que evalúan el uso de equipoise en la ética en la investigación clínica Dewar B, Chevrier S, De Meulemeester J. et al.	7
Revelar los conflictos de interés a los posibles participantes en la investigación: ¿Bueno para nada? de Melo-Martín, I.	7
Frecuencia de violaciones de las normas de ética de la investigación Slotfeldt-Ellingsen D	8
Reacciones ante los investigadores que infringen las normas de ética en la investigación. Slotfeldt-Ellingsen	8
Pfizer y Valvena publican información actualizada sobre el ensayo clínico de fase 3 que evalúa la vacuna contra la enfermedad de Lyme VLA15 Valvena, 17 de febrero de 2023	8
La FDA advierte a un investigador por problemas en el diseño del ensayo y falta de adherencia a la regulación Salud y Fármacos	9
Aprobación de medicamentos que no cumplen con los criterios primarios de valoración de los ensayos pivotaes, 2018-2021 Salud y Fármacos	10
La FDA suspende el ensayo clínico de Mersana Therapeutics Salud y Fármacos	11

Comités de Ética en Investigación

Guía de la FDA para gestionar las investigaciones pediátricas que los CEI no pueden aprobar en EE UU Salud y Fármacos	11
--	----

Comités de Ética en la Investigación: acciones necesarias para mejorar la supervisión federal y analizar su eficacia. GAO	12
Legalmente eficaz pero éticamente inadecuado: Políticas del CEI para obtener el consentimiento de los representantes legalmente autorizados. Harrison RR.	14
La FDA envía una carta de advertencia a un CEI Salud y Fármacos	14
Programa de evaluación de comités en ética en investigación registrados en la Comisión Nacional de Bioética en México Raul Hugeth Villanueva Payan	14
Composición y capacidad de los Comités de Ética en Investigación, y desafíos experimentados por sus miembros en los procesos de revisión ética en Addis Abeba, Etiopía: Un estudio cualitativo exploratorio Seralegne YZ, Wangamati CK, Bernabe RDLC, Farsides B, Aseffa A, Zewdie M.	15

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La EMA y los estudios descentralizados Salud y Fármacos	15
La FDA emite una guía preliminar destinada a mejorar los ensayos clínicos oncológicos para aprobación acelerada de terapias FDA, 24 de marzo de 2023	17
Consideraciones para los estudios clínicos de seguridad que involucran el desarrollo de productos neonatales, y evalúan el desarrollo neurológico a largo plazo. Borrador de guía para la industria. Disponibilidad FDA, 13 de febrero de 2023	18
Borrador de guía de la FDA sobre el uso de controles externos para evaluar la efectividad de los nuevos medicamentos y productos biológicos Salud y Fármacos	18
Cómo recuperar el estudio PRGF: un ensayo clínico aleatorizado con plasma rico en factores de crecimiento para tratar la artritis de rodilla. Saiz LC, Erviti J, Leache L. et al.	19
Evidencia de sesgo de publicación en los ensayos clínicos de esclerosis múltiple: un análisis comparativo de estudios publicados y no publicados registrados en ClinicalTrials.gov Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al	19
Frecuencia y características de los ensayos que utilizan el apoyo de redactores médicos y se publican en revistas oncológicas de alto impacto Buck E, Haslam A, Tuia J et al	20
Grupos de salud lanzan la alarma ante el plan de la EMA de ocultar los protocolos de los ensayos clínicos Till Bruckner	21
El Sistema CTIS se convierte en el único canal de solicitudes de ensayos clínicos con medicamentos desde el 31 de enero AEMPS, 6 de febrero de 2023	22
E19 un enfoque selectivo para recabar datos de seguridad en ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación. Guía para la industria. FDA, 2022	22
Guía del Consejo Internacional de Armonización Salud y Fármacos	23
Actualización de la guía de la FDA sobre acceso ampliado a un producto experimental Salud y Fármacos	23

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Preocupaciones éticas al reclutar niños con cáncer para las investigaciones: percepciones y experiencias de los profesionales de la salud suecos Norbäck K, Höglund AT, Godskesen T. et al.	25
El consentimiento informado en los protocolos de investigación biomédica en las instituciones de salud del estado de Michoacán. Un análisis comparativo de su cumplimiento con los requisitos éticos en investigación Adriana Mejía Estrada	25
Cobertura de las lesiones médicas en los formularios de consentimiento informado de los ensayos patrocinados por empresas Healy D, Germán Roux A, Dressen B.	26
Mi paciente se inscribió a un ensayo clínico. ¿Fue la decisión correcta? Mikkael Sekeres	26
Pagar a los participantes en ensayos clínicos para reclutar más rápidamente Salud y Fármacos	28
Acuerdo entre BioNTech y el Reino Unido Salud y Fármacos	28

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

Metodología de los nuevos tipos de ensayos clínicos Rev Prescrire 2023; 32 (244): 27	29
Puertas giratorias entre la FDA y Verily, y los ensayos descentralizados Salud y Fármacos	29
Se necesita un nuevo paradigma para probar las drogas psiquiátricas Peter C. Gøtzsche	30
Los 'no hacer' en ensayos de Farmacia Hospitalaria, camino a la excelencia Desireé Pozo	31
La ética de la investigación a través de programas de acceso ampliado Polak TB, Fernandez Lynch H.	32
Tendencias de ensayos clínicos aleatorizados que citan revisiones sistemáticas previas, 2007-2021 Jia Y, Li B, Yang Z, et al.	33
Una nueva empresa pequeña recauda US\$200 millones para acelerar los ensayos con fármacos Maureen Farrell	34
El Comité de Supervisión de Datos y Seguridad: El trabajo más duro en los ensayos clínicos Scott R. Evans, Lijuan Zeng, Weixiao Dai	35

Novedades sobre la Covid

Aspectos éticos clave que surgieron al hacer investigación relacionada con covid-19: análisis temático y perspectivas de los comités de ética sudafricanos. (*Key ethical issues encountered during COVID-19 research: a thematic analysis of perspectives from South African research ethics committees*).

Burgess T, Rennie S, Moodley K.

BMC Med Ethics 24, 11 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00888-y>
<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-023-00888-y>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: CEI, comités de ética en investigación, covid, pandemia, revisar protocolos en tiempo de pandemia, debilidades de los CEI, participación de la comunidad, consentimiento informado

Resumen

Antecedentes. La pandemia por covid-19 plantea importantes desafíos a los comités de ética en investigación (CEI) al tener que equilibrar la urgencia de la revisión de los protocolos de investigación relacionados con el covid-19 con una cuidadosa consideración de sus riesgos y beneficios. En el contexto africano, los CEI se enfrentan además a la desconfianza histórica en la investigación y a las posibles repercusiones de la participación en investigaciones relacionadas con el covid-19, así como a la necesidad de facilitar el acceso equitativo a tratamientos o vacunas eficaces contra el covid-19. En Sudáfrica, la ausencia de un Consejo Nacional de Ética de la Investigación en Salud (NHREC) dejó a los CEI sin acceso a orientación nacional durante una parte importante de la pandemia por covid-19. Realizamos un estudio cualitativo descriptivo para explorar las perspectivas y experiencias de los CEI con los retos éticos de la investigación relacionada con covid-19 en Sudáfrica.

Métodos. Realizamos entrevistas en profundidad a 21 presidentes o miembros de siete CEI de grandes instituciones académicas de salud de Sudáfrica que participaban activamente en la revisión de investigaciones relacionadas con el covid-19, entre enero y abril de 2021. Las entrevistas en profundidad se realizaron a distancia a través de Zoom. Las entrevistas (60-125 min) fueron en inglés y se utilizó una guía de entrevista en profundidad, hasta alcanzar la saturación de datos. Las

grabaciones de audio se transcribieron literalmente y las notas de campo se convirtieron en fuente de datos. Las transcripciones se codificaron línea por línea y los datos se organizaron en temas y subtemas. Para analizar los datos se utilizó un enfoque inductivo de análisis temático.

Resultados. Se identificaron cinco temas principales, a saber: la rápida evolución del panorama ético de la investigación, la extrema vulnerabilidad de los participantes en la investigación, los desafíos únicos que plantea el consentimiento informado, los desafíos de incluir a la comunidad durante covid-19, y la superposición de la ética de la investigación y las cuestiones de equidad en la salud pública. Se identificaron subtemas para cada tema principal.

Conclusiones. Los miembros de los CEI sudafricanos identificaron numerosas e importantes complejidades y desafíos éticos al revisar los protocolos de investigación relacionada con covid-19. Aunque los CEI son fuertes y tienen capacidad para adaptarse, el cansancio de los revisores y de los miembros del CEI fue motivo de gran preocupación. Las numerosas cuestiones éticas que se identificaron destacan la necesidad de enseñar y formar en ética de la investigación, especialmente en referencia al consentimiento informado, así como la necesidad urgente de desarrollar guías nacionales para preservar la ética en la investigación durante las emergencias de salud pública. Además, hay que hacer un análisis comparativo entre distintos países para desarrollar el discurso en torno a los CEI africanos, y las cuestiones de ética en investigación relacionadas con covid-19.

Pfizer ocultó los datos sobre la disminución de la inmunidad mientras millones de personas hacían cola para vacunarse

(*Pfizer hid data on waning immunity as millions queued to get vaccinated*).

Maryanne Demasi

MaryanneDemasi, 4 de abril de 2023

<https://maryannedemasi.substack.com/p/pfizer-hid-data-on-waning-immunity>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: integridad de la ciencia, eventos adversos a vacunas, covid, pandemia, Doshi, vacunas ARNm, vacuna de Pfizer, Fauci, pérdida de inmunidad

Nuevos documentos regulatorios muestran que Pfizer tenía evidencia, al comienzo de la campaña de vacunación, de que la eficacia de su vacuna había disminuido, pero tardó meses en alertar al público. A fines de 2020, los medios de comunicación se saturaron con informes triunfales sobre las vacunas contra el covid-19 proclamando que las vacunas de Pfizer y Moderna tenían un "95% de efectividad [1]". Millones de personas aceptaron recibir las vacunas pensando que alcanzar la inmunidad colectiva terminaría con la pandemia.

Sin embargo, para junio de 2021, el concepto de que se habría controlado la pandemia estaba lejos de ser verdad. Los países con mucha gente vacunada, como Israel, estaban experimentando una nueva ola de infecciones por covid [2], las tasas de vacunación estaban comenzando a disminuir y el escepticismo público estaba aumentando. Las autoridades trataron de disipar los temores diciendo que las nuevas infecciones eran "casos raros" [3], pero los datos se volvieron demasiado difíciles de ignorar. A principios de julio, el Ministerio de Salud de Israel informó que la efectividad de la vacuna contra la infección y la enfermedad sintomática se había reducido al 64 % [4]. Tres semanas después, las estimaciones revisadas situaron a la vacuna de Pfizer en solo un 39 % de efectividad [5].

Divulgación tardía

Los documentos regulatorios de abril de 2021 [6] muestran que Pfizer tenía pruebas sólidas de que la eficacia de su vacuna había disminuido, resultados que la compañía no hizo públicos hasta finales de julio [7].

Peter Doshi, profesor asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland, accedió a estos documentos a través del regulador canadiense de medicamentos, *Health Canada*.

“Está claro, a partir de los documentos, que estos análisis tenían casi cuatro meses cuando se hicieron públicos”, dijo Doshi. “Es decepcionante que ni Pfizer ni los reguladores hubieran revelado estos datos hasta que fue demasiado difícil ignorar los nuevos brotes en Israel y Massachusetts, dejando claro que el desempeño de la vacuna no se estaba manteniendo”.

Cuando las vacunas de mRNA se autorizaron por primera vez, en 2020, los científicos de la FDA habían enumerado "brechas" críticas en la base de conocimientos [8]. Dos de ellas fueron la eficacia contra la transmisión viral y la duración de la protección.

Así, el 1 de abril de 2021, cuando Pfizer anunció [9] los datos de los seis meses de su ensayo de fase III, ni Pfizer ni los reguladores mencionaron la disminución de la inmunidad. Al contrario, los funcionarios repitieron los puntos de conversación estándar.

Hablando en la televisión nacional, Anthony Fauci dijo al público estadounidense que “cuando te vacunas, no solo proteges tu propia salud... te conviertes en un callejón sin salida para el virus” [10].

Luego, en una campaña de vacunación de puerta en puerta, Fauci le dijo a un residente no vacunado, “en la muy, muy, muy rara posibilidad de que te infectes, aun estando vacunado... ni siquiera te sientes enfermo, es como que ni siquiera sabes que te has infectado” [11]. Martin Kulldorff, bioestadístico y profesor de medicina en Harvard (en licencia) dice que está decepcionado con la falta de transparencia.

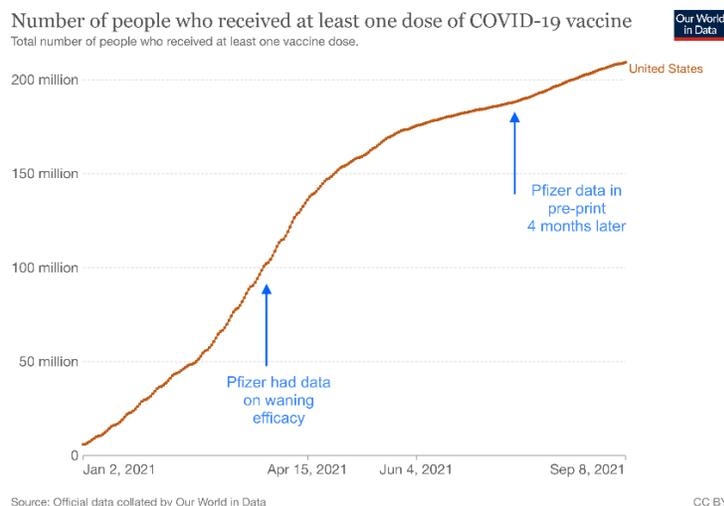
“En salud pública es importante ser honesto con el público. Pfizer debería haber informado sobre la disminución de la eficacia de la vacuna en su comunicado de prensa del 1 de abril de 2021 [9], ya que está claro que en ese momento lo sabían”, dijo Kulldorff. Pfizer no dio ninguna explicación de por qué retrasó la publicación de sus datos. La FDA no confirmó cuando se enteró por primera vez de la disminución de su eficacia y *Health Canada* no respondió antes de la fecha límite.

¿Resultado de la ocultación de datos?

Durante ese retraso de cuatro meses, aproximadamente, 90 millones de estadounidenses hicieron cola para vacunarse (ver gráfico) sin saber que los datos ya estaban disponibles, sugiriendo que dos dosis podrían no ser la última opción.

Doshi especuló que, si se hubiera informado al público sobre la disminución de su eficacia en abril de 2021, se podría haber obstaculizado una campaña de vacunación que alcanzó un enorme impulso. “Revelar públicamente que la eficacia había disminuido tan pronto, después de su autorización, podría haber socavado la credibilidad de las autoridades que habían

proyectado una gran confianza en la capacidad de las vacunas para poner fin a la pandemia”, dijo Doshi. “Además, la evaluación de seguridad se basó en un ciclo de dos dosis, por lo que la publicación de datos podría haber impulsado una conversación sobre las personas que necesitarían dosis adicionales, ciertamente, podría haber cuestionado la seguridad de la vacuna”, agregó Doshi.



Algunas semanas después de que Pfizer publicara sus datos sobre la disminución de la eficacia de la vacuna, el presidente Biden ordenó a todos los trabajadores federales (y empleados de contratistas) que se vacunaran dentro de los 75 días, de lo contrario, enfrentarían castigos o serían despedidos de sus empleos [12].

Referencias

1. Garde D, Herper M. Pfizer and BioNTech to submit Covid-19 vaccine data to FDA as full results show 95% efficacy. Statnews, 18 de noviembre de 2020 <https://www.statnews.com/2020/11/18/pfizer-biontech-covid19-vaccine-fda-data/>
2. TOI Staff. Daily Briefing June 21 – Israel sees COVID surge, PA rejects vaccine transfer. Times of Israel 21 de junio de 2021 <https://www.timesofisrael.com/daily-briefing-june-21-israel-sees-covid-surge-pa-rejects-vaccine-transfer/>
3. Sohn E. Severe breakthrough infections remain very rare, despite rising concerns. National Geographic, 26 de julio de 2021 <https://www.nationalgeographic.com/science/article/severe-breakthrough-infections-remain-very-rare-despite-rising-concerns>
4. Reuters. Israel sees drop in Pfizer vaccine protection against infections. Reuters, 6 de julio de 2021 <https://www.reuters.com/world/middle-east/israel-sees-drop-pfizer-vaccine-protection-against-infections-still-strong-2021-07-05/>
5. Lovelace B. Israel says Pfizer Covid vaccine is just 39% effective as delta spreads, but still prevents severe illness . CNBC, 23 de julio de 2021 <https://www.cnbc.com/2021/07/23/delta-variant-pfizer-covid-vaccine-39percent-effective-in-israel-prevents-severe-illness.html>
6. <https://clinical-information.canada.ca/ci-rc/terms?id=252736>
7. Stephen J. Thomas, Edson D. Moreira Jr., Nicholas Kitchin et al. Jansen, C4591001 Clinical Trial Group Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine medRxiv 2021.07.28.21261159; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1>
8. <https://www.fda.gov/media/144416/download#page=49>
9. Pfizer Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study,

1 de abril de 2021 <https://investors.pfizer.com/Investors/News/news-details/2021/Pfizer-and-BioNTech-Confirm-High-Efficacy-and-No-Serious-Safety-Concerns-Through-Up-to-Six-Months-Following-Second-Dose-in-Updated-Topline-Analysis-of-Landmark-COVID-19-Vaccine-Study-04-01-2021/default.aspx>
10. Face of the Nation. Transcript: Dr. Anthony Fauci on "Face the Nation," CBS, May 16, 2021

<https://www.cbsnews.com/news/transcript-dr-anthony-fauci-face-the-nation-05-16-2021/>
11. PBS. American Masters: Dr Toni Fauci, 21 de marzo de 2023 <https://www.pbs.org/wnet/americanmasters/anthony-fauci-documentary/23072/>
12. NBC News. Biden Announces New Vaccine Mandates For Millions of Americans <https://www.youtube.com/watch?v=N0sVBhQpmLU>

Ética en la investigación durante las pandemias: cómo se puede preparar a los CEI

(*Research Ethics during Pandemics: How IRBs Can Prepare*)

Appel JM, Willets I.

Ethics & Human Research, 2023; 45: 26-34. <https://doi.org/10.1002/eahr.500159>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500159> (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: comités de ética en investigación, CEI, debilidades de CEI, consentimiento informado en ensayos clínicos, participación en ensayos clínicos en tiempo de pandemia

La pandemia de covid-19 ha planteado una serie de retos complejos a la comunidad investigadora de EE UU. Este ensayo utiliza el covid-19 como modelo de enfermedad pandémica para discutir dos de estas cuestiones que, en la bibliografía

relacionada con la ética, aún no se han explorado por completo: en primer lugar, si el proceso de consentimiento informado debe incluir un debate sobre los riesgos pandémicos y, en caso afirmativo, con qué precisión se deben transmitir estos riesgos a los posibles participantes en los ensayos clínicos y, en segundo lugar, si durante una pandemia se debe tener en cuenta el estado de vacunación al inscribir sujetos en estudios no relacionados con la pandemia, y en qué circunstancias.

Seguimiento a varios ensayos con vacunas covid-19 financiados por el gobierno de EE UU

(*Monitoring Multiple U.S. Government-Supported Covid-19 Vaccine Trials*)

Hunsberger S, Ellenberg SS, Joffe S et al,

NEJM Evid 2023;2(3) DOI: 10.1056/EVIDctcs2200301

<https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDctcs2200301> (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: Operation Warp Speed, BARDA, DSMB, monitoreo de eventos adversos durante pandemia, DSMB para varios proyectos, supervisión de ensayos clínicos financiados por el gobierno, comité de supervisión de datos y seguridad

Para acelerar el desarrollo de vacunas contra el SRAS-CoV-2, el Gobierno Federal de EE UU financió múltiples ensayos de fase 3 con candidatos a vacunas. Un único comité de supervisión de datos y seguridad (DSMB, por sus siglas en inglés) compuesto por 11 miembros supervisó todos los ensayos financiados por el gobierno, para garantizar que la supervisión estuviera bien coordinada, promover la armonización de los diseños y facilitar que se compartieran los conocimientos relacionados con la seguridad procedente de todos los ensayos.

La supervisión de la DSMB abarca tres ámbitos: (1) la realización de los ensayos, incluyendo la inscripción general de sujetos y de los subgrupos, y la calidad e integridad de los datos; (2) la seguridad, incluyendo acontecimientos individuales preocupantes y las comparaciones entre los grupos aleatorizados; y (3) los análisis provisionales de eficacia cuando se cumplen los hitos previamente establecidos.

Los retos han incluido la escala y el ritmo de los ensayos, la frecuencia de los eventos de seguridad relacionados con la inscripción combinada de más de 100 000 participantes, muchos de los cuales son adultos mayores o tienen comorbilidades que incrementan su riesgo de sufrir eventos adversos graves, y el entorno politizado en el que se realizaron los ensayos.

Resumen ampliado del artículo realizado por Salud y Fármacos

El gobierno de EE UU lanzó la Operación Warp Speed (OWS) en mayo de 2020 para acelerar el desarrollo de las vacunas covid-19. La OWS es una colaboración entre la industria farmacéutica, el gobierno (Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado o BARDA y los NIH) y la academia. Todos los ensayos clínicos de vacunas covid-19 patrocinados por el gobierno federal fueron supervisados por el mismo comité de supervisión de datos y seguridad (DSMB), compuesto por 11 miembros. Este artículo describe la experiencia de los miembros de ese DSMB y extrae recomendaciones para futuros proyectos parecidos.

Este DSMB estaba compuesto por expertos en investigación clínica, bioestadísticos y un especialista en ética. Todos los miembros eran independientes de las organizaciones e instituciones que patrocinaban los ensayos clínicos y de los equipos que los implementaban. A medida que avanzaban los ensayos aleatorizados de fase 3 con las vacunas desarrolladas por Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sanofi/GlaxoSmithKline y Novavax, el DSMB revisaba los datos no cegados. Esta carga de trabajo exigió reuniones casi semanales.

En el caso de los ensayos patrocinados por los NIH, el DSMB tiene un papel consultivo y se comunica directamente con la dirección de los NIH. Sin embargo, en este caso, dado que BARDA, la industria y el NIH desempeñaban un papel importante y complementario en cada uno de los cinco ensayos

se formó un equipo de supervisión constituido por un representante de cada una de estas tres entidades (el fabricante de la vacuna, los NIH y BARDA), y este equipo recibía las recomendaciones del DSMB.

Cada reunión de la DSMB incluyó tres sesiones con asistentes distintos: abierta (equipo del ensayo), cerrada (estadísticos no cegados y clínicos independientes no cegados) y ejecutiva (sin asistentes adicionales). Después de estas tres sesiones, el DSMB se reunía con el grupo de supervisión y presentaba sus recomendaciones. En algunos casos, las recomendaciones del DSMB eran debatidas o aclaradas. Posteriormente el DSMB presentaba un resumen formal de las recomendaciones al grupo de supervisión, que las aceptaba, modificaba o rechazaba. La empresa patrocinadora tenía la última palabra en la toma de decisiones, con la aportación de los NIH y BARDA.

El otorgar la última palabra a las empresas se generó tensión. Generalmente los DSMB que colaboran con el NIH tratan de llegar a consenso, pero en este caso las empresas de vacunas no siempre siguieron esta estrategia. Por ejemplo, se emitieron algunos comunicados de prensa que presentaban los primeros resultados, pero sin incluir las advertencias sobre los datos que el DSMB había recomendado.

En el pasado, el NIH ha utilizado un mismo DSMB para supervisar varios ensayos. La División del SIDA tiene tres DSMB que supervisan los ensayos relacionados con el VIH/SIDA, y el Instituto Nacional del Cáncer tiene un DSMB para cada grupo cooperativo de estudios de cáncer que recibe el apoyo de dicho Instituto. El DSMB de las vacunas covid funcionaba de forma algo distinta pues supervisaba ensayos simultáneos de vacunas para prevenir la misma enfermedad y en la misma población, lo que permitió supervisar todos los ensayos, tratar de detectar eventos de seguridad similares y aplicar las lecciones aprendidas de un ensayo a los demás. Por ejemplo, la junta supervisó cuidadosamente la aparición en todos los ensayos del síndrome de Guillain-Barré, la trombocitopenia, los episodios trombóticos y la miocarditis.

El DSMB debió tener especial cuidado para no revelar información confidencial sobre la vacuna de una empresa a otras; y también tuvo que tener en cuenta el impacto que podría tener en los ensayos la emisión de una autorización de uso en emergencia (EUA) de otras vacunas. Por ejemplo, los ensayos de Johnson & Johnson, AstraZeneca y Novavax estaban en curso cuando las vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech recibieron la EUA. Dado que lo mejor para los participantes en los ensayos era recibir una vacuna aprobada tan pronto como fueran elegibles, el DSMB promovió que el personal de los ensayos animara a los participantes a recibir las vacunas, incluso cuando generara dificultades en la interpretación de los resultados de los ensayos.

Uno de los retos más importantes para el DSMB fue armonizar las definiciones, los criterios de valoración, los criterios de elegibilidad, los calendarios de visitas, los métodos de recopilación de datos y las pruebas de seropositividad; pero no se logró por completo. Algunas diferencias entre los ensayos fueron más importantes que otras. Las dos más importantes fueron las diferentes definiciones de caso sintomático de covid-19 -el criterio de valoración principal para cada uno de los ensayos- y las diferencias de criterios para detener los ensayos.

Normalmente, la empresa establece todos los criterios por los que se regirá el ensayo, sin la intervención del DSMB, pero en el caso del covid se consideró que era extremadamente importante exigir el mismo criterio de valoración principal para determinar el beneficio, y el mismo nivel de evidencia para todas las vacunas. El DSMB quería evitar ser cuestionado por si favorecía a una vacuna o a una empresa en detrimento de otras. Tras una reunión con OWS, los NIH y la dirección de BARDA se estableció la necesidad de armonizar las variables clave.

A medida que avanzaban los ensayos, el DSMB fue identificando oportunidades para analizar los datos. Lamentablemente, las bases de datos de cada ensayo eran mantenidas y controladas por cada empresa, y no fue su prioridad el compartirlas. En consecuencia, estos análisis se retrasaron o aún no se han realizado.

Los protocolos especificaban que los participantes debían ser observados durante dos años para obtener datos de eficacia y documentar la seguridad a largo plazo; sin embargo, debido al número de casos de covid-19, los resultados de eficacia se publicaron para cada ensayo durante los seis meses siguientes a su inicio, afectando el papel del DSMB. Se siguió monitoreando la seguridad, pero ya no era necesario mantener informes de seguridad ciegos. El DSMB propuso poner fin a su función de supervisión cuando la empresa presentara los resultados del ensayo a la FDA, ya que la FDA haría una revisión independiente de todos los datos a partir de ese momento, y los miembros del equipo del estudio podrían revisar los eventos de seguridad según el brazo del ensayo.

Lecciones aprendidas. Contar con un DSMB único para los ensayos de vacunas contra el covid, por difícil que fuera, resultó ser esencial, especialmente dada la inmensa presión política que rodeó el desarrollo de vacunas durante la pandemia. El DSMB supervisó la aparición de incidentes de seguridad, como el síndrome de Guillain-Barré, la miocarditis, la trombocitopenia y la trombosis, en todos los ensayos, facilitando la rápida notificación de tales incidentes a la FDA.

En otros proyectos se debe discutir si las empresas deben tener capacidad para publicar los resultados sin obtener la aprobación de todos los miembros del grupo de supervisión. Cada miembro del grupo de supervisión representaba a una entidad con preocupaciones y motivaciones diferentes. El deseo de la empresa de presentar la vacuna de la mejor manera posible pudo haber influido en las decisiones relativas a la publicación de los resultados. El DSMB expresó preocupación en dos ocasiones por la exactitud o la exhaustividad de los resultados comunicados en notas de prensa, reconociendo que publicaciones posteriores probablemente incluirían resultados sustancialmente diferentes. La divulgación temprana de resultados que pueden cambiar en publicaciones posteriores puede generar confusión o desconfianza en el público. Los comunicados de prensa deberían haber sido aprobados por el grupo de supervisión, y no sólo por la empresa.

Las grandes bases de datos de estos ensayos se podrían analizar para encontrar respuestas a importantes cuestiones de salud pública. En el futuro, un acuerdo previo para poner las bases de datos a disposición del público en el momento oportuno (definiendo claramente cual es "el momento oportuno"),

especialmente teniendo en cuenta que la inversión federal en los ensayos, redundaría en beneficio de la salud pública.

Para obtener más detalles sobre el funcionamiento de este DSMB puede leer (de libre acceso en inglés) Joffe S, Babiker A, Ellenberg SS, Fix A, Griffin MR, Hunsberger S, Kalil J, Levine

MM, Makgoba MW, Moore RH, Tsiatis AA, Whitley R. Data and Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Clinical Trials. *J Infect Dis.* 2021 Dec 15;224(12):1995-2000. doi: 10.1093/infdis/jiab263. PMID: 34008027; PMCID: PMC8240876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240876/>

Herramientas Útiles

Diez reglas (no tan) sencillas para compartir datos de ensayos clínicos (*Ten (not so) simple rules for clinical trial data-sharing*).

Pellen C, Le Louarn A, Spurrier-Bernard G, Decullier E, Chrétien J-M, Rosenthal E, et al.

PLoS Comput Biol 2023; 19(3): e1010879. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010879> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: transparencia en la información, integridad de la ciencia, re-analizar los datos de ensayos clínicos, informar a los participantes

Resumen

Compartir los datos de los ensayos clínicos es muy importante para preservar la integridad de la investigación, y las revistas, los financiadores y otras partes interesadas lo fomentan cada vez, e incluso lo exigen. Sin embargo, las primeras experiencias con la puesta en común de los datos han sido decepcionantes porque no siempre se realiza correctamente. De hecho, los datos de salud son delicados y no siempre es fácil compartirllos de forma responsable. Proponemos 10 reglas para los investigadores que deseen compartir sus datos. Estas reglas abarcan la mayoría de los elementos que se deben tener en cuenta al iniciar el loable proceso de compartir datos de ensayos clínicos:

- Regla 1: Cumplir los requisitos legales y regulatorios locales relacionados con la protección de datos.
- Regla 2: Anticipar la posibilidad de compartir los datos de los ensayos clínicos antes de obtener la financiación.
- Regla 3: Declarar la intención de compartir los datos al registrar el estudio.
- Regla 4: Implicar a los participantes en la investigación.
- Regla 5: Determinar el método de acceso a los datos.
- Regla 6: Recordar que hay otros elementos que compartir.
- Regla 7: No proceder solo.
- Regla 8: Hacer una gestión óptima de los datos para garantizar que los datos que se vayan a compartir sean útiles
- Regla 9: Minimizar los riesgos
- Regla 10: Buscar la excelencia.

Estudio Original	Antes del ensayo	Cumplir la regulación (regla 1) Obtener financiamiento para compartir los datos (regla 2) Registrar el ensayo e incluir una frase sobre compartir los datos (regla 3) Solicitar el apoyo de su institución (regla 7)
	Durante el ensayo	Informar a los participantes sobre la posibilidad de compartir los datos (regla 4) Establecer formas de compartir los datos que sean compatibles con los principios FAIR, que garantizan que los datos sean localizables, accesibles, interoperables y reutilizables (regla 8)
	Después del ensayo	Proveer un informe de resultados y compartir lo que se pueda (códigos, metadata etc) (regla 6) Incluir una frase sobre la intención de compartir los datos (regla 3) Preparar los datos para compartirllos (regla 8)
Reanalizar	Antes de reanalizar los datos	Cumplir con la regulación (regla 1) Determinar la forma de acceder a los datos (regla 5) Minimizar los riesgos relacionados con respetar la privacidad (regla 9) Exigir que los que vayan a reutilizar los datos se adhieran a las mejores prácticas al reproducir la investigación (regla 10)
	Después de reanalizar los datos	Exigir que los que vayan a reutilizar los datos se adhieran a las mejores prácticas al reproducir la investigación (regla 10)

**Identificación y gestión de ensayos clínicos problemáticos:
Una herramienta para evaluar la integridad de la investigación al hacer síntesis de la evidencia**
(*Identifying and managing problematic trials: A research integrity assessment tool
for randomized controlled trials in evidence synthesis*)

Weibel S, Popp M, Reis S et al

Res Syn Meth. 2022;1-13. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1599>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2022; 25(4)

Tags: RIA, research integrity assessment, riesgo de sesgos, ensayos clínicos problemáticos, mala conducta científica, integridad de la ciencia, medicina basada en la evidencia,

Resumen

Los resultados de las síntesis de la evidencia dependen de que los estudios incluidos se hayan adherido a las buenas prácticas clínicas y los resultados no sean falsos o inventados. Los estudios problemáticos ya sea por mala conducta científica, una práctica cuestionable de investigación o por un error honesto pueden distorsionar los resultados de las síntesis de evidencia. Los autores que sintetizan la evidencia necesitan herramientas transparentes para identificar y gestionar estudios problemáticos y evitar resultados equívocos.

Como autores Cochrane de la síntesis de evidencia procedente de los estudios que utilizaron ivermectina para covid-19, identificamos muchos estudios problemáticos en términos de integridad de la investigación y de cumplimiento de la normativa. A través de una discusión iterativa, desarrollamos una herramienta para evaluar la integridad de la investigación (*Research Integrity Assessment* RIA) de los ensayos clínicos controlados aleatorizados.

En este artículo, justificamos la aplicación de esta herramienta RIA para este estudio de caso, con la cual se evalúan seis criterios: retracción del estudio, registro prospectivo del ensayo clínico, aprobación ética adecuada, grupo de autores, credibilidad de los métodos (ej. aleatorización) y plausibilidad de los resultados. La herramienta se utilizó en la revisión Cochrane durante el cribado, para comprobar la elegibilidad de los estudios. Se excluyeron los estudios problemáticos y los que tenían preguntas abiertas se apartaron hasta que se aclararan. Dos autores, de manera independiente tomaron las decisiones sobre los criterios de la RIA e informaron de forma transparente. En la primera actualización de la revisión utilizando esta herramienta se excluyeron más del 40% de los estudios.

Es una herramienta complementaria, previa a evaluar el "riesgo de sesgo", para asegurar la integridad y autenticidad de los estudios. Permite estandarizar un enfoque que identifique y gestione los estudios problemáticos.

Artículo disponible en inglés en este enlace
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1599>

Ensayos Clínicos y Ética

Una base excepcionalmente buena para la ética en la investigación (*An Uncommonly Good Foundation for Research Ethics*).
King NMP

Ethics & Human Research, 2023; 45: 40-42. <https://doi.org/10.1002/eahr.500161>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eahr.500161> (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26 (2)

Tags: formación en ética en investigación, libro de referencia en ética de la investigación, Alex London

¿Deberían los estudiosos de ética de la investigación, los investigadores clínicos y los que investigan con seres humanos leer un grueso libro de un filósofo moral sobre los fundamentos de la ética de la investigación? Por supuesto. ¿Por qué? Porque cualquiera que haya intentado averiguar cómo encaja la ética en la investigación y el cumplimiento de la normativa, o que haya tratado de mantenerse al día con la amplia gama de reglamentos, guías, materiales educativos y literatura académica, sabe que el sistema de protección de los seres humanos que participan en la

investigación está minado de contradicciones, lagunas y confusiones. Se mantiene bastante bien, pero muchos estudiosos de este tema se han enfrentado durante mucho tiempo con los desvencijados puntos de la teoría y la práctica de MacGyver que se sabe que son problemáticos. For the Common Good: Philosophical Foundations of Research Ethics, (*Por el bien común: Philosophical Foundations of Research Ethics*), de Alex John London, viene al rescate, ofreciendo una base teórica elocuentemente estructurada, bien justificada y, en última instancia, persuasiva, sobre la que se puede construir las reparaciones necesarias.

¿De qué hablamos cuando nos referimos a la “equipoise”? Entrevistas con las partes interesadas que evalúan el uso de equipoise en la ética en la investigación clínica (*What do we talk about when we talk about “equipoise”? Stakeholder interviews assessing the use of equipoise in clinical research ethics*).

Dewar B, Chevrier S, De Meulemeester J. et al.

Trials 2023;24, 203. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07221-3>

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-023-07221-3#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: principios éticos en investigación clínica, balance riesgo-beneficio, equipoise, sesgo en la asignación de participantes en ensayos clínicos, formas de evaluar la equipoise

Resumen

Introducción. La palabra “Equipoise”, generalmente definida como incertidumbre entre los efectos relativos de los tratamientos que se comparan en un ensayo, se menciona con frecuencia como un estándar ético para la realización de ensayos clínicos aleatorios. Sin embargo, parece que se define de varias maneras distintas, y diversos individuos la pueden utilizar de manera diferente. Exploramos cómo los investigadores clínicos, los presidentes de los comités de ética en la investigación y los filósofos de la ciencia definen y razonan con este término.

Métodos. Hemos completado entrevistas semiestructuradas sobre la ética de los ensayos clínicos con 15 investigadores clínicos, 15 presidentes de comités de ética en la investigación y 15 filósofos de la ciencia/bioéticos. A cada participante se le hizo un conjunto estandarizado de 10 preguntas, 4 de las cuales eran específicamente sobre “equipoise”. Todas las entrevistas se realizaron telefónicamente y se transcribieron. Las respuestas se agruparon y analizaron utilizando un método modificado de teoría fundamentada.

Resultados. Cuarenta y tres encuestados definieron “equipoise” en 7 formas lógicamente distintas, y 2 encuestados no pudieron definirlo explícitamente. La definición más frecuente, ofrecida por 14 encuestados (31%), describe “equipoise” como un desacuerdo a nivel de una comunidad de médicos. Hubo una variabilidad significativa en las definiciones ofrecidas entre y

dentro de los grupos. Cuando se les preguntó cómo “operacionalizarían” el “equipoise”, es decir, cómo verificarían o probarían su presencia, los encuestados mencionaron siete alternativas, la más frecuente se relacionaba con una revisión de la literatura (15/45, 33%). La gran mayoría de los encuestados (35/45, 78 %) dijeron que el concepto era útil, aunque muchos reconocieron que la falta de una definición o una operacionalización clara era problemática.

Conclusión. Hay una variabilidad significativa en las definiciones de “equipoise” que ofrecieron los encuestados, lo que sugiere que miembros de los grupos y los diferentes grupos pueden referirse a diferentes conceptos cuando hacen referencia al “equipoise”. Esta falta de uniformidad puede afectar el principio de justicia y la transparencia y abre la puerta a posibles problemas éticos en la evaluación de los ensayos clínicos; por ejemplo, una paciente puede interpretar el “equipoise” de manera muy diferente a como lo hacen los investigadores que la inscriben en un ensayo, lo que podría hacer que su aceptación a participar se haya basado en premisas falsas.

Nota de Salud y Fármacos: Otro artículo interesante sobre equipoise, con énfasis en los ensayos clínicos relacionados con el covid es: London AJ, Seymour CW. The Ethics of Clinical Research: Managing Persistent Uncertainty. *JAMA*. 2023;329(11):884–885. doi:10.1001/jama.2023.1675 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2801829> (de libre acceso en inglés)

Revelar los conflictos de interés a los posibles participantes en la investigación: ¿Bueno para nada?

(*Disclosing Conflicts of Interest to Potential Research Participants: Good for Nothing?*)

de Melo-Martín, I.

Ethics & Human Research, 2023; 45: 2-13. <https://doi.org/10.1002/eahr.500157>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500157> (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: revelar conflictos de interés, informar a los participantes en ensayos clínicos sobre conflictos de interés, integridad de la ciencia y conflictos de interés, gestión de conflictos de interés

Resumen

La creciente comercialización de la ciencia ha suscitado preocupación por los conflictos de interés de tipo financiero. La evidencia sugiere que tales conflictos amenazan la integridad de la investigación y el bienestar de los participantes en la misma. Tratando de minimizar estos efectos negativos, las agencias federales, las instituciones académicas y las editoriales han desarrollado políticas sobre conflictos de interés. Entre estas políticas, las recomendaciones o exigencias de revelar los

conflictos de interés financiero a los posibles participantes en la investigación y a los pacientes se han convertido en algo habitual.

En este artículo sostengo que la revelación de los conflictos de interés a los posibles participantes en la investigación no logra alcanzar los importantes objetivos morales en los que presumiblemente se basan dichas políticas. Esto es así porque la revelación es simplemente un medio equivocado para alcanzar algunos de los objetivos en cuestión o porque, aunque su revelación podría ser un medio apropiado para alcanzar algunos de esos objetivos, la forma como se aplica impide alcanzar el objetivo moral deseable.

Frecuencia de violaciones de las normas de ética de la investigación (*Extent of Violations of Research Ethics Norms*).

Slotfeldt-Ellingsen D. In: Professional Ethics for Research and Development Activities. Springer, Cham. 2023

https://doi.org/10.1007/978-3-031-25484-0_21

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-25484-0_21

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: violaciones éticas en el transcurso de la investigación, violación de estándares éticos en investigación, descripción de casos de violaciones éticas en investigación

Resumen

Los investigadores tienen fama de mantener unos estándares éticos elevados, es decir, de ser veraces, objetivos, responsables,

precisos, etc. Los investigadores que han sido sorprendidos cometiendo prácticas éticamente irresponsables se consideraban excepciones. En los últimos años, varios investigadores han estudiado si esto es realmente correcto. Los resultados son sorprendentes: es frecuente que se violen las normas éticas reconocidas. En este capítulo se resumen algunos de estos estudios.

Reacciones ante los investigadores que infringen las normas de ética en la investigación.

(*Reactions to Researchers Who Violate Research Ethics Norms*).

Slotfeldt-Ellingsen, D. En: Professional Ethics for Research and Development Activities. Springer, Cham. 2023

https://doi.org/10.1007/978-3-031-25484-0_24

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-25484-0_24#citeas

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: castigos para investigadores que violan los principios éticos, medidas disuasorias para investigadores, medidas disciplinarias para investigadores

Resumen

Cuando una organización de investigación llega a la conclusión de que un empleado ha infringido las normas de ética en la investigación, deberá imponer (1) medidas disciplinarias contra quienes hayan actuado incorrectamente, adaptadas a la gravedad

del caso y al grado de culpabilidad, y (2) medidas para evitar que se repitan, corregir los errores, limitar cualquier daño, garantizar la equidad para las partes afectadas, etc.

Se revisan los instrumentos jurídicos del organismo de investigación. También se discuten brevemente las posibles sanciones, no las que pueda imponer el empleador, sino las que puedan aplicar otras entidades.

Pfizer y Valneva publican información actualizada sobre el ensayo clínico de fase 3 que evalúa la vacuna contra la enfermedad de Lyme VLA15 (*Pfizer and Valneva Issue Update on Phase 3 Clinical Trial Evaluating Lyme Disease Vaccine Candidate VLA15*)

Valneva, 17 de febrero de 2023

<https://www.globenewswire.com/news-release/2023/02/17/2610346/0/en/Pfizer-and-Valneva-Issue-Update-on-Phase-3-Clinical-Trial-Evaluating-Lyme-Disease-Vaccine-Candidate-VLA15.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: ensayo clínico mal hecho, problemas con implementación de ensayo clínico, enfermedad de Lyme, Valneva, Pfizer, VALOR, violación de buenas prácticas clínicas, Care Access, Reify Health

Nueva York y Saint-Herblain (Francia), 17 de febrero de 2023 - Pfizer Inc. y Valneva SE anuncian que Pfizer, como patrocinador del estudio, ha decidido eliminar a un porcentaje significativo de participantes que se habían inscrito en el estudio clínico de fase 3 *Vaccine Against Lyme for Outdoor Recreationists* (VALOR) (NCT05477524) en EE UU. El estudio está investigando la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de un candidato a vacuna en fase de investigación contra la enfermedad de Lyme, VLA15. Estos participantes en el estudio, que representan a aproximadamente la mitad del total de participantes reclutados en el ensayo, están siendo suspendidos a raíz de violaciones de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en determinados centros de ensayos clínicos dirigidos por un operador externo de centros de ensayos clínicos. La suspensión de estos participantes no se debió a ningún problema de seguridad con la vacuna en investigación ni a ningún acontecimiento adverso que hubieran notificado los participantes.

Las BPC son la norma internacional de calidad ética y científica de los ensayos clínicos, y todos los investigadores clínicos se deben adherir a las mismas. Estas normas están diseñadas para anteponer los intereses de los participantes y garantizar un alto nivel de integridad científica. Cuando Pfizer se enteró de las posibles violaciones a las BPC, hizo una revisión exhaustiva de las operaciones y de la recopilación de datos en los centros de ensayos clínicos gestionados por el operador externo y determinó la conducta a seguir en base a las salvaguardias operativas estándar.

El ensayo clínico se sigue implementando en otros centros no gestionados por el operador externo, y Pfizer continúa inscribiendo a nuevos participantes en esos centros. Las empresas tienen la intención de trabajar con las autoridades reguladoras y, como se había anunciado previamente, en 2025, Pfizer tiene la intención de presentar una solicitud de licencia para el producto biológico (BLA) a la FDA, y una solicitud de autorización de comercialización (MAA) a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a la espera de que finalicen con éxito de los estudios de fase 3 y sujeto al acuerdo

de estas agencias reguladoras con las modificaciones propuestas al plan de implementación del ensayo clínico.

Se está notificando a los participantes, y Pfizer también ha notificado a la FDA, a otras agencias reguladoras y al Comité de Ética en Investigación independiente que aprobó este estudio.

La integridad de los datos recogidos en los ensayos clínicos es fundamental para aportar evidencia y generar confianza en la seguridad y eficacia de una posible vacuna o medicamento.

Nota de Salud y Fármacos. Según una nota publicada en Endpoints [1] una empresa de investigación por contrato (*Care Access*) que estaba involucrada en el ensayo de Pfizer con esta vacuna ya había alertado a la empresa sobre los problemas con el ensayo clínico varios meses antes.

Hasta finales de febrero de 2023, *Care Access*, la empresa de ensayos de Reify Health, gestionaba más de la mitad de los centros estadounidenses donde se realizaba la fase final del ensayo de fase avanzada de la vacuna de Pfizer contra la enfermedad de Lyme, y había inscrito a miles de personas. Ralph Passarella, consejero delegado de Reify, ha comunicado a sus empleados que su empresa solicitó hace meses que se interrumpiera su parte del ensayo mientras se investigaban los problemas.

Según Passarella, Pfizer respondió diciendo que no podía pausar su parte "porque si esto llega a la prensa se interpretará como que hay un problema con la seguridad con la vacuna".

Pfizer dijo a Endpoints que inició la revisión del ensayo en cuanto *Care Access* le informó de posibles violaciones de las buenas prácticas clínicas (BPC), y al descubrir posibles violaciones tuvo que hacer otra revisión.

Pfizer no quiso decir cuándo recibió la notificación de *Care Access* ni cuáles eran los problemas. Pero el 17 de febrero, seis meses después de que Passarella dijera que su empresa había pedido originalmente que se detuviera su trabajo, Pfizer anunció que retiraba a miles de participantes del ensayo con la vacuna para Lyme, aproximadamente la mitad de las 7.000 personas inscritas en ese momento (la muestra esperada era de 18.000) y todas las que *Care Access* había inscrito. El director ejecutivo de *Care Access*, Ahmad Namvargolian, se negó a hacer comentarios sobre las conversaciones entre la empresa y Pfizer, calificándolas de confidenciales y afirmando que los comentarios de Passarella se habían sacado de contexto.

La FDA advierte a un investigador por problemas en el diseño del ensayo y falta de adherencia a la regulación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: Maggie Jeffries, Avanti Anesthesia, integridad de la ciencia, ensayo clínico problemático, violaciones éticas durante la investigación

Según una nota publicada en *Endpoints* que resumimos a continuación [1], Maggie Jeffries, propietaria de Avanti Anesthesia, ha recibido una carta de advertencia de la FDA en la que se mencionan dos investigaciones: una en la que Jeffries

"Hasta su reciente decisión, Pfizer mostró repetida y acertadamente su confianza en nuestra capacidad para llevar a cabo el ensayo clínico", dijo Namvargolian. "Seguimos apoyando el trabajo que hicimos en el ensayo". *Care Access* ha dicho que ha compartido su versión de lo sucedido con la FDA.

Reify Health se fundó en 2012, está valorada en US\$4.800 millones, y se esperaba que pudiera trabajar con los fabricantes de medicamentos para hacer ensayos clínicos de forma más rápida y equitativa que las organizaciones de investigación por contrato, o CRO, que dominan el campo.

Reify tiene dos divisiones, una tecnológica conocida como *OneStudyTeam*, y su unidad de investigación por contrato, *Care Access*, que se lanzó en 2016. Además de Pfizer, sus registros muestran que realiza ensayos para fabricantes como Eli Lilly, la unidad Janssen de Johnson & Johnson, Moderna y Amgen.

Care Access prometió llevar la vacuna de Pfizer a clínicas y comunidades pequeñas (donde la enfermedad de Lyme es más frecuente) que no habían sido atendidas por los ensayos, y ayudó a Pfizer a inscribir rápidamente al estudio, con el objetivo de que la FDA aprobara la vacuna en 2025.

Si a Pfizer le preocupaba la percepción pública de pausar el ensayo, tenía cierta razón. En 1998, la FDA aprobó una vacuna contra la enfermedad de Lyme llamada LYMERix, producida por la actual GSK. Los datos del ensayo mostraron que reducía la enfermedad en 76% durante el año posterior a la vacunación, según un artículo de revisión publicado en la revista *Epidemiology & Infection*.

Sin embargo, los informes sobre los efectos secundarios que aparecieron en los medios de comunicación, seguidos de demandas judiciales, condenaron la vacuna. Algunos pacientes empezaron a quejarse de dolores articulares y artritis después de recibir la vacuna. La FDA revisó los datos de seguridad del ensayo, así como los informes de seguimiento a largo plazo, y no encontró ninguna relación entre la vacunación y los efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, eso fue suficiente para convertir la vacuna en un fracaso comercial. En 2001, las ventas habían caído en picado. Al año siguiente, la empresa retiró la vacuna del mercado.

Fuente original

1. Armstrong D. Pfizer was warned of Lyme study problems months ago, trial research startup's CEO tells employees. *Endpoints*, 28 de febrero de 2023 <https://endpts.com/pfizer-was-warned-of-lyme-study-problems-months-ago-trial-research-startups-ceo-tells-employees/>

actuó como patrocinadora-investigadora de un ensayo con pacientes operados de cataratas, y otra que llevó a cabo para la farmacéutica Imprimis Pharmaceuticals.

En el ensayo en el que actuó como patrocinadora, se estudió la combinación de diazepam, tramadol, ondansetrón y midazolam/ketamina HCl/ondansetrón (MKO Melt), que, según Jeffries, "se utiliza habitualmente para la sedación durante la

cirugía de cataratas". Sin embargo, la FDA lo rebatió: La administración de tramadol oral y diazepam oral en la población sometida a cirugía de cataratas aumenta significativamente los riesgos asociados al uso de los productos farmacológicos... las semividas de los fármacos superarán el tiempo medio de recuperación, aumentando el riesgo de acontecimientos adversos en los sujetos".

Y aunque Jeffries declaró a la FDA que las dosis de los fármacos que utilizó en sus investigaciones "se ajustan a lo que es habitual y acostumbrado en la administración de anestesia", la FDA dijo que esa afirmación "es objetivamente incorrecta, porque el etiquetado de los respectivos fármacos muestra que ni el tramadol oral ni el diazepam oral están indicados para la anestesia". La FDA también señaló que en el estudio se utilizó una dosis de tramadol de 100 mg, independientemente de la función hepática del paciente, aun cuando se recomienda una dosis menor en pacientes con insuficiencia hepática.

La FDA también descubrió que Jeffries no hizo "una supervisión adecuada de la seguridad antes, durante y después de la intervención quirúrgica; ni supervisó los efectos adversos (EA); y no tenía criterios de interrupción del estudio, ni criterios de exclusión".

La FDA, para disipar la sugerencia de Jeffries de que el uso de estos fármacos no requería la solicitud de medicamento nuevo (investigational new drug o IND), que se exige a todos los estudios clínicos con humanos en EE UU, señaló que "desde hace tiempo sostiene que cuando un investigador limita sus opciones, las de sus pacientes y las de las personas que trabajan para él en el tratamiento de esos pacientes, está realizando una investigación clínica".

Fuente Original

1. Brennan Z. FDA warns anesthesiologist for running clinical investigations without an IND. Endpoints, 14 de marzo de 2023 <https://endpts.com/fda-warns-anesthesiologist-for-running-clinical-investigations-without-an-ind/>

Aprobación de medicamentos que no cumplen con los criterios primarios de valoración de los ensayos pivotaes, 2018-2021

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: FDA, aprobación frívola de medicamentos, medicamentos que no cumplen criterio principal de valoración, comercialización de medicamentos que no han demostrado su eficacia

Un estudio reciente [1] trató de determinar con qué frecuencia y bajo qué justificación la FDA aprueba fármacos cuyos ensayos clínicos pivotaes no han aportado evidencia sobre su eficacia, como ocurrió con la aprobación del aducanumab para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Los investigadores utilizaron las Solicitudes de Nuevos Medicamentos que fueron aprobadas por la FDA entre 2018 y 2021, y a partir de ellas identificaron los ensayos pivotaes, los criterios primarios de valoración, y si los ensayos clínicos alcanzaron los objetivos propuestos. Posteriormente, identificaron los medicamentos que no cumplieron al menos uno de los criterios de valoración pre-especificados y obtuvieron información sobre las características del medicamento, el estudio pivotal y los criterios de valoración. Posteriormente revisaron cómo la FDA justificaba la aprobación de ese producto en el paquete de aprobación, si se requería o se solicitaba un estudio posterior a la comercialización, y si el estudio post-comercialización incluía el criterio primario de valoración que no se había alcanzado en el estudio pivotal.

Entre 2018 y 2021, la FDA aprobó 210 fármacos nuevos, incluyendo 21 (10,0%) que no habían alcanzado los niveles pre-establecidos de eficacia para uno o más de los criterios primarios de valoración que se utilizaron en los estudios pivotaes. Estos medicamentos fueron aprobados para 21 indicaciones clínicas únicas. De estos fármacos, 11 (52,4%) fueron los primeros de su clase, 10 (47,6%) recibieron la designación de huérfanos y 13 (61,9%) recibieron una revisión acelerada. Antes de su aprobación, se convocó un comité consultivo para 3 (14,3%) de los medicamentos.

En total, estas 21 aprobaciones se apoyaron en 56 ensayos pivotaes, pero para 5 (23,8%) de ellas solo se contó con un único ensayo pivotal. Estos 56 ensayos incluían 74 variables principales de eficacia, 27 de las cuales (36,5%) no se alcanzaron; entre estas 27 variables, 13 (48,1%) eran resultados clínicos, 7 (25,9%) eran marcadores indirectos, 4 (14,8%) eran escalas clínicas y 3 (11,1%) eran variables combinadas. Cuatro autorizaciones de fármacos -naxitamab-ggqk para el neuroblastoma de alto riesgo refractario o recidivante, tazemetostat hidrobromuro para el sarcoma epiteloide, migalastat hidrocloreuro para adultos con enfermedad de Fabry y asparaginasa erwinia chrysanthemii (recombinante) para la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma linfoblástico- se basaron en un único estudio pivotal con resultados nulos para todos los criterios de valoración primarios que se incluyeron en los estudios pivotaes.

La justificación más frecuente que dio la FDA para la aprobación de los 21 fármacos fue su éxito en al menos otro estudio pivotal (n = 13; 61,9%), resultados positivos en los criterios de valoración secundarios o exploratorios en el estudio pivotal (n = 10; 47,6%) y un análisis post hoc favorable (n = 7; 33,3%). Para 7 (33,3%) de los fármacos, la FDA exigió o solicitó estudios postcomercialización que abordaron el criterio primario de valoración que no se había alcanzado.

Los investigadores no pudieron analizar las solicitudes de nuevos fármacos retiradas o rechazadas, ya que esta información no es pública; y concluyeron que una mayor transparencia en la toma de decisiones de la FDA podría aumentar la confianza de médicos, pacientes y pagadores en los nuevos fármacos, así como mejorar su uso clínico.

Fuente Original

1. Johnston JL, Ross JS, Ramachandran R. (US Food and Drug Administration Approval of Drugs Not Meeting Pivotal Trial Primary End Points, 2018-2021). *JAMA Intern Med.* Published online

February 13, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6444
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2801023>

La FDA suspende el ensayo clínico de Mersana Therapeutics

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: interrupción de ensayo clínico, muerte durante ensayo clínico, Mersana Therapeutics, muerte durante ensayo clínico Fase I, peligros de ensayos clínicos para los participantes

Endpoints informa [1] que, tras la muerte de un paciente, la FDA ha suspendido el ensayo clínico de fase I de Mersana Therapeutics que estudiaba un tratamiento contra el cáncer. Mersana inició el ensayo a finales de enero, con la intención de reclutar a pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. Al tratarse de un ensayo de escalada de dosis, al paciente recibió la dosis más baja que Mersana se había propuesto probar. La empresa estudiará lo sucedido, pero no se administrarán dosis a ningún otro paciente, ni se inscribirá a más pacientes en el ensayo.

El paciente fallecido era el segundo al que se administraba una dosis de un agonista de STING, una diana farmacológica que,

según los científicos, puede potenciar la respuesta inmunitaria contra los tumores, pero que a lo largo de los años ha enfrentado diversos problemas.

El fármaco de Mersana, XMT-2056, es un conjugado de anticuerpo y fármaco que debe atacar las células que expresan HER2 y activar la señalización de STING en esas células.

En agosto de 2022, GSK pagó a Mersana US\$100 millones por adelantado a cambio de una opción para codesarrollar y comercializar XMT-2056.

Fuente Original

1. Lei Lei Wu. FDA pauses Mersana's clinical trial after patient dies. Endpoints News, 13 marzo de 2023 <https://endpts.com/fda-pauses-mersanas-clinical-trial-after-patient-dies>

Comités de Ética en Investigación

Guía de la FDA para gestionar las investigaciones pediátricas que los CEI no pueden aprobar en EE UU

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: regulación de ensayos clínicos pediátricos, OHRP, protocolos que no aprueban los CEI, limitaciones de los CEI, protocolos que debe aprobar la FDA o la OHRP

Regulatory News [1] informa que, a finales de marzo de 2023, la FDA publicó un borrador de guía [2] para informar a los patrocinadores y a los comités de ética en la investigación (CEI) sobre el proceso de remisión de las investigaciones pediátricas cuando normalmente los CEI no aprobarían dichas investigaciones. En tales casos, un CEI puede remitir el estudio a la FDA o a la Oficina de Protección de la Investigación en Seres Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).

Realizar ensayos clínicos pediátricos es delicado. En general, si un ensayo supone un riesgo significativo para un paciente, un CEI debe supervisar el estudio para garantizar que se tienen en cuenta los intereses de los pacientes.

La investigación en seres humanos que supervisa el HHS y la FDA se rige por la normativa que figura en 45 CFR (Code of Federal Regulations) parte 46, subparte D, y 21 CFR parte 50, subparte D, respectivamente, que en conjunto se denominan "subparte D". Estas normas garantizan que la investigación no implique un riesgo superior al mínimo o, si el riesgo es superior al mínimo, se tenga la "perspectiva de que aportará un beneficio directo a los sujetos individuales" o "conocimientos generalizables sobre la enfermedad o afección de los sujetos".

Si el estudio propuesto, en el que participan niños, no cumple estos requisitos, la FDA dice que la investigación se puede llevar a cabo si un CEI "considera que la investigación representa una oportunidad razonable para avanzar en la comprensión, prevención o alivio de un problema grave que afecte la salud y el bienestar de los niños", y el comisionado de la FDA o el secretario del HHS consulta con expertos en la materia y ofrece la oportunidad de recibir comentarios públicos, y determina que el estudio cumple los requisitos de la subparte D o varias condiciones adicionales. Estas condiciones incluyen que la investigación "represente una oportunidad razonable para avanzar en la comprensión, prevención o alivio de un problema grave que afecte la salud o el bienestar de los niños"; se lleve a cabo respetando principios éticos sólidos; e incluya disposiciones adecuadas para solicitar el consentimiento de los niños y el permiso de sus padres o tutores.

Los criterios para esta revisión se encuentran en 21 CFR 50.54 y 45 CFR 46.407. "Un CEI puede remitir una investigación en la que participen niños a la FDA y/o a la OHRP para su revisión [conforme a la normativa], según corresponda", indica la guía. "Independientemente de la agencia a la que se presente la solicitud, tanto la FDA como la OHRP tienen la intención de consultarse mutuamente sobre cualquier remisión recibida [en virtud de sus respectivos reglamentos] para asegurarse de que se ha notificado a la agencia apropiada y determinar si hay que hacer una revisión conjunta (es decir, si ambas, la FDA y la OHRP deben hacer una revisión)".

El borrador de la guía explica el proceso para determinar si la FDA, la OHRP o ambas tienen jurisdicción sobre un estudio concreto, el proceso de revisión y aceptación de remisiones, y ofrece recomendaciones para preparar la reunión con el Comité Asesor Pediátrico (PAC) y con el Subcomité de Ética Pediátrica (PES) o la reunión del Panel de Expertos de la OHRP; también ofrece información relativa a la determinación final que emita cualquiera de las dos agencias.

La guía también explica las diferencias de proceso cuando la FDA y la OHRP hacen una revisión conjunta, ofrece información adicional para los casos en que la investigación se realice en múltiples centros, y describe el proceso de revisión abreviado para estudios similares a los que se han considerado en reuniones previas del PAC/PES o del panel de expertos.

En septiembre de 2022, la FDA también publicó una guía sobre la extrapolación de datos de adultos a poblaciones pediátricas, y otra sobre cuestiones éticas y fisiológicas que los patrocinadores

deben tener en cuenta al planificar la realización de estudios de farmacología clínica con productos pediátricos.

En octubre de 2022, la FDA publicó una guía describiendo cómo los patrocinadores pueden medir el crecimiento pediátrico de forma coherente en los ensayos clínicos con fármacos para tratar tanto enfermedades raras como frecuentes.

Fuente Original

1. Al-Faruque, Ferdous. Guidance details review process for pediatric research not approvable by an IRB. *Regulatory News*. 3 April 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/guidance-details-review-process-for-pediatric-rese>

Referencia

2. FDA. Research Involving Children as Subjects and Not Otherwise Approvable by an IRB: Process for Referrals to FDA and OHRP Guidance for Institutional Review Boards, Institutions, Investigators, and Sponsors <https://www.fda.gov/media/166731/download>

Comités de Ética en la Investigación: acciones necesarias para mejorar la supervisión federal y analizar su eficacia.

(Institutional Review Boards: Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness)

GAO

GAO-23-104721, 17 de enero de 2023

<https://www.gao.gov/products/gao-23-104721>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: comités de ética privados, comités de ética comerciales, Advarra, WCG, comités de ética independientes, CEI con conflictos de interés, Elizabeth Warren, GAO, comités de ética vulnerables a la manipulación

Entre los años calendario 2012 y 2020 la mayoría de los CEI tenían su sede en las universidades, según datos del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS). Según datos de la FDA, los CEI universitarios fueron responsables de revisar la mayoría de las investigaciones relacionadas con ciertos medicamentos en investigación.

Algunos CEI son independientes, lo que significa que no forman parte de instituciones que realizan o patrocinan investigaciones. Los datos de la FDA muestran que estos CEI independientes han ido revisando una proporción cada vez mayor de la investigación con medicamentos: el 25 % de este tipo de investigación en 2012 y el 48 % en 2021. Al mismo tiempo, la cantidad de CEI independientes ha disminuido, en gran medida, debido a su consolidación. Esto se relaciona, en parte, con la inversión de capital privado en los CEI.

La FDA y la Oficina para la Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) del HHS supervisan alrededor de 2.300 CEI con sede en EE UU (operados por alrededor de 1.800 organizaciones que pueden registrar y operar uno o más CEI) a través de inspecciones de rutina o por causa. Estas inspecciones evalúan si los CEI se adhieren a las normas federales cuando revisan la investigación. La FDA y la OHRP, al seleccionar las organizaciones que van a inspeccionar tienen en cuenta varios factores, incluyendo el volumen de investigación que revisan. Sin embargo, la GAO descubrió que estas agencias inspeccionan, relativamente, pocos CEI.

Los funcionarios de la OHRP dijeron que su objetivo es realizar de tres a cuatro inspecciones de rutina al año, mientras que la FDA, entre los años fiscales de 2010 y 2021, realizó un promedio de 133 inspecciones anuales. Ninguna agencia ha hecho una evaluación basada en riesgo de su programa de inspecciones a los CEI con el objetivo de contribuir a garantizar que anualmente se inspeccionan suficientes CEI, y optimizar sus responsabilidades en la protección de los sujetos humanos. Tal estrategia sería consistente con los principios federales de gestión de riesgos.

Si bien las agencias supervisan a los CEI para determinar si se adhieren a las regulaciones, la OHRP y la FDA no han evaluado en qué medida las revisiones de los CEI son efectivas para proteger a los seres humanos. Esto se debe a que las agencias no han decidido cuál sería la mejor forma de hacerlo. Evaluar la efectividad es un desafío, en parte, porque no hay medidas validadas y los CEI son solo una de las partes interesadas responsables de proteger a los sujetos humanos.

Convocar a las partes interesadas para identificar las estrategias para evaluar la eficacia de los CEI sería coherente con las responsabilidades de la OHRP y la FDA, cambiaría las prácticas de gestión y ayudaría a garantizar que los CEI protegen exitosamente a los seres humanos.

¿Por qué la GAO realizó este estudio?

Los CEI revisan los protocolos de investigación que involucran a sujetos humanos para garantizar que se minimizan los riesgos para los mismos y para que los participantes tengan suficiente información para dar su consentimiento para participar. En el pasado, los CEI tenían su sede en instituciones de investigación, por ejemplo, en los centros académicos. Con el tiempo, los CEI independientes han ido desempeñando un papel más destacado en la revisión de la investigación en seres humanos. Algunos

legisladores y otras personas han cuestionado el aumento en el uso de los CEI independientes, y su impacto en la protección de los sujetos humanos.

Se pidió a la GAO que estudiara a los CEI independientes, los procesos que utilizan para proteger a los sujetos humanos y los estándares de calidad de los CEI, entre otras cosas. Este informe describe la composición del mercado de los CEI y analiza como la OHRP y la FDA supervisan los CEI, entre otros objetivos.

La GAO revisó leyes y reglamentos federales y los artículos publicados entre el 2010 y junio de 2021, analizó el registro de CEI, las solicitudes de medicamentos y los datos de inspección, entrevistó a funcionarios de la FDA y la OHRP, a expertos y partes interesadas, y también, a los 11 CEI seleccionados para incluir CEI de diversos tipos, tamaño y otros factores.

Recomendaciones

La GAO hace cuatro recomendaciones, incluyendo que el HHS y la FDA realicen evaluaciones de riesgo anuales para determinar si las agencias inspeccionan de manera rutinaria una cantidad adecuada de CEI, para optimizar el uso de las inspecciones en la supervisión de los CEI, para proteger a los participantes en la investigación, y también para analizar e implementar estrategias para medir la efectividad del CEI. El HHS estuvo de acuerdo con las recomendaciones.

El Subsecretario de Salud se debe asegurar de que la OHRP toma medidas para garantizar la precisión de los datos del protocolo que se recopila en el registro del CEI que mantiene la OHRP. Esto podría incluir actualizar las instrucciones para los CEI, y analizar la precisión de los datos para una muestra de CEI (Recomendación 1.)

El Subsecretario de Salud se debe asegurar de que la OHRP realiza una evaluación anual de riesgos para determinar si la agencia está realizando una cantidad adecuada de inspecciones de rutina a los CEI, para optimizar el uso de las inspecciones a CEI en su supervisión, y para proteger a los participantes en la investigación (Recomendación 2).

El Comisionado de la FDA debe realizar una evaluación anual de riesgo para determinar si la agencia está llevando a cabo una cantidad adecuada de inspecciones de rutina a los CEI y para optimizar el uso de las inspecciones a los CEI en su supervisión y proteger a los participantes en la investigación (Recomendación 3).

El Secretario de Salud y Servicios Humanos se debe asegurar de que la OHRP y la FDA convocan a las partes interesadas para

analizar las estrategias para medir la eficacia de los CEI en la protección de los sujetos humanos e implementar las estrategias según corresponda. Estas podrían incluir medidas de eficacia, auditorías de las reuniones y de las decisiones de CEI realizadas por pares, protocolos simulados, encuestas a miembros del CEI, investigadores y participantes humanos en las investigaciones, u otros acercamientos (Recomendación 4).

Nota de Salud y Fármacos. En el 2009, la GAO reveló que los CEI eran susceptibles de manipulación [1]. El papel preponderante que desempeñan los comités independientes se debe a la creciente demanda de revisiones rápidas de protocolos por parte de la industria farmacéutica.

Ed Silverman afirma [2] que una guía de la FDA de 2006 recomendaba que las compañías farmacéuticas y otros patrocinadores de ensayos clínicos eligieran a un solo CEI para revisar los protocolos de investigación de todos los centros en que se fuera a realizar el ensayo. Con frecuencia se seleccionan a los CEI independientes para esta tarea, porque lo hacen más rápidamente que los CEI institucionales. La GAO descubrió que cuatro CEI independientes tardaban sólo una semana en realizar una revisión inicial, desde el momento en que le entregaban un protocolo de ensayo clínico, en cambio, las universidades, hospitales y otras instituciones tardaban entre tres y ocho semanas. Desde la presentación del protocolo hasta la revisión final, dos CEI independientes tardaron tres semanas, mientras que dos CEI afiliados a instituciones tardaron 18 semanas.

Según el informe de la GAO, dos CEI independientes -WCG y Avarra- que se constituyeron con capital privado revisan el 92% de la investigación clínica con fármacos nuevos que se realiza en EE UU.

La senadora demócrata Elizabeth Warren, una de los tres legisladores que en 2020 pidieron a la GAO que analizara la supervisión de los CEI por parte del gobierno federal dijo estar preocupada por la capacidad de los CEI para abordar los conflictos de interés y los ensayos clínicos de "pago por participar".

Referencia

1. GAO. Undercover Tests Show the Institutional Review Board System Is Vulnerable to Unethical Manipulation. GAO, marzo 2009 <https://www.gao.gov/assets/gao-09-448t.pdf>
2. Silverman Ed. Government watchdog calls for stronger oversight of for-profit research review boards. Statnews, 17 de febrero de 2023 <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/02/17/clinical-trials-irb-private-equity-warren/>

Legalmente eficaz pero éticamente inadecuado: Políticas del CEI para obtener el consentimiento de los representantes legalmente autorizados. (*Legally Effective but Ethically Inadequate: Institutional Review Board Policies for Consent from Legally Authorized Representatives*).

Harrison RR.

Ethics & Human Research, 2023; 45: 14-25. <https://doi.org/10.1002/eahr.500158>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500158> (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: consentimiento informado, obtener el consentimiento informado de representantes legales, involucrar a población vulnerable en la investigación

Resumen

Para inscribir a adultos que no pueden tomar decisiones en los protocolos de investigación clínica se suele confiar en la autorización que otorga un sustituto, identificado legalmente, y no se involucra al posible participante en la investigación. Recurrir a un sustituto traslada el centro de la protección ética de la relación investigador-participante a la relación investigador-sustituto; por lo tanto, la selección y el papel del sustituto son importantes. La Norma Común remite a la legislación estatal que

rige el consentimiento por un representante legal, pero la mayoría de los estados carecen de dicha legislación; por lo que, en esos estados, la Norma Común remite a la política institucional. Revisé veinticinco de los centros que hacen estudios y reciben los mayores niveles de financiación de los Institutos Nacionales de Salud, analicé el contenido de las políticas de los comités de ética en la investigación (CEI) y las comparé al paradigma sugerido de políticas éticamente defendibles. Mis hallazgos sugieren que las políticas de los CEI no protegen de forma adecuada porque reconocen a sustitutos que desconocen los valores y preferencias del sujeto sin imponer salvaguardas adicionales adecuadas.

La FDA envía una carta de advertencia a un CEI

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: CEI que violan la regulación, comités de ética que violan la regulación, Larkin Community Hospital, comités que aprueban protocolos sin quorum

Según se informa en Endpoints [1], la FDA ha enviado una carta de advertencia al CEI de Larkin Community Hospital, que está al sur de Florida. por dudas que surgieron a finales de 2021 durante una inspección.

Según la carta, en noviembre 2021 se llevó a cabo una inspección para comprobar si los estudios con seres humanos cumplían los requisitos de la FDA. El centro recibió un formulario 483, y tras revisar la respuesta del CEI, la agencia acusó al CEI de revisar y aprobar investigaciones en reuniones en las que la mayoría de los miembros (incluido el "no científico") no estaban presentes, en contra de los requisitos.

El CEI prometió que tomaría medidas para corregir esta situación, pero la agencia no quedó completamente satisfecha porque el CEI no presentó un plan de acción correctiva que

evitase futuras violaciones. La carta también afirmaba que el CEI no mantenía los archivos actualizados, incluyendo la lista de los miembros, y que no había garantizado que el proceso de información a los pacientes - como parte del consentimiento informado- fuera correcto (el consentimiento no mencionaba que la información sobre el ensayo se incluiría en el registro de ensayos clínicos)".

En la respuesta a la FDA se señalaba que "se estaban tomando medidas para establecer las mejores prácticas" y que los futuros documentos del ensayo incluirían esa declaración. Sin embargo, la carta señala que la respuesta no incluía un plan de acción para evitar que se repitiera esta infracción en el futuro.

Fuente Original

1. Patchen Tyler. FDA sends warning letter to community hospital review board over research concerns. Endpoints, 25 de enero de 2023 <https://endpts.com/fda-sends-warning-letter-to-community-hospital-review-board-over-research-concerns/>

Programa de evaluación de comités en ética en investigación registrados en la Comisión Nacional de Bioética en México

Raul Hugeth Villanueva Payan

Tesis de la Universidad Autónoma de Querétaro, facultad de derecho maestría en ética aplicada y bioética

<https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/4367/1/DEMAN-310243-0223-223-Raul%20Hugeth%20Villanueva%20Payan.pdf>

En los países en desarrollo, los Comités de Ética de Investigación (CEI) regulan y fomentan una investigación científica por lo general de tipo institucional (Son, en términos técnicos, conjuntos temáticos y problemáticos que orientan el desarrollo de programas y proyectos de investigación, articulados entre sí, encaminados a la generación y aplicación de conocimiento relevante para la solución de problemas sociales, económicos y culturales. Siendo pues importante establecer criterios específicos en la revisión de los protocolos de investigación que

salvaguarden el bienestar de los seres humanos y el medio ambiente donde estos se desarrollan. En México la ley General de salud determina que la investigación científica se debe realizar bajo lineamientos éticos y con la aprobación de los CEI (NOM012).

Objetivo: Identificar y analizar el funcionamiento de los CEI que operan en México; forma en que trabajan y compararlos con los

estándares internacionales para establecer acciones con el fin de fortalecer estos comités.

Metodología: Este proyecto es un estudio observacional descriptivo de corte transversal sobre el funcionamiento de los CEI, basados en las características del funcionamiento de estos CEI y los avances que han tenido en la evaluación de protocolos de investigación en seres humanos, se aplicaron encuestas en dos ocasiones a miembros de registrados en la Comisión Nacional de Bioética en México; además, se llevó a cabo una estadística descriptiva para la interpretación de datos.

Resultados: La encuesta arroja no evidencias de funcionamiento o procedimientos entre los CEI registrados y los no registrados. También se encontró como resultado el consenso general; que los CEI deben apoyarse en un marco jurídico apoyado por las directrices internacionales existentes, además de contar con una

capacitación básica en bioética y contar con suficientes recursos financieros para operar de una manera eficiente.

Conclusiones: A pesar de la regulación existente en México de que los comités de ética de la investigación con participantes humanos deben estar registrados en el CONBIOÉTICA, se encontró que el 30% de los encuestados reportó que su comité no está registrado o está en proceso de registro. De los datos no se desprende que estos comités aprueben investigaciones sin la autoridad de CONBIOÉTICA, pero es razonable concluir que así sea. Se desprende que hay poca o ninguna diferencia en la percepción de los encuestados sobre el funcionamiento de los comités entre los que están registrados en la CONBIOÉTICA y los que no lo están. No hubo una correlación significativa entre el registro y los factores indicativos del buen funcionamiento de los comités.

Composición y capacidad de los Comités de Ética en Investigación, y desafíos experimentados por sus miembros en los procesos de revisión ética en Addis Abeba, Etiopía: Un estudio cualitativo exploratorio

(Composition and capacity of Institutional Review Boards, and challenges experienced by members in ethics review processes in Addis Ababa, Ethiopia: An exploratory qualitative study).

Seralegne YZ, Wangamati CK, Bernabe RDLC, Farsides B, Aseffa A, Zewdie M.

Developing World Bioeth. 2023; 23: 50–58. <https://doi.org/10.1111/dewb.12348>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dewb.12348> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: capacidad de los comités de ética en investigación, dificultades de los comités de ética en investigación, presiones de tiempo para revisar protocolos, CEI y estudios de genómica, CEI y medicina tradicional

Resumen

En África subsahariana hay pocos estudios que hayan evaluado la capacidad de los Comités de Ética en Investigación (CEI). Este estudio se propone explorar la composición de los CEI, su formación y los retos que experimentan los miembros de centros de investigación y de universidades de Addis Abeba, Etiopía, durante los procesos de revisión ética. Nuestros resultados indican que la mayoría de los miembros de los CEI recibieron formación en ética de la investigación y buenas prácticas clínicas. Sin embargo, la mayoría percibió la capacitación como básica.

Los miembros de los CEI habían enfrentado varios desafíos, incluyendo: investigadores que desean que la revisión sea rápida; presiones de tiempo; investigadores que no se adhieren a las listas de verificación; experiencia limitada en la revisión de ensayos clínicos, estudios de genética y medicina tradicional; falta de oficinas para que los CEI puedan realizar el trabajo administrativo; tareas que compiten entre sí; personal limitado y falta de un sistema estandarizado de revisión.

Se necesita formación avanzada en ética en la investigación para satisfacer las necesidades cambiantes de la investigación. Además, hay que invertir en los CEI de Addis Abeba y Etiopía en general, tanto en su financiación como con recursos físicos y humanos.

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La EMA y los estudios descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: regulación de la investigación clínica, Agencia Europea de Medicamentos, ensayos clínicos descentralizados, precauciones al hacer ensayos clínicos descentralizados, validez científica de la investigación, derechos de los participantes en la investigación

Moe Alsumidaie ha publicado un artículo donde presenta las recomendaciones de la EMA con respecto a los ensayos clínicos descentralizados [1]. Según el autor, la EMA hace mucho hincapié en los pacientes, a continuación, resumimos los puntos principales.

El documento de la EMA se centra en tres puntos principales: la seguridad de los pacientes, la inclusión de los pacientes e investigadores, y la evaluación de los riesgos y beneficios de los estudios descentralizados. Lo más importante es que los ensayos descentralizados respeten los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los participantes en los ensayos, y lo hagan al mismo nivel que lo hacen los ensayos que se hacen en los centros de investigación.

El documento de la EMA afirma que la participación temprana de los participantes y los investigadores en el diseño de los ensayos clínicos aumenta su valor científico e impulsa la confianza, el reclutamiento y la adherencia al ensayo. Las perspectivas de los pacientes sobre la vida con una enfermedad pueden influir en la selección de elementos descentralizados, como la viabilidad de las citas por videoconferencia, el uso de herramientas digitales, y la selección de los criterios de valoración y de la población adecuada.

La revisión de estos ensayos debe tener en cuenta cómo los elementos descentralizados pueden afectar la validez científica, la integridad de los datos, la relación beneficio-riesgo o los derechos de los participantes. Los investigadores responsables que conocen a sus pacientes deben evaluar el perfil de riesgo que tiene el ensayo para cada uno de ellos.

La supervisión del estudio incluye delegar tareas del estudio, acuerdos de calidad con proveedores y el establecimiento de líneas de comunicación eficaces. Cuando partes del ensayo clínico se realizan fuera de las instalaciones y participan proveedores de servicios adicionales, como enfermeras a domicilio o proveedores de tecnología, se tienen que definir muy claramente las funciones y responsabilidades de cada una de las partes interesadas antes de comenzar el ensayo. Los patrocinadores se deben asegurar de que todos los contratados tengan las calificaciones y la experiencia necesaria para realizar las tareas encomendadas; y si el investigador no ha participado en la selección de los subcontratistas, puede exigir información adicional y cambios en el acuerdo, y debe tener derecho a rechazar las tareas de atención médica relacionadas con el ensayo de algunos proveedores de servicios.

Es importante establecer, documentar y compartir líneas de comunicación eficaces con todas las partes involucradas (participantes, investigadores, patrocinadores y proveedores de servicios). Todas las partes deben tener acceso a la información del ensayo clínico, y debe haber un plan de comunicación de emergencia. Los participantes deben recibir información de contacto para casos agudos, fallos de los dispositivos, preguntas sobre las visitas domiciliarias y más.

Se deben tomar medidas para evitar que haya informes duplicados de eventos adversos.

El investigador es el responsable último del participante, y se debe asegurar de que los proveedores de los medicamentos sepan manejarlos adecuadamente; y el participante debe tener instrucciones claras sobre su almacenamiento y administración. Conviene establecer mecanismos para verificar que el paciente toma sus medicamentos adecuadamente.

El investigador debe determinar si el domicilio del participante en el ensayo es adecuado para que se puedan implementar los procedimientos relacionados con el ensayo, y debe evaluar las

circunstancias personales/sociales que puedan impedir las visitas domiciliarias. Los criterios de inclusión/exclusión deben incluir la adecuación del domicilio para los procedimientos críticos del ensayo; y el consentimiento informado debe explicar los procedimientos del ensayo en el domicilio. Sólo personas cualificadas y formadas deben realizar procedimientos relacionados con el ensayo en el domicilio.

Los participantes en el ensayo deben poder visitar al investigador en persona y tener una línea directa de comunicación si necesitan ayuda con una tarea relacionada con el ensayo o con la recogida de datos. Durante las visitas domiciliarias, el participante en el ensayo o cualquier persona delegada debe notificar y gestionar los acontecimientos adversos, y si un participante en el ensayo no puede o no quiere utilizar su dispositivo móvil, el promotor debe ofrecer alternativas.

Consentimiento informado a distancia. El documento de la EMA profundiza en la importancia de la obtención del consentimiento informado cuando se realiza a distancia. La comunicación cara a cara entre el posible participante en el ensayo, el investigador o una persona cualificada es esencial para el consentimiento informado, y si esta conversación se realiza en una reunión digital/virtual, se recomienda que tenga lugar en tiempo real, para que las partes puedan verse y comunicarse entre sí mediante audio y vídeo. El contacto cara a cara a distancia debe permitir hacer preguntas, y el investigador si no conoce al participante debe hacer todo lo posible por verificar la identidad.

Si los participantes en el ensayo y los investigadores prefieren que el consentimiento informado se obtenga in situ, el patrocinador debe permitir que haya un encuentro en persona. El investigador debe evaluar los factores relacionados con los participantes que afectan a los elementos descentralizados del ensayo clínico durante la entrevista de consentimiento informado (como la capacidad del paciente para utilizar la tecnología), y el método debe ser fiable y confidencial. Las entrevistas de consentimiento informado deben utilizar canales de comunicación cifrados para proteger la información confidencial. Aunque proporcionar información al paciente a través de folletos y prospectos es útil, el promotor también debe tener en cuenta que los métodos electrónicos pueden discriminar a los participantes que no pueden o prefieren no utilizarlos, por lo que deben existir alternativas, como el papel o los soportes físicos, y los participantes en el ensayo deben poder almacenar y recuperar la información que se les proporciona fácilmente y en cualquier momento.

Fuente Original

1. Alsumidaie M. Summary of EMA's Recommendation Paper on Decentralized Clinical Trial Elements. Applied Clinical Trials, 19 de enero de 2023. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/summary-of-ema-s-recommendation-paper-on-decentralized-clinical-trial-elements>

La FDA emite una guía preliminar destinada a mejorar los ensayos clínicos oncológicos para aprobación acelerada de terapias

FDA, 24 de marzo de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-emite-una-guia-preliminar-destinada-mejorar-los-ensayos-clinicos-oncologicos-para-aprobacion>

Hoy, la FDA ha emitido una guía preliminar, “Consideraciones para los ensayos clínicos para respaldar la aprobación acelerada de terapias oncológicas” [1], que incluye consideraciones relacionadas con el diseño de los ensayos clínicos para respaldar las solicitudes de aprobación acelerada. La vía de aprobación acelerada se utiliza para la aprobación de medicamentos oncológicos, en parte debido a la naturaleza grave y potencialmente mortal del cáncer, y a la existencia de criterios de valoración clínicos intermedios que predicen la probabilidad de un beneficio clínico.

“El programa de aprobación acelerada de la FDA ha proporcionado a los pacientes oncológicos un acceso más temprano a tratamientos novedosos que pueden cambiar la práctica”, dijo el Dr. Richard Pazdur, director del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA. “El borrador de guía que publicamos hoy ofrece recomendaciones a los patrocinadores para diseñar ensayos clínicos que den respaldo a la aprobación acelerada. La construcción de calidad y eficiencia en el diseño de ensayos clínicos oncológicos es un componente crucial para proporcionar el máximo beneficio a las personas que viven con cáncer”.

La guía preliminar analiza el diseño de los ensayos clínicos y las formas de mejorar los datos disponibles en el momento de considerar su aprobación acelerada, así como reducir la incertidumbre clínica para los pacientes al iniciar estudios confirmatorios posteriores a la comercialización de manera oportuna. Específicamente, el borrador de la guía aborda el diseño, la realización y el análisis de los datos a través de dos tipos de ensayos clínicos aleatorizados: la realización de dos ensayos clínicos controlados aleatorizados separados o el uso de un ensayo clínico aleatorizado tanto para la aprobación acelerada como para verificar el beneficio clínico. El borrador de la guía también ofrece consideraciones para que los patrocinadores determinen la idoneidad de los estudios de grupo único para dar respaldo a una solicitud.

En el caso de los medicamentos aprobados por la vía acelerada, se han requerido ensayos confirmatorios posteriores a la comercialización para verificar y describir el beneficio clínico previsto. La guía preliminar analiza una posible ventaja de los ensayos clínicos aleatorizados, en comparación con los ensayos de un solo grupo, al destacar que el uso de un ensayo, en los casos adecuados, puede no requerir ensayos clínicos separados, porque el seguimiento a más largo plazo en el mismo ensayo podría cumplir con un requisito posterior a la comercialización para verificar el beneficio clínico. Además, los ensayos confirmatorios que están en curso al momento de la aprobación acelerada tienen más probabilidades de ofrecer una verificación oportuna del beneficio clínico, lo que minimiza el período de incertidumbre para los pacientes.

En un comentario en el *New England Journal of Medicine* de 2022 [2], el personal del Centro de Excelencia en Oncología describió los conceptos incluidos y ampliados en el borrador de la guía. El Centro de Excelencia en Oncología también ha

lanzado el “Project Confirm” [3], una iniciativa que promueve la transparencia de los resultados relacionados con la aprobación acelerada para indicaciones oncológicas y fomenta el debate y la investigación sobre el programa de aprobación acelerada. El proyecto desarrolló una base de datos de búsqueda con información sobre el estado de todas las aprobaciones aceleradas en oncología, un modelo que luego fue adoptado por el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA para todas las aprobaciones aceleradas.

Referencias

1. FDA. Clinical Trial Considerations To Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics; Draft Guidance for Industry; Availability. 27 de marzo de 2023 <https://www.federalregister.gov/documents/2023/03/27/2023-05910/clinical-trial-considerations-to-support-accelerated-approval-of-oncology-therapeutics-draft>
2. Fashoyin-Aje LA, Mehta GU, Beaver JA, Pazdur R. The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1439-1442. doi: 10.1056/NEJMp2208954. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129992.
3. FDA. Project Confirm. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-confirm>

Nota de Salud y Fármacos: Esta guía consta de nueve páginas, y ha sido elaborada conjuntamente por el Oncology Center of Excellence (OCE), el Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), y el Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

La agencia señala que cuando se trata de ensayos de un solo brazo, la combinación del pequeño tamaño de la muestra, el pequeño tamaño del efecto y numerosos factores de confusión pueden dificultar la obtención de conclusiones precisas y generalizables. Consecuentemente, la agencia prefiere que se utilicen ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que no solo permiten comparar directamente la seguridad y eficacia del producto para el que se solicita la aprobación acelerada con un brazo de control concurrente y con los pacientes que están siendo tratados con el estándar de atención vigente, sino que además, cuando se analiza una cohorte definida por biomarcadores, un ensayo aleatorizado permite hacer una comparación más precisa de la eficacia y seguridad del medicamento en investigación con el estándar de atención.

La guía también promueve que se hagan ensayos con pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad. Además, la guía recomienda que, si el patrocinador decide hacer dos ECA separados, el ECA confirmatorio se haya iniciado - y a ser posible se haya completado la inscripción de los participantes - antes de otorgar la aprobación acelerada.

La FDA recomienda que los patrocinadores que decidan utilizar un solo ensayo tengan en cuenta los posibles sesgos de diseño, y cuando utilicen un tratamiento combinado, deben especificar como analizarán la contribución de cada componente a la seguridad y eficacia del tratamiento. También recomienda que

los patrocinadores discutan con la FDA los posibles criterios de valoración que desean utilizar durante los ensayos.

Consideraciones para los estudios clínicos de seguridad que involucran el desarrollo de productos neonatales, y evalúan el desarrollo neurológico a largo plazo. Borrador de guía para la industria. Disponibilidad

(Considerations for Long-Term Clinical Neurodevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Development;

Draft Guidance for Industry; Availability)

FDA, 13 de febrero de 2023

<https://www.federalregister.gov/documents/2023/02/13/2023-02962/considerations-for-long-term-clinical-neurodevelopmental-safety-studies-in-neonatal-product>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: regulación de los ensayos clínicos en pediatría, medir el desarrollo neurológico a largo plazo, ensayos clínicos neonatales

La FDA anuncia la disponibilidad de un borrador de guía para la industria titulado "Consideraciones para los ensayos clínicos de seguridad que estudian el desarrollo de productos neonatales y evalúan el desarrollo neurológico a largo plazo (*Considerations for Long-Term Clinical Neurodevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Development*)". Esta guía pretende proporcionar un marco para considerar si y qué tipo de evaluaciones neurológicas, sensoriales y/o de desarrollo a largo plazo podrían ser útiles para apoyar el establecimiento de la seguridad de un producto regulado para que se pueda utilizar en neonatos, y qué dominios de evaluación pueden ser los más pertinentes.

Aunque las evaluaciones de seguridad a corto plazo pueden ser aceptables para adultos u otras poblaciones, las evaluaciones a corto plazo podrían no identificar eventos adversos importantes en la población neonatal, ya que puede haber efectos latentes que se presenten después de exposiciones tempranas en la vida, y el tratamiento farmacológico que se administra durante el período neonatal coincide con un momento crítico de crecimiento y de desarrollo fisiológico. Considerar estos posibles efectos neurológicos, sensoriales y de desarrollo a largo plazo entre la población neonatal en una fase temprana del programa de desarrollo de un fármaco ayudará a garantizar que el producto sea más seguro.

Borrador de guía de la FDA sobre el uso de controles externos para evaluar la efectividad de los nuevos medicamentos y productos biológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: datos de la práctica clínica, historias clínicas electrónicas, ensayos clínicos aleatorios, ECA, registros de salud, pautas de investigación clínica

El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la FDA han publicado un borrador de guía [1] que describe cómo los patrocinadores pueden aprovechar los controles externos, por ejemplo, los datos de registros y/o historias clínicas electrónicas, en lugar de los datos de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) para demostrar la seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos y productos biológicos.

El borrador de guía también describe cómo los patrocinadores se pueden comunicar con la FDA para hablar del uso de datos controlados externamente en los ensayos.

Según Regulatory News [2] esta guía forma parte de una serie de documentos que la FDA ha estado publicando en virtud de la Ley de Curas del Siglo XXI que exige mayor claridad sobre la regulación de los ECA. El uso de datos externos para los grupos control de los ensayos clínicos es especialmente útil cuando se estudian tratamientos para enfermedades raras en los que no es factible o ético recopilar datos de ensayos aleatorizados.

Dado que los ensayos controlados externamente no implican la asignación aleatoria de la población en estudio a los tratamientos que se comparan, "las poblaciones de los brazos de tratamiento y

control deben ser lo más similares posible en cuanto a los factores conocidos que pueden afectar el resultado que se mide (factores demográficos, comorbilidades, atributos de la enfermedad como gravedad y síntomas, duración de la enfermedad, terapias concomitantes y observaciones clínicas recogidas)", según el borrador de la guía.

Antes de optar por realizar un ensayo clínico con un brazo de control externo como comparador, "los patrocinadores e investigadores deben considerar la probabilidad de que el diseño del ensayo pueda distinguir el efecto de un fármaco de otros factores que influyen en el resultado de interés y cumplir los requisitos normativos". Los patrocinadores deben especificar cómo medirán y analizarán los datos sobre factores de confusión "importantes" y las fuentes de sesgo.

La idoneidad de utilizar un diseño de ensayo controlado externamente se debe valorar caso por caso, y se debe basar en factores como la heterogeneidad de la enfermedad, incluyendo la presentación clínica, la gravedad y el pronóstico, la información preliminar sobre el fármaco investigado y si el objetivo del ensayo es demostrar la superioridad o la no inferioridad. La guía recomienda que los patrocinadores consulten con la agencia cuando quieran hacer un ensayo con control externo en lugar de un ECA, y justifiquen las razones para hacerlo.

Fuente Original

1. FDA. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Febrero de 2023. <https://www.fda.gov/media/164960/download>

2. Eglovitch JS. FDA draft guidance addresses use of external controls to assess effectiveness of new drugs and biologics. Regulatory News 2 February 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/2/fda-draft-guidance-addresses-use-of-external-contr>

Cómo recuperar el estudio PRGF: un ensayo clínico aleatorizado con plasma rico en factores de crecimiento para tratar la artritis de rodilla. (*Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis.*)

Saiz LC, Erviti J, Leache L. et al.

Trials 24, 37 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-07049-3> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: Tags: factores de crecimiento, ácido hialurónico, RIAT, PRGF, problemas de rodilla

Resumen

Antecedentes. En 2012 se publicó un ensayo clínico aleatorizado que evaluaba el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF, en inglés), en comparación con el ácido hialurónico, para tratar la artritis de rodilla (ensayo patrocinador ID BTI-01-EC/07/ART). Tras acceder a materiales inéditos, se descubrió evidencia de información errónea. Siguiendo los principios de la iniciativa de recuperación de los ensayos clínicos invisibles y abandonados (*Restoring Invisible and Abandoned Trials o RIAT*), nos propusimos volver a analizar los datos del estudio PRGF a partir de los materiales no publicados sobre el ensayo clínico.

Métodos. El reanálisis se hizo principalmente a partir de dos documentos de estudio inéditos (el protocolo original del ensayo clínico y el informe final) que se obtuvieron de los autores de la publicación original. Se hizo pública una llamada de atención, en la que se pedía a los autores que corrigieran la publicación original. Se abordó repetidamente al comité de ética implicado y se produjeron extensas discusiones con los autores. Al no haber llegado a un acuerdo para corregir el artículo, comenzamos con esta restauración. El reanálisis se centró en proporcionar análisis actualizados de eficacia y seguridad.

Resultados. La eficacia del PRGF (Plasma Rico en Factores de Crecimiento) no fue estadísticamente diferente a la del ácido hialurónico, para ninguno de los resultados de eficacia primarios o secundarios que se habían especificado previamente. Para el criterio de valoración principal, el porcentaje de pacientes tratados con PRGF en comparación con ácido hialurónico, con

una disminución >40% en la puntuación de dolor de WOMAC (Índice de Osteoartritis de las Universidades Western Ontario y McMaster), fue un 5,4% mayor; intervalo de confianza (IC) del 95%: -10,4% a 21,3%; p = 0,505. Esto difiere de la publicación original que reportó un criterio de valoración primario no especificado (disminución >50% en la puntuación de dolor WOMAC), que fue un 14,1% mayor; IC del 95%: 0,5 a 27,6%; p = 0,044. Además, en contraste con la afirmación del artículo de que todos los acontecimientos adversos desaparecieron en 48 h, al menos dos pacientes en el grupo tratado con ácido hialurónico y cinco pacientes en el grupo tratado con PRGF notificaron acontecimientos adversos persistentes. También se observó que los conflictos de interés se revelaron inadecuadamente en la publicación original.

Conclusiones. Este nuevo análisis del Estudio PRGF no encontró ningún beneficio clínico o estadísticamente significativo del PRGF, en comparación con el ácido hialurónico. La recuperación del Estudio PRGF muestra la necesidad urgente de introducir cambios importantes en las prácticas de notificación y supervisión de los ensayos clínicos. En el futuro, será necesario consultar oportunamente en todos los documentos de los ensayos clínicos para minimizar el riesgo de sesgo en la información. Del mismo modo, los comités de ética deben estar preparados para intervenir siempre que surja un caso de posible mala praxis.

Registro del ensayo. Este es un proyecto de recuperación de ensayos clínicos invisibles y abandonados, cuyo ensayo original fue aprobado y registrado el 19 de diciembre de 2007 por el Comité de Ética del País Vasco, España, como BTI-01-EC/07/ART.

Evidencia de sesgo de publicación en los ensayos clínicos de esclerosis múltiple: un análisis comparativo de estudios publicados y no publicados registrados en ClinicalTrials.gov (*Evidence of publication bias in multiple sclerosis clinical trials: a comparative analysis of published and unpublished studies registered in ClinicalTrials.gov*)

Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 28 de marzo de 2023. doi: 10.1136/jnnp-2023-331132

<https://jnnp.bmj.com/content/early/2023/03/27/jnnp-2023-331132> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: medicina basada en la evidencia, tratamiento de la esclerosis múltiple, trampas en el diseño de ensayos clínicos, sesgo en la publicación de los ensayos clínicos, sesgo de publicación

Resumen

Antecedentes. La publicación completa y oportuna de los ensayos clínicos garantiza que los pacientes y la comunidad médica estén plenamente informados a la hora de tomar

decisiones terapéuticas. El objetivo de este estudio es evaluar la publicación de los ensayos clínicos con fármacos para la esclerosis múltiple (EM) de fase III y IV que se realizaron entre 2010 y 2019, e identificar los factores asociados a su publicación en revistas revisadas por pares.

Métodos. Se realizó una búsqueda avanzada en ClinicalTrials.gov y búsquedas consecutivas en PubMed,

EMBASE y Google Scholar para identificar las publicaciones asociadas a todos los ensayos que se habían concluido. Se extrajeron las características del diseño del estudio, los resultados y otra información relevante. Los datos se analizaron siguiendo un diseño de casos y controles. Los ensayos clínicos que se habían publicado en revistas revisadas por pares fueron los casos y los ensayos no publicados fueron los controles. Los datos se sometieron a un análisis de regresión logística multivariada para identificar los factores asociados a la publicación del ensayo.

Resultados. En el análisis se incluyeron ciento cincuenta ensayos clínicos. Noventa y seis de ellos (64,0%) se publicaron en revistas revisadas por pares. En el análisis multivariado, los factores que se asociaron a la publicación del ensayo fueron un

resultado primario favorable (OR 12,49; IC del 95%: 1,28 a 122,29) y el haber alcanzado el tamaño muestral estimado originalmente (OR 41,97; IC del 95%: 1,96 a 900,48). Los factores que se asociaron a una menor probabilidad de publicación fueron haber perdido un 20% o más de los pacientes durante el seguimiento (OR 0,03; IC del 95%: 0,01 a 0,52) y evaluar fármacos para mejorar la tolerabilidad del tratamiento (OR 0,01; IC del 95%: 0,00 a 0,74).

Conclusiones. Los ensayos clínicos de fase III y IV con fármacos para la EM son propensos a ser infranotificados y al sesgo de publicación. Se deben realizar esfuerzos para promover la difusión completa y precisa de los datos procedentes de investigación clínica relacionada con la EM.

Frecuencia y características de los ensayos que utilizan el apoyo de redactores médicos y se publican en revistas oncológicas de alto impacto (*Frequency and characteristics of trials using medical writer support in high-impact oncology journals*)

Buck E, Haslam A, Tuia J et al

JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2254405. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.5440 5

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: escritores fantasma, escritores médicos, sesgo de publicación, artículos exageran los resultados positivos, estudios de oncología, criterios de autoría de artículos

Objetivo. Evaluar las características de los ensayos oncológicos que utilizan redactores médicos y si su uso se asocia con el éxito del ensayo o el criterio primario de valoración.

Diseño, entorno y participantes Este estudio transversal incluyó ensayos oncológicos que probaban una intervención dirigida a tumores y que se publicaron en *The Lancet*, *The Lancet Oncology*, *JAMA*, *JAMA Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* y *The New England Journal of Medicine* entre el 1 de mayo de 2021 y el 1 de mayo de 2022.

Exposiciones. Artículo publicado con la ayuda de redactores médicos o publicado sin ninguna ayuda.

Medidas y resultados principales. Los resultados principales fueron el porcentaje de estudios que se publicaron con la ayuda de redactores médicos, el porcentaje de éxito de los ensayos que se publicaron con la ayuda de redactores médicos, la asociación entre el éxito del ensayo y el uso de redactores médicos, y la asociación entre el criterio primario de valoración y el uso de redactores médicos.

Resultados. De los 270 estudios, 141 (52,2%) incluyeron un redactor médico y 129 (47,8%) no lo incluyeron. Entre los estudios que utilizaron un redactor médico, 83 (58,9%) fueron exitosos. Entre los estudios que no incluyeron a un redactor médico, 64 (49,6%) tuvieron éxito ($p = 0,16$ para la diferencia). Los estudios escritos con redactores médicos tuvieron menos probabilidades que los escritos sin redactores médicos de utilizar la supervivencia global como criterio de valoración (15 [10,6%] frente a 17 [13,2%]) y supervivencia libre de enfermedad o libre de eventos (16 [11,3%] frente a 29 [22,5%]), mientras que los estudios con un redactor médico tuvieron más probabilidades de utilizar como criterio de valoración la supervivencia libre de progresión (32 [22,7%] frente a 17 [13,2%]). El uso de un redactor médico se asoció con una presentación favorable de las

conclusiones en todos los estudios (113 [80,1%] frente a 89 [69,0%]; odds ratio [OR], 1,81 [IC del 95%, 1,04-3,19]), pero cuando se ajustó por otras variables, no hubo asociación (OR, 1,84 [IC del 95%, 0,92-3,72]).

Conclusiones y relevancia. En este estudio transversal, los ensayos que utilizaron redactores médicos tuvieron más probabilidades de notificar variables de valoración indirectas, como la supervivencia libre de progresión, y conclusiones favorables, pero cuando se ajustaron por fase del ensayo, aleatorización y financiación del estudio, no hubo asociación con las conclusiones favorables. Estos hallazgos sugieren que las revistas deben hacer un mejor escrutinio de los estudios que utilizan redactores médicos y que la autoría se debe reconocer adecuadamente.

Nota de Salud y Fármacos. En este artículo también se dice que, en 2021, el mercado mundial de redactores médicos fue de US\$3.600 millones y se prevé que siga aumentando hasta alcanzar los US\$8.400 millones en 2030. Las empresas y los investigadores afirman que confían en los redactores médicos para ahorrar tiempo y mejorar la calidad de un manuscrito, con lo que tienen más posibilidades de que se publiquen artículos en comparación con quienes no recurren a un redactor médico. Sin embargo, al recurrir a redactores médicos surgen ciertas cuestiones éticas.

Los redactores médicos externos pueden no ser responsables de los resultados y de las conclusiones de las publicaciones, porque no reúnen los requisitos para ser autores y, cuando figuran como autores, es poco probable que informen sus posibles conflictos de interés, que podrían sesgar los resultados del estudio. Además, como su sustento depende de obtener el financiamiento de las empresas del sector, pueden estar incentivados económicamente para presentar los resultados de una forma favorable a la empresa que les paga, como se ha demostrado en otros ámbitos de la investigación.

El uso de redactores médicos puede generar problemas de autoría. El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

considera como autor al que ha hecho una contribución sustancial al diseño del estudio; la recopilación de datos, su análisis, interpretación y redacción del manuscrito. Todos los autores aprueban la versión final del artículo y aceptan responsabilidad por todo su contenido.

El término "redactor médico" se puede considerar una evolución del término "escritor fantasma", ya que el primero sugiere una contribución significativamente menor al manuscrito. Generalmente, cuando se utiliza un redactor médico, se pone una nota a pie de página, pero no se informan los detalles de cómo se elaboró el manuscrito.

En este estudio, los artículos oncológicos escritos por redactores médicos tuvieron más probabilidades de llegar a conclusiones favorables que aquellos que no los utilizaron; aunque tras ajustar por la entidad que había financiado el estudio, desapareció la asociación. Tanto el financiador de la investigación como el redactor del artículo puede introducir sesgos.

Los resultados de este estudio sugieren que se recluta a redactores médicos cuando los criterios de valoración son de menor importancia.

Grupos de salud lanzan la alarma ante el plan de la EMA de ocultar los protocolos de los ensayos clínicos

(Health groups sound alarm over EMA plan to hide clinical trial protocols)

Till Bruckner

Transparimed, Octubre 16, 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: EMA, regulación de ensayos clínicos, transparencia, protocolos de ensayos clínicos, acceso a la información, coherencia institucional, Unión Europea, transparencia en los ensayos clínicos

Once grupos dedicados a la salud advirtieron en octubre (2022) que el plan de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de impedir el acceso a los protocolos de los ensayos clínicos hasta cinco años después de su finalización "es inaceptable y no beneficia a la ciencia, los pacientes o el fomento de la innovación médica".

Un documento de consulta de la EMA publicado en 2022 reveló los planes [de la Agencia] para permitir que las empresas farmacéuticas aplacen la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos de fase II y fase III hasta cinco años después de su finalización. A modo de contraste, las empresas tendrían que hacer públicos los resultados resumidos de dichos ensayos en el registro europeo de ensayos en el plazo de tan sólo un año.

La carta [de los grupos dedicados a la salud] advierte que:

"Si la EMA persiste en este planteamiento, los investigadores médicos, los que hacen revisiones sistemáticas y los organismos de salud pública de todo el mundo se encontrarán en una situación profundamente absurda. Podrán acceder rápidamente a un resumen de los resultados de los ensayos europeos de medicamentos, pero no podrán analizar con precisión cómo se generaron esos resultados."

"No se trata de una cuestión trivial. Los investigadores necesitan acceder a información detallada sobre el diseño de los ensayos, incluyendo las medidas adoptadas para minimizar los sesgos, los métodos estadísticos y los regímenes de dosificación, a fin de interpretar plenamente sus resultados."

"[El Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE] no contiene ninguna disposición que pueda servir de base para retrasar la publicación de protocolos."

"Al contrario, éste establece claramente que 'la información de la base de datos de la UE debe ser pública, a menos que razones específicas requieran que una parte de la información no se deba publicar'".

La carta insta al Consejo de Administración de la EMA (*EMA Management Board*) a "ordenar a la agencia que divulgue en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos [*Clinical Trials Information System* o CTIS] los protocolos, sin censurar, de los ensayos clínicos de fase II y fase III cuando publiquen los resultados resumidos de los ensayos relacionados en el sistema (CTIS)".

Tilly Metz, miembro del Parlamento Europeo, dijo: "La transparencia de los protocolos de ensayos clínicos es clave para fomentar la investigación en Europa. ¡Este retraso es perjudicial!; pido a la EMA que revise su decisión".

La carta firmada se puede leer aquí:

<https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols>

Se puede comentar que en los últimos años, la EMA se ha esforzado por mejorar la información sobre los ensayos clínicos y ha conseguido que se haga pública una cantidad sin precedentes de resultados de ensayos. En este contexto tan positivo, la idea de ocultar los protocolos de investigación subyacentes es sencillamente extraña. Esperamos que la agencia reconsidere este paso en falso, y publique los protocolos de los ensayos de acuerdo con la letra y el espíritu de la Regulación de Ensayos Clínicos.

El Sistema CTIS se convierte en el único canal de solicitudes de ensayos clínicos con medicamentos desde el 31 de enero

AEMPS, 6 de febrero de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/el-sistema-ctis-se-convierte-en-el-unico-canal-de-solicitudes-de-ensayos-clinicos-con-medicamentos-desde-el-31-de-enero/>

- CTIS facilitará la evaluación coordinada de los ensayos clínicos en el EEE, contribuyendo a la comprensión de los beneficios y riesgos de los medicamentos en investigación
- El 31 de enero de 2023 se cumple el primero de los tres años de transición que marca el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos para la adaptación al nuevo sistema

Con el nuevo Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos, en aplicación desde el 31 de enero de 2022, la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE) dan un paso más en el proceso de transición hacia un nuevo método de trabajo en el ámbito de la investigación clínica con medicamentos.

Esta fecha marca el cumplimiento del primero de los tres años de transición que dispone el reglamento para la adaptación paulatina a sus directrices. Una de estas directrices de obligado cumplimiento indica que, desde el 31 de enero de 2023, todas las solicitudes nuevas de ensayos clínicos deberán enviarse obligatoriamente a través del Sistema de Información CTIS (Clinical Trial Information System).

Durante el primer año de transición, los promotores y los reguladores de ensayos clínicos podían presentar sus solicitudes iniciales de conformidad con el Reglamento de Ensayos Clínicos, o según las legislaciones nacionales vigentes que trasponen la Directiva 2001/20/CE (en el caso de España, el Real Decreto 1090/2015). Desde el 31 de enero de 2023, pasa a ser obligatoria la comunicación de las solicitudes a través de CTIS.

En los próximos dos años, hasta el 31 de enero de 2025, todos los ensayos clínicos en curso que fueron aprobados de conformidad con la citada directiva tendrán que acogerse al reglamento y deberán transferirse a CTIS.

CTIS es una base de datos gestionada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), cuyo propósito es evaluar de manera coordinada los ensayos clínicos en el EEE, que incluye a los países de la UE y a Islandia, Liechtenstein y Noruega. Con una única solicitud, CTIS permitirá a los promotores realizar la petición de la autorización de un nuevo ensayo clínico en hasta 30 países, optimizando y simplificando los procesos.

Es importante señalar que, desde el 31 de enero de 2023, también estarán inhabilitadas las opciones de envío de solicitudes de ensayos a través de portales nacionales.

Con el objetivo de facilitar el comienzo de esta nueva etapa, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición de las personas interesadas información actualizada en su página web, concretamente en el apartado de Investigación con medicamentos de uso humano. Próximamente, se publicará también un documento aclaratorio enfocado en el citado reglamento y en CTIS, con el fin de ayudar a los promotores. Por su parte, el Área de Ensayos Clínicos de la AEMPS dispone de un buzón de consultas (aecaem@aemps.es) al que se pueden dirigir las cuestiones que surjan al respecto.

Por otro lado, la EMA ha elaborado un programa de formación, con el fin de ayudar a los promotores, los estados del EEE y los comités de ética en el uso de CTIS. A su vez, la Comisión Europea ha publicado recientemente una guía rápida sobre el nuevo procedimiento, que también será de utilidad para los promotores a la hora de poner en práctica estas directrices.

Todos los ensayos autorizados a través de CTIS serán publicados tanto en el Portal Público Europeo de Ensayos Clínicos como en el Registro Español de estudios clínicos (REec) de la AEMPS.

E19 un enfoque selectivo para recabar datos de seguridad en ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación. Guía para la industria. (E19 a selective approach to safety data collection in specific late-stage preapproval or post-approval clinical trials. Guidance for Industry)

FDA, 2022

<https://www.fda.gov/media/163670/download> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (1)

Tags: ICH, armonización reglamentaria, armonización regulatoria, seguridad de los medicamentos, ensayos clínicos, informar sobre ensayos clínicos, estandarizar solicitudes de comercialización, informar sobre efectos adversos, farmacovigilancia

La misión del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (en inglés International Council for Harmonization ICH) es lograr que haya más armonización reglamentaria en todo el mundo para garantizar que se desarrollen y registren medicamentos de gran calidad, seguros y eficaces, y se mantengan de la manera más eficiente posible, en lo que respecta

al uso de recursos. Al armonizar las expectativas regulatorias en todo el mundo, las guías de la ICH han reducido sustancialmente la duplicación de estudios clínicos, evitado estudios innecesarios con animales, estandarizando los informes de seguridad y las presentaciones de solicitudes de comercialización, y han contribuido a muchas otras mejoras a la calidad en el desarrollo y fabricación de medicamentos en todas partes del mundo, así como de otros productos que están disponibles para los pacientes.

Para lograr la armonización detallada de carácter técnico y científico con la que se elaboran las guías, la ICH utiliza un proceso basado en el consenso, en el que participan expertos técnicos de las autoridades reguladoras y las partes interesadas de

la industria. Para los pacientes y para la industria es importante que las agencias reguladoras de todo el mundo se comprometan a adoptar estas guías consensuadas, para poder obtener los beneficios de tener medicamentos seguros, eficaces y de gran calidad. La FDA, como agencia reguladora y fundadora de la ICH, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de cada una de las guías ICH, que la FDA adopta y publica como guía para la industria.

El objetivo de esta guía es proveer una orientación armonizada a nivel internacional sobre la práctica de hacer una recopilación selectiva de datos de seguridad que se pueda aplicar a ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación. La recopilación selectiva de datos de seguridad se refiere a la recopilación de menos tipos de datos de un ensayo clínico, tras haber considerado exhaustivamente los factores que

justificarían dicha estrategia. Al adaptar el método y racionalizar la recogida de datos de seguridad, se podrían hacer ensayos clínicos con mayor eficiencia. Esto puede facilitar la realización de ensayos clínicos de eficacia y seguridad a gran escala con un gran número de participantes y un seguimiento a largo plazo. En todas las circunstancias en que se considere el uso de la recogida selectiva de datos de seguridad, es importante proteger el bienestar de todos los participantes en el ensayo.

En general, las guías de la FDA no establecen responsabilidades legalmente exigibles. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y sólo son recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o legales específicos. El uso de la palabra "debería" en las guías de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

Guía del Consejo Internacional de Armonización

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags; ICH, infomra sobre protocolos de ensayos clínicos, informar resultados de ensayos clinicos, investigacion clinica, protocolo armonizado

El Consejo Internacional de Armonización (ICH) ha publicado un borrador de guía que incluye una plantilla para que los patrocinadores provean información sobre los ensayos clínicos de forma parecida.

Según informa *Regulatory News*, el borrador de guía fue aprobado por la Asamblea de la ICH el 27 de septiembre y sometido a consulta pública el 21 de octubre [1]. La ICH tiene varias guías, pero hasta ahora no se había emitido ninguna para informar sobre los protocolos de ensayos clínicos que fuera "completa, sin ambigüedades, estuviera bien organizada y en consonancia con los principios de calidad en el diseño que se han establecido para las otras guías de la ICH".

Tener una guía es importante porque ahora hay mucha variabilidad en el formato y contenido de los informes de ensayos clínicos, lo que dificulta su evaluación, y la realización de búsquedas. Esta planilla ofrece un formato para el intercambio de datos que sería aceptable para todas las autoridades reguladoras.

Tanto la plantilla como las especificaciones se aplican a los ensayos clínicos que se realicen en todas las áreas de investigación clínica, incluyendo estudios en humanos, exploratorios, confirmatorios y post comercialización.

La plantilla cuenta con un conjunto básico de información para ensayos clínicos denominado "Protocolo electrónico clínico estructurado armonizado (CeSHarP)". Abarca los tipos de letra que se deben utilizar en los protocolos, la numeración de tablas y figuras, así como las abreviaturas aceptables. También incluye un borrador de protocolo.

Las especificaciones técnicas describen los componentes del contenido estructurado, como los campos específicos para la recopilación de datos.

La borrador de guía se encuentra disponible en inglés en este enlace

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M11_draft_Guide_line_Step2_2022_0904.pdf

Fuente Original

1. Egllovitch JS. ICH releases M11 guideline proposing harmonized template for trial protocols. *Regulatory News*, 25 October 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/10/ich-releases-m11-guideline-proposing-harmonized-te>

Actualización de la guía de la FDA sobre acceso ampliado a un producto experimental

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: acceso a producto experimental, consentimiento informado, revisión por CEI, autorización para acceso ampliado a fármaco experimental

La FDA ha actualizado su guía para la industria sobre el acceso ampliado a medicamentos en investigación en el marco de una solicitud de nuevo medicamento en investigación (IND). La guía actualizada incluye nuevas preguntas frecuentes sobre cómo se debe implementar el acceso ampliado, teniendo en cuenta los

cambios legislativos y reglamentarios recientes: la Ley de Curas del Siglo XXI (Ley de Curas) y la Ley de Reautorización de la FDA de 2017 (FDARA). A continuación, un resumen de un comentario publicado en *Regulatory News* [1].

La nueva guía es muy parecida a la de 2017, pero incluye nuevas recomendaciones para los Comités de Ética en Investigación, el consentimiento informado y el nuevo requisito de las Leyes Curas y FDARA de compartir públicamente las políticas del

patrocinador sobre la evaluación y respuesta a las solicitudes de acceso ampliado.

"Se requiere que el fabricante o distribuidor incluya su información de contacto, los procedimientos para la presentación de solicitudes de acceso ampliado, los criterios generales para evaluar y responder a las solicitudes, el plazo previsto para informar la recepción de tales solicitudes y un hipervínculo u otra referencia al registro en ClinicalTrials.gov que contenga la información sobre la disponibilidad del medicamento bajo acceso ampliado", escribió la FDA.

Nuevas preguntas sobre el acceso ampliado

La nueva guía incluye varias preguntas sobre las salvaguardias para acogerse al acceso ampliado, el acceso ampliado por pacientes individuales en situaciones de emergencia y no emergencia, la información específica que se debe incluir en el consentimiento informado y cómo los investigadores pueden cumplir con el requisito de poner su política de acceso ampliado a disposición del público.

En respuesta a una pregunta sobre qué salvaguardias existen en el uso de acceso ampliado a un fármaco en investigación bajo IND, la FDA dijo que los médicos con licencia son los investigadores que administran y dispensan estos fármacos, y ellos, así como los patrocinadores, son responsables de cumplir con los requisitos asociados con el acceso ampliado, tales como la notificación de eventos adversos y el cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado, y también deberán gestionar la revisión de la solicitud por un comité de ética en la investigación (CEI). Los patrocinadores tienen la tarea de garantizar que los investigadores estén cualificados para administrar el medicamento en investigación y deben mantener registros precisos que demuestren la eficacia del uso del acceso ampliado del IND.

La guía también añadió una sección sobre el acceso ampliado por pacientes individuales en situación de emergencia y no emergencia. Para el acceso ampliado no urgente, la FDA tiene la intención de permitir exenciones al requisito de convocar una reunión de un CEI para revisar la solicitud cuando el presidente del CEI u otro miembro designado da su conformidad antes de que comience el uso del tratamiento", pero si un paciente empieza a recibir el tratamiento experimental en situación de emergencia hay que notificar al CEI dentro de un plazo de cinco días, para que el CEI pueda hacer una revisión siguiendo su procedimiento estándar.

La FDA aclaró que el médico no está obligado a obtener la revisión de un CEI para el acceso ampliado a un producto de investigación, cuando el protocolo de investigación ya ha sido aprobado por el CEI de su institución, aunque las políticas institucionales podrían exigirlo "Un médico asociado a una institución debe verificar si el patrocinador ha obtenido la aprobación del protocolo por parte del CEI, y el médico debe consultar a su institución sobre su política en estas situaciones. Algunas instituciones pueden exigir que sus médicos obtengan también la aprobación del CEI de la institución".

Las normas sobre consentimiento informado exigen que se declare que el estudio "implica investigación", y la FDA aclaró en la guía que esta declaración también se debería incluir en el

consentimiento informado para el acceso ampliado. "Como alternativa, y dado que el medicamento utilizado en el marco del acceso ampliado está en fase de investigación, la FDA considera que una declaración en el documento de consentimiento informado que indique que, aunque el uso principal del medicamento es para el tratamiento, el medicamento está en fase de investigación y la FDA no ha determinado que sea seguro o eficaz para el tratamiento de la enfermedad o afección, también satisface el requisito".

La agencia también proporcionó más detalles sobre cómo hacer pública su política de acceso ampliado. Un fabricante o distribuidor debe publicar la política al inicio de un estudio de Fase 2 o 3 o 15 días después de que el medicamento en investigación reciba la designación de terapia innovadora, lo que ocurra primero.

"La publicación de la política de acceso ampliado en su propio sitio web cumplirá el requisito de poner la política a disposición del público. Si una empresa farmacéutica o el fabricante del medicamento está desarrollando múltiples medicamentos en investigación, puede tener una política general de acceso ampliado que se aplique a todos los productos aplicables y debe poner dicha política general a disposición del público", escribió la FDA. "Sin embargo, si tiene diferentes políticas de acceso ampliado para diferentes medicamentos en investigación, cada política de acceso ampliado se debe hacer pública haciendo referencia a los productos a los que se aplica la política".

Nueva plantilla de consentimiento informado

La nueva guía de la FDA añade una plantilla de consentimiento informado que los investigadores deben utilizar cuando traten a un paciente con un medicamento en investigación a través del programa de acceso ampliado. La agencia ha señalado que la plantilla no pretende sustituir a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos ni al Código de Reglamentos Federales, y que los investigadores deben seguir cumpliendo los requisitos de estas leyes.

En el modelo de consentimiento informado se pide al investigador que indique el nombre de la enfermedad, que declare que no existe ningún otro tratamiento aprobado por la FDA, que señale el carácter experimental del producto, que explique que el paciente participa voluntariamente en el programa y que escriba los datos de contacto del personal al que el paciente se puede dirigir si tiene preguntas.

Los investigadores también deben explicar los posibles beneficios, riesgos y la duración del tratamiento. Deben señalar que no existen opciones de tratamiento alternativas, enumerar todos los procedimientos aplicables asociados al tratamiento y señalar los casos en que el investigador interrumpiría el tratamiento. Los investigadores deben documentar todos los costes y posibles perjuicios y explicar cómo se podría utilizar la información de salud del paciente. El consentimiento informado debe contener cualquier otra información importante relacionada con el tratamiento en investigación, como qué ocurre si los investigadores descubren nuevos beneficios o riesgos para la salud, la compensación al paciente por el tratamiento y enlaces a materiales educativos.

La guía está disponible en este enlace
<https://www.fda.gov/media/162793/download>

Fuente Original

1. Craven Jeff. FDA updates guidance on expanded access for investigational drugs under IND. Regulatory News, 2 de noviembre de 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/11/fda-updates-guidance-on-expanded-access-for-invest>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Preocupaciones éticas al reclutar niños con cáncer para las investigaciones: percepciones y experiencias de los profesionales de la salud suecos

(*Ethical concerns when recruiting children with cancer for research: Swedish healthcare professionals' perceptions and experiences*)

Norbäck K, Höglund AT, Godskesen T. et al.

BMC Med Ethics 24, 23 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00901-4>

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-023-00901-4#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: involucrar a niños en los ensayos clínicos, ensayos oncológicos en pediatría, relaciones de confianza con pacientes pediátricos

Resumen

Antecedentes

La investigación es fundamental para mejorar el tratamiento, la supervivencia y la calidad de vida de los niños con cáncer. Sin embargo, el reclutamiento de niños para que participen en investigación clínica plantea desafíos éticos. El objetivo de este estudio fue explorar y describir los valores éticos y los desafíos relacionados con el reclutamiento de niños con cáncer para los proyectos de investigación, desde las perspectivas y experiencias de los profesionales de la salud y en el contexto sueco. Otro objetivo fue explorar las percepciones sobre el nivel de competencia en ética de la investigación para reclutar a niños en las investigaciones.

Métodos. Un estudio cualitativo y exploratorio utilizando entrevistas semiestructuradas con informantes clave. Se entrevistó a siete médicos y diez enfermeras. Las entrevistas se analizaron mediante el análisis del contenido cualitativo inductivo.

Resultados. Los desafíos y valores éticos que identificaron los encuestados en referencia al reclutamiento se referían, principalmente, a establecer la relación y generar confianza, satisfacer las necesidades de información, reconocer la vulnerabilidad y equilibrar roles e intereses. Se planteó la importancia de garantizar la competencia ética y se destacaron las habilidades interpersonales y comunicativas.

Conclusión. Este estudio proporciona información empírica sobre el reclutamiento de niños con cáncer, desde la perspectiva de los profesionales de la salud. También, contribuye a la comprensión del reclutamiento como un proceso relacional, donde los aspectos de vulnerabilidad, confianza y construcción de relaciones son importantes, además de satisfacer las necesidades de información. Los resultados aportan conocimiento sobre las complejidades que plantea la investigación pediátrica y sustentan la importancia de desarrollar competencias en ética en la investigación para garantizar que los derechos e intereses de los niños con cáncer estén protegidos durante las investigaciones.

El consentimiento informado en los protocolos de investigación biomédica en las instituciones de salud del estado de Michoacán. Un análisis comparativo de su cumplimiento con los requisitos éticos en investigación

Adriana Mejía Estrada

Tesis de la Universidad Autónoma de Querétaro, facultad de derecho maestría en ética aplicada y bioética

<http://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/4366/1/DEMAC-310242-0223-1222-Adriana%20Mej%C3%ADa%20Estrada.pdf>

La investigación científica es una actividad que permite al ser humano adquirir certeza de una realidad observable, medible y reproducible. La investigación biomédica ofrece grandes oportunidades para obtener nuevos conocimientos.

El objetivo de este proyecto es analizar la calidad de los procesos de Consentimiento Informado (CI) de las instituciones de salud en el Estado de Michoacán, México, y conocer el nivel de cumplimiento de los principios éticos y normativas mexicanas.

Metodología: estudio de investigación no experimental, libre de riesgos, transversal y analítico. La metodología incluyó: revisión de los aspectos éticos y legales del CI en México y Estados Unidos; identificación de estándares éticos de CI en la regulación mexicana; recopilación y análisis de datos de formatos de CI y

aplicación de una encuesta anónima al personal que realiza investigación biomédica.

Resultados: Se identificaron instituciones públicas de atención a la salud que realizan investigación biomédica en el estado de Michoacán, México y se analizaron los formatos de CI utilizados. Se identificaron los principios éticos presentes en documentos internacionales: Respeto, No Maleficencia, Beneficencia y Justicia aplicados en el proceso de CI; se identificó total concordancia de los requisitos básicos para la investigación biomédica con los estándares internacionales CFR 45, parte 46, (Código de Regulaciones Federales) y los estándares nacionales: Ley General de Salud y normas oficiales mexicanas; no se identificó ningún instrumento oficial para evaluar CI en la investigación biomédica. Se construyó un instrumento (estándar de oro) para evaluar formatos de CI en

investigación biomédica en cumplimiento de las normativas nacionales e internacionales, el instrumento se aplicó a los formatos de CI utilizados para la investigación biomédica institucional.

Comentarios: Los resultados muestran que más de la mitad de los formatos evaluados de CI no cumplen con las regulaciones

nacionales ni internacionales, se identificaron como problemas: falla en la comunicación con los sujetos participantes, deficiencia e insuficiencia de la información. La propuesta es utilizar este instrumento para cumplir con los estándares nacionales e internacionales y mejorar los procesos de CI de las instituciones que realizan investigación con seres humanos.

Cobertura de las lesiones médicas en los formularios de consentimiento informado de los ensayos patrocinados por empresas

(The coverage of medical injuries in company trial informed consent forms).

Healy D, Germán Roux A, Dressen B.

Int J Risk Saf Med. 2023 Jan 23. doi: 10.3233/JRS-220043.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710689/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: consentimiento informado, póliza de seguro, cobertura de gastos médicos a los que participan en ensayos clínicos, consentimiento informado, ensayos clínicos financiados por la industria

Resumen

Los mejores formularios de consentimiento informado de los ensayos clínicos patrocinados por empresas informan sobre la cobertura financiera del tratamiento de posibles lesiones relacionadas con la investigación. En los ensayos realizados con fines de concesión de licencias, estas disposiciones pueden suscitar preocupación. Detallamos tres casos en los que los elementos de los formularios de consentimiento parecen

engañosos y diseñados para obtener el consentimiento para participar, que podría no haberse concedido si los voluntarios que participan en estos ensayos clínicos fueran conscientes de que lo que se describe en principio no es probable que ocurra en la práctica. Más allá de los participantes en los ensayos clínicos, estos formularios de consentimiento tienen implicaciones más amplias. La cobertura médica de las lesiones sufridas durante un ensayo clínico es un nexo en el que confluyen consideraciones empresariales, científicas y éticas. No está claro que hasta la fecha alguien haya abordado las cuestiones planteadas. Este documento utiliza tres ensayos clínicos para ilustrar los problemas que hay que abordar.

Mi paciente se inscribió a un ensayo clínico. ¿Fue la decisión correcta?

(My patient joined a clinical trial. Was it the right decision?)

Mikkael Sekeres

The Washington Post, 17 de enero de 2023

<https://www.washingtonpost.com/wellness/2023/01/17/clinical-trials-cancer-information/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: reclutar a pacientes desahuciados para participar en ensayos clínicos, reclutamiento en ensayos clínicos, reclutar a enfermos en estudios para ajustar dosis, altruismo de los participantes en ensayos clínicos

Muchos pacientes que se inscriben en ensayos clínicos tienen expectativas poco realistas sobre lo que pueden conseguir.

Hace poco vi a un paciente que condujo seis horas para consultarme. Era un antiguo boxeador, un peso semipesado, y tenía una leucemia que no lograba controlar tras varias rondas de quimioterapia. Parecía una versión envejecida del boxeador de la película *Rocky*, aunque tenía una voz áspera, más parecida a la del personaje de Burgess Meredith, Mickey Goldmill, el entrenador de *Rocky*.

"¿Qué tengo que hacer para acabar con mi leucemia? Probaré cualquier cosa", me dijo con seriedad. "He oído que aquí están haciendo un estudio. Quiero participar".

Estaba interesado en inscribirse en un ensayo clínico de un nuevo tratamiento inmunoterápico que utilizaba el propio sistema inmunitario del paciente para atacar y eliminar las células leucémicas. Su médico le dijo que estábamos haciendo el ensayo en nuestro centro oncológico.

El ensayo clínico era un estudio de fase 1, más dramáticamente llamado "primer ensayo en humanos", es decir, la primera vez que se administra un fármaco a personas, tras lo que se denominan estudios "preclínicos". El objetivo principal de los ensayos de fase 1 es encontrar la dosis adecuada del medicamento y evaluar su seguridad —sin determinar si realmente funciona—.

De hecho, en estos ensayos, la probabilidad de que un medicamento para tratar el cáncer de un paciente sea eficaz es históricamente inferior al 15% [1].

¿Qué es lo que motiva a la gente a inscribirse en ensayos clínicos para recibir un medicamento experimental, antes de que se haya determinado claramente su eficacia —e incluso su dosis— y, supuestamente, el propósito de dicho ensayo no tiene nada que ver con la reducción del cáncer en una persona?

¿Qué motiva a los pacientes a participar en ensayos clínicos?

En un estudio [2], se enviaron encuestas con esta misma pregunta a casi 300 participantes en ensayos clínicos oncológicos. Cuando se preguntó a los pacientes cuál era el motivo principal para participar en un ensayo clínico, el 45% de los encuestados que

estaban inscritos en ensayos de fase 1 dijeron que les motivaba la posibilidad de recibir beneficios médicos con el tratamiento.

Otras motivaciones importantes para los adultos que participaron en ensayos de fase 1 fueron la confianza en el médico que realizaba el estudio (17%), mantener la esperanza (15%) y ayudar a futuros pacientes (4%). Esta última categoría se considera altruismo médico, es decir, el deseo de contribuir al avance de la ciencia médica. Estas motivaciones suelen ser más frecuentes en pacientes con mejor pronóstico.

¿Por qué entonces casi la mitad de estos pacientes se inscribieron en un ensayo clínico contra el cáncer con la esperanza de encontrar un medicamento que funcione, cuando el objetivo del ensayo era únicamente encontrar la dosis adecuada del fármaco?

Imagine que usted es mi paciente, y tiene una leucemia que sigue avanzando a pesar de las múltiples rondas de quimioterapia. Su médico le dice que no hay más opciones de tratamiento disponibles, así que es mejor que vaya al hospital universitario más cercano, o a alguno de los grandes hospitales académicos donde podrían estar realizando un ensayo clínico con un nuevo medicamento.

Una brecha en la comunicación al apuntarse a un ensayo clínico

Para alguien como mi paciente, que se siente lo suficientemente bien como para conducir seis horas hasta una consulta, un ensayo clínico se convierte en el siguiente paso de tratamiento — independientemente de lo que ese ensayo implique o de cualquier promesa de que el fármaco pueda funcionar—, simplemente porque su médico le ha dicho que existe uno.

Aunque probablemente una razón más frecuente sea que, los que estamos involucrados en la investigación clínica, no comunicamos abiertamente los verdaderos objetivos de un ensayo de fase tan temprana.

Esta comunicación tan deficiente puede ocasionar engaño terapéutico (*therapeutic misconception*): la creencia de que el objetivo de la investigación es beneficiar directamente al paciente que participa en el ensayo, cuando en realidad solo los futuros pacientes se beneficiarán de los resultados de la investigación.

Otro estudio [3] analizó cómo los médicos comunicaban los riesgos y beneficios de participar en ensayos de fase 1 a 85 familias de pacientes pediátricos con cáncer. Los riesgos de los tratamientos farmacológicos se comentaron el 95% de las veces, a 81 de las 85 familias. Es un tanto sorprendente que esto no ocurriera el 100% de las veces, ya que estos ensayos de fase 1 implicaban quimioterapia.

Los beneficios terapéuticos se mencionaron casi con la misma frecuencia: el 88% de las veces, a 75 de 85 familias. El altruismo se mencionó al 41% de las familias. Sin embargo, en el 13% de las conversaciones, el ensayo clínico se describió como un puente hacia otra terapia o para prolongar la vida, a pesar de que no había pruebas de que estos primeros tratamientos farmacológicos en humanos fueran a reducir el cáncer.

“Aún no estoy listo para tirar la toalla”

Las personas con cáncer en fase terminal buscan tratamiento por diversas razones, y están dispuestas a soportar los tremendos efectos secundarios de los fármacos, por la posibilidad de obtener incluso beneficios mínimos.

Creo que yo también lo haría.

Como proveedores de atención médica, es nuestra responsabilidad entender esas motivaciones y asegurarnos de que nuestros pacientes no se inscriban en un ensayo clínico con un objetivo equivocado en mente —y tener especial cuidado en no desinformar a nuestros pacientes sobre los objetivos de tratamiento que se pueden obtener—.

Le pregunté a mi paciente si estaba seguro de querer someterse a otro tratamiento para su leucemia, dadas las escasísimas probabilidades de que funcionara.

"No, doc, aún no estoy listo para tirar la toalla. Sigo siendo duro como una roca". Levantó los brazos y dio un par de golpes al aire, para enfatizar su punto.

Cumplió los requisitos para participar en el ensayo y pasó el mes siguiente en el hospital, sufriendo numerosos efectos secundarios por el tratamiento, pero conservando en todo momento su extraordinario espíritu. Pero al final de ese mes, la leucemia persistía a pesar de sus esfuerzos y los nuestros.

Le vi en mi clínica una última vez antes de que volviera a su casa y le pedí disculpas por cómo había pasado lo que al final se habían convertido en sus últimas semanas. Me sentía fatal de que él hubiera pasado ese tiempo en una ciudad extranjera, soportando los golpes de un tratamiento experimental, en lugar de estar en casa con su familia.

Me ofreció un apretón de manos, diciendo: “Valía la pena intentarlo, ¿no, doc? Y me imagino que tal vez usted aprendió algo estudiándome, y que yo ayudé a alguien más en el futuro”.

Su altruismo era conmovedor. Y tal vez para mi paciente, el mero hecho de tener las agallas de dar ese paso en el tratamiento —de subirse al ring una vez más y decir que había explorado todas las posibilidades— había sido siempre su propósito.

Referencias

1. Dai Chihara, Erich P. Huang, Shanda R. Finnigan, Lisa M. Cordes, Nebojsa Skorupan, Yoko Fukuda, Larry V. Rubinstein, S. Percy Ivy, James H. Doroshov, Loretta J. Nastoupil, Christopher R. Flowers, and Naoko Takebe. Trends in Grade 5 Toxicity and Response in Phase I Trials in Hematologic Malignancy: 20-Year Experience From the Cancer Therapy Evaluation Program at the National Cancer Institute. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:17, 1949-1957
2. Truong TH, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. Altruism among participants in cancer clinical trials. *Clin Trials*. 2011 Oct;8(5):616-23. doi: 10.1177/1740774511414444. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21813584.
3. Hazen RA, Zyzanski S, Baker JN, Drotar D, Kodish E. Communication about the risks and benefits of phase I pediatric oncology trials. *Contemp Clin Trials*. 2015 Mar;41:139-45. doi: 10.1016/j.cct.2015.01.015. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25638751; PMCID: PMC4404031.

Pagar a los participantes en ensayos clínicos para reclutar más rápidamente

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: incentivar la participación en ensayos clínicos, ensayos clínicos en pacientes con fibrosis quística, incentivos no éticos para participar en ensayos clínicos

Gunnar Esiason es un defensor de los pacientes que viven con fibrosis quística y dirige la estrategia de Florence Healthcare para incluir al paciente: una plataforma de flujos de trabajo para la implementación de los ensayos clínicos (no me queda claro esta frase. El Sr. Esiason tiene fibrosis quística y hace poco escribió una editorial en Medpage [1] abogando por aumentar la compensación de los participantes en ensayos clínicos para acelerar su reclutamiento. Salud y Fármacos discrepa de su punto de vista porque considera que esos pagos limitan la autonomía del paciente, y pueden inducirlo a tomar riesgos innecesarios, sobre todo si se tiene en cuenta que la proporción de ensayos exitosos es baja.

El Sr Esiason afirma que la mayoría de las personas que conoce con fibrosis quística han participado en al menos uno, si no varios, ensayos clínicos, y considera que los que se dedican a la investigación clínica no dan suficiente importancia al valor que aportan los pacientes. Según él, participar en un ensayo es como trabajar para una empresa que hace tiempo que no invierte en sus empleados. La remuneración es baja, a pesar del tiempo necesario para participar en la investigación y el creciente número de ensayos que necesitan participantes.

La demanda de pacientes para participar en ensayos clínicos va en aumento; sin embargo, el 80% de los ensayos experimentan retrasos en el reclutamiento, pudiendo representar pérdidas de ingreso para las empresas de entre US\$600.000 y US\$8 millones al día.

El Sr. Esiason afirma que se ha demostrado que un aumento moderado de la remuneración puede motivar la participación, sin ser un "incentivo injusto". En otras palabras, se anima a los pacientes a participar, pero no se les coacciona para que lo hagan. En su opinión, el pago a los participantes beneficia a la empresa – que puede vender sus productos a precios monopólicos durante más tiempo, y también a los pacientes que podrían acceder más rápidamente a terapias innovadoras. Además, dice que el tiempo es importante no sólo para los participantes en los ensayos, sino también para la comunidad más amplia de pacientes que dependen de los resultados de los ensayos clínicos.

Las guías de la FDA sobre la remuneración de los pacientes son vagas, afirman que la remuneración es un incentivo para el reclutamiento, y dejan que los comités de ética en investigación determinen su cuantía, por lo que hay gran variabilidad.

Si bien Esiason reconoce que el pago puede contribuir a coaccionar a los pacientes, también afirma que los pacientes de hoy en día tienen acceso a más información que nunca sobre su propia salud y sobre los productos en investigación, por lo que considera que un aumento de su remuneración no violaría ningún principio ético.

Fuente original

1. Esiason G. It's Time to Pay Clinical Trial Participants More—Accelerating trial enrollment can catalyze access to much-needed medications. MedPage Today, February 9, 2023
<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/103028>

Acuerdo entre BioNTech y el Reino Unido

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: conducta de la industria, BioNTech, investigar con ARNm, tratamientos oncológicos con ARNm

FierceBiotech [1] ha informado que se ha firmado un acuerdo inusual entre la empresa farmacéutica líder en ARNm (BioNTech) y el gobierno del Reino Unido. El Memorando de Entendimiento incluye el objetivo de proporcionar, de aquí a 2030, una terapia personalizada contra el cáncer, ya sea a través de un ensayo o como tratamiento aprobado a 10.000 pacientes del Reino Unido. Además, la empresa invertirá en un centro de investigación en Cambridge (Inglaterra) y en una sede regional en Londres.

Este acuerdo destaca la importancia que tiene para BioNTech el mercado del Reino Unido y la red de servicios de salud que ofrece ese país. El 6 de enero de 2023, la empresa dijo que quería aprovechar al máximo la prestigiosa red de ensayos clínicos, la genómica y los recursos nacionales de datos de salud del Reino Unido. Posteriormente se seleccionarán los candidatos y los centros de investigación donde se realizarán los ensayos, y "se

establecerá un plan de desarrollo con el objetivo de estar listos para inscribir al primer paciente oncológico en el segundo semestre de 2023".

Según el director general de BioNTech, el doctor Ugur Sahin, este acuerdo se debe a que "El Reino Unido logró suministrar las vacunas covid-19 con mucha rapidez porque el Servicio Nacional de Salud, el mundo académico, el organismo regulador y el sector privado colaboraron de manera ejemplar... Este acuerdo es el resultado de las lecciones aprendidas de la pandemia de covid-19, ya que todos experimentamos que el desarrollo de fármacos se puede acelerar sin recortar gastos, si todos colaboran sin fisuras para alcanzar el mismo objetivo".

Esta noticia se produce tras una serie de éxitos para la empresa: su CAR-T para tumores sólidos ha recibido la etiqueta PRIME en Europa y ha obtenido datos preliminares positivos de su vacuna contra el cáncer de páncreas en combinación con Tecentriq de

Roche. BioNTech planea realizar hasta cinco ensayos de vacunas contra enfermedades infecciosas en 2023.

Salud y Fármacos considera que es importante destacar que este acuerdo entre BioNTech y el Reino Unido va mucho más allá del mero reclutamiento de pacientes para los ensayos clínicos. BioNTech se ha comprometido a invertir en el país y a aportar tratamientos, aunque no sabemos hasta qué punto se han negociado los precios. Además, en este caso la empresa ha tenido en cuenta no solo la disponibilidad de pacientes para reclutar,

sino el funcionamiento del sistema de salud y la calidad de las bases de datos de los pacientes, probablemente reflejando el interés de la empresa de realizar ensayos clínicos con controles externos (por ejemplo, con registros de pacientes e historias clínicas electrónicas).

Fuente Original

1. Waldron J. BioNTech signs UK government pact to deliver cancer therapies to 10K patients by 2023. FierceBiotech, Jan 6, 2023 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/biontech-signs-uk-government-pact-deliver-cancer-therapies-100k-patients-2023>

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

Metodología de los nuevos tipos de ensayos clínicos

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 27

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26 (2)

Tags: nuevos diseños de ensayos clínicos, datos de la práctica clínica, ensayos clínicos aleatorizados, ECA, validez científica, medicina basada en la evidencia

- *Prescrire* ha respondido a una consulta organizada por la Autoridad de Salud de Francia (HAS) sobre los nuevos métodos de investigación clínica que tienen como objetivo acelerar los permisos de comercialización.

En respuesta a una solicitud del Ministro de Solidaridad y Salud de Francia, la HAS ha empezado a investigar nuevas “*estrategias metodológicas que permitan ejecutar ensayos clínicos compatibles con la identificación y el rápido acceso a tratamientos que se consideran innovadores, a la vez que se mantiene la calidad de la demostración y la validez de los resultados obtenidos*” [1].

En nuestra respuesta a la consulta pública organizada por la HAS, *Prescrire* enfatizó que los permisos de comercialización para los medicamentos se deben fundamentar en una evaluación rigurosa basada en ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que comparen al medicamento con el tratamiento de referencia y demuestren que representa una ventaja terapéutica tangible para los pacientes [2].

Prescrire señaló que “*muy a menudo, para justificar los permisos prematuros se utilizan criterios indirectos de valoración que no han demostrado estar correlacionados con los resultados clínicos. Los procedimientos para acelerar los permisos de comercialización suelen apoyarse en criterios indirectos más que en los clínicos, y postergan la recolección de evidencia sobre el beneficio clínico a la etapa de*

poscomercialización. Dado que los procedimientos para acelerar los permisos de comercialización aumentan la incertidumbre sobre el beneficio clínico y la seguridad de los medicamentos en cuestión, solo se deberían usar en circunstancias extraordinarias, para los problemas clínicos graves que aún no tienen ningún tratamiento. La recolección de evidencia poscomercialización debe ser un requisito cuando se otorgan esos permisos acelerados (...). Recientemente han surgido nuevas modalidades de ensayos clínicos, como los ensayos de canasta. Al igual que los ensayos clínicos aleatorizados convencionales, estos nuevos métodos deberían garantizar que los medicamentos han sido sometidos a una evaluación clínica apropiada. Cualquier metodología de evaluación nueva debería ser primeramente evaluada en comparación con las metodologías convencionales para determinar sus ventajas y desventajas (...).

Los datos de la práctica clínica (real world data) son útiles para la farmacovigilancia, pero no aportan el tipo de evidencia concluyente y de alta calidad que se necesita para justificar los permisos de comercialización” [2].

Prescrire considera que acelerar el acceso a los medicamentos no tiene ningún sentido a menos que el medicamento en cuestión haya demostrado representar un avance terapéutico.

Referencias

1. “*Courrier du ministre de la santé à la présidente de la HAS*” 4 October 2021: 1 page.
2. “*Réponse de Prescrire à l’appel à contribution de la HAS sur le développement de l’expertise méthodologique dans de nouveaux types d’essais cliniques*” 30 November 2021: 10 pages.

Puertas giratorias entre la FDA y Verily, y los ensayos descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: Califf, Verily, conflictos de interés, FDA, Duke University, ensayos clínicos descentralizados, datos de la práctica clínica, evidencia de la práctica clínica, diseño de ensayos clínicos

Verily es una empresa que surgió de Alphabet y que hasta ahora no ha tenido mucho éxito, pero según un artículo de Statnews [1] ahora tiene un plan que podría resultar lucrativo.

Según Statnews, Verily fortalecerá su capacidad para gestionar ensayos clínicos, desarrollando herramientas e infraestructura digital, y para ello está contratando a algunos de los principales expertos de la FDA. El mismo comisionado de la FD, Robert Califf, entre sus dos mandatos en la FDA dirigió la política y la estrategia de Verily y Google Health y ha dicho que colaborar con la industria para mejorar los sistemas de recopilación de evidencia es una prioridad importante. Cabe recordar, que la FDA está tratando de incorporar datos de la práctica clínica (mundo real) para tomar decisiones regulatorias.

Para Verily, entender hacia dónde se dirige la regulación -y qué tipo de evidencia podrían querer generar sus clientes- es crucial para consolidar su negocio. La contratación de funcionarios de la FDA comenzó a aumentar tras la llegada de Amy Abernethy en 2021. Abernethy fue comisionada principal adjunta de la FDA y directora en funciones de información. Desde entonces, Verily ha incorporado al director de políticas Joe Franklin, a la asesora técnica sénior Laura Roe, y a April Alexandrow, que trabajo en la agencia más de 10 años y ahora es directora de operaciones en Verily. Otro fichaje reciente es el del asesor de productos Kyle Thomson, que trabajó durante ocho años como asesor jefe asociado en la FDA antes de un breve paso por la Asociación Médica Americana.

Abernethy dijo que la empresa está creando instrumentos para apoyar "el modelo 2022 de ensayos clínicos". Esto incluye programas informáticos como los formularios de consentimiento informado electrónicos, sistemas de gestión de ensayos clínicos que puedan utilizar los centros que realizan ensayos, recopilación y gestión de bases de datos, y programas para recopilar los datos de los ensayos por medio de aparatos como su Study Watch.

Abernethy lleva mucho tiempo pensando cómo se pueden reformar los ensayos clínicos tradicionales -lentos, caros y, a menudo, poco representativos de los pacientes que van a acabar utilizando sus productos. Trabajó en el Center for Learning Health Care de Duke y se incorporó a la FDA desde su puesto de directora médica de Flatiron Health, una empresa que se ha asociado con la FDA para estudiar cómo se pueden hacer ensayos clínicos oncológicos a partir de las historias clínicas electrónicas.

"Estar en la FDA realmente me ayudó a entender por qué ciertas cosas eran tan importantes y cómo hay que priorizarlas de la manera correcta", dijo Abernethy. Esta experiencia le ha permitido conocer no sólo a la FDA, sino también a los que compiten con Verily en el análisis de los datos de salud y la génesis de infraestructura para ensayos descentralizados.

"Lo que estamos haciendo en el ámbito de la investigación es empezar a pensar en cómo se pueden utilizar las historias clínicas electrónicas para hacer estudios longitudinales, pero ahora aleatorizados", dijo Abernethy.

Califf también considera que los ensayos clínicos se deben hacer en el entorno en el que se presta la atención clínica, y lo ha expresado así desde su puesto en la Universidad de Duke, donde creó el Instituto de Investigación Clínica Duke y en 2007 cofundó un proyecto llamado Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos, mientras estaba en la FDA y cuando trabajaba para Verily.

Cuando Califf volvió este año a dirigir la FDA, la industria consideró que daría un nuevo impulso al trabajo de la agencia en materia de generar evidencia a partir de la práctica clínica. Fiel a sus raíces, una de sus primeras reuniones públicas como comisionado fue una reunión del comité ejecutivo de la Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos que él mismo cofundó.

El año pasado, cinco de las mayores empresas de análisis de datos en salud se unieron para formar la Real World Evidence Alliance. El grupo ha ido creciendo y ahora incluye a Flatiron, Aetion, Verily, IQVIA, OM1, Concert AI, Syaps, Syneus, Tempus y Verana Health. Hasta ahora ha gastado más de US\$200.000 en cabildeo, y ha hecho comentarios a los cuatro borradores de guía sobre uso de datos de la práctica clínica que emitió la FDA el año pasado, tratando de influir en la forma en que la agencia permitirá que sus datos se utilicen en la toma de decisiones regulatorias.

Fuente Original

1. Palmer, Katie. At Verily, a growing line of business builds on a revolving door to the FDA. Statnews, 4 de octubre de 2022 <https://www.statnews.com/2022/10/04/google-verily-fda-clinical-trials/>

Se necesita un nuevo paradigma para probar las drogas psiquiátricas

Peter C. Gøtzsche

Loco en América, 25 de febrero de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/02/a-new-paradigm-for-testing-psychiatric-drugs-is-needed/> (de libre acceso en español)

Nota del editor de Loco en América: El siguiente es un artículo de investigación original de Peter C Gøtzsche en el Instituto para la Libertad Científica, Copenhague. Lo presentamos en su formato original como artículo científico. En el artículo, revisa los problemas con los ensayos doble ciego controlados con placebo habituales en los que se basan las aprobaciones de medicamentos, y aboga por una forma más estricta de probar medicamentos psiquiátricos con resultados relevantes para el paciente, comparadores reales, resultados a largo plazo, y evaluación de daños.

Resumen

Desde la década de 1950, el paradigma para probar fármacos psiquiátricos ha sido el ensayo doble ciego controlado con placebo. Esto parece atractivo, pero no se cumplen los supuestos tácitos para su uso. El uso universal de ensayos a corto plazo con cegamiento ineficaz, resultados subjetivos evaluados en escalas de calificación con relevancia clínica incierta, exposición de los pacientes en el grupo placebo a los efectos de abstinencia del fármaco e informe de resultados selectivo ha producido una literatura con resultados engañosos. Esto ha resultado en daño para los pacientes.

Sugiero un nuevo paradigma para probar drogas psiquiátricas. Los ensayos deben: Solo incluir pacientes sin tratamiento previo; tener psicoterapia como comparador; tener resultados relevantes para el paciente; centrarse en los daños causados por los medicamentos; tener un seguimiento durante varios años; ser planificado y realizado por personas sin conflictos de intereses; y proporcionar un fácil acceso a datos sin procesar anónimos.

Nota de Salud y Fármacos: Algunos pueden tener interés en leer otro artículo de libre acceso, publicado por el mismo autor “Cómo los revisores y editores pares protegieron un paradigma fallido para las pruebas de drogas psiquiátricas”, en este enlace <https://www.madinamerica.com/2023/03/peer-reviewers-protected-failed-paradigm/>

Los 'no hacer' en ensayos de Farmacia Hospitalaria, camino a la excelencia

Desireé Pozo

Redacción Médica, 26 de enero de 2023

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia-hospitalaria/los-no-hacer-en-ensayos-de-farmacia-hospitalaria-camino-a-la-excelencia-7602>

El nuevo documento lo está preparando el mismo grupo de trabajo de la SEFH que redactó la guía de buenas prácticas.

Los autores de la guía de buenas prácticas sobre ensayos clínicos en Farmacia Hospitalaria están preparando “un documento de actividades a evitar, que contribuya a mejorar la calidad y la eficiencia de las Unidades de Ensayos Clínicos de los Servicios de FH”, señalan.

De esta manera, continuarán con la labor que ya comenzaron con la 'Guía de excelencia para la realización de ensayos clínicos en Farmacia Hospitalaria', que fue el “primer documento de consenso” sobre ensayos clínicos entre farmacéuticos hospitalarios y la industria, tal y como señala el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) que la elaboró [1].

En ‘Análisis de la Guía de excelencia para la realización de ensayos clínicos en Farmacia Hospitalaria’ [2] los autores explican cómo se elaboró la guía, pero también señalan que “todavía queda mucho trabajo a realizar”, ya que hay temas que dejaron para futuras discusiones.

Entre los campos en los que, por ejemplo, no “existe consenso global” está el contenido y el formato de los archivos de farmacia de un ensayo clínico. También indican en este nuevo documento que hace falta trabajar en “la reducción de la burocracia” o la “eliminación” de procedimientos que “no tienen un valor añadido”, indican.

Este nuevo documento que analiza cómo se elaboró la guía de buenas prácticas ha sido realizado por el mismo grupo de trabajo, que cuenta con Pilar Suñé, José Manuel Carretero; Cristina González y el resto de miembros del grupo coordinador de ensayos clínicos de la SEFH.

Las claves del consenso de FH y la industria farmacéutica

El objetivo con el que elaboraron esta guía era "aunar criterios, introducir mejoras en la comunicación, armonizar y digitalizar procesos en todas las fases de desarrollo de un ensayo clínico en los Servicios de Farmacia Hospitalaria", indican los autores del análisis.

La importancia de los ensayos clínicos y el papel que juegan los especialistas de Farmacia Hospitalaria en ellos es lo que ha llevado a crear esta guía. El contexto del que se parte para crear

el documento está marcado por la gestión ensayos, la “excesiva burocratización” y la necesidad de una “optimización de la gestión del medicamento en investigación”, según los autores de este análisis. “Consideramos que es básico establecer canales de comunicación con la industria farmacéutica, promotor de la mayoría de los ensayos clínicos que se llevan a cabo en nuestro entorno”, indican.

En el campo de la comunicación, por ejemplo, se ha hecho una serie de propuestas para mejorar en este área tanto en el Servicio de Farmacia como para el promotor del ensayo clínico; por ejemplo que, en la fase de preinicio, se disponga de “manuales de bienvenida con información básica de funcionamiento y datos de contacto” o “informar al Servicio de FH de la naturaleza de su participación en el ensayo y proporcionar toda la información disponible respecto al medicamento en investigación, especialmente si se trata de una terapia novedosa o requiere una preparación compleja”, indica esta guía.

En el caso de los documentos y procesos, esta guía de buenas prácticas señala cuál es “la documentación que debe formar parte del archivo del investigador de un ensayo clínico antes, durante y tras su finalización”. “La guía de excelencia analiza la documentación mínima que se debe entregar al Servicio de FH por parte del promotor”, indican los autores de este análisis.

En cuanto a la digitalización, era algo necesario antes de la pandemia, pero con ella por en medio se ha hecho patente la necesidad de la telefarmacia. Por suerte, también ayudó a impulsar “el desarrollo de las herramientas digitales que permitieran la comunicación y el intercambio de datos bidireccional entre el promotor y el centro, y que aseguraran la continuidad y la integridad de los datos de los ensayos clínicos”, concluyen.

Referencias

1. Esta guía se puede descargar a partir de la página de farmaindustria <https://www.farmaindustria.es/web/documento/guia-de-excelencia-para-la-realizacion-de-ensayos-clinicos-en-la-farmacia-hospitalaria/>
2. Suñé-Martín P, José Manuel Carretero-Abascal, Cristina González-Pérez. Análisis de la Guía de excelencia para la realización de ensayos clínicos en farmacia hospitalaria Analysis of the practice guideline in the conduct of clinical trials in hospital pharmacy. Farmacia Hospitalaria, 2023; 47 (1): 31-38 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634322000022>

La ética de la investigación a través de programas de acceso ampliado (*The Ethics of Expanded Access Research*).

Polak TB, Fernandez Lynch H.

JAMA. 2023;329(13):1057–1058. doi:10.1001/jama.2023.2204 (de libre acceso en inglés)

Selección de párrafos traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: acceso a medicamentos experimentales, programas de acceso ampliado, utilización de los datos procedentes de programas de acceso ampliado, gastos de los programas de acceso ampliado

El acceso ampliado permite que los pacientes reciban intervenciones médicas que todavía están en investigación, cuando las opciones de tratamiento aprobadas son inadecuadas y los participantes no pueden participar en un ensayo clínico. El proceso para asegurar el acceso ampliado se desarrolló por iniciativa de los defensores de los pacientes con SIDA, y ha permanecido en una intersección que no está muy bien delimitada entre la atención clínica y la investigación. Se rige por las normas de investigación de la FDA para los nuevos medicamentos y dispositivos en investigación. Sin embargo, a diferencia de la investigación, que tiene como objetivo avanzar el conocimiento generalizable y ofrecer solo un beneficio incidental para los participantes en el estudio (si lo hay), el objetivo principal del acceso ampliado, al igual que la atención clínica, es beneficiar a los pacientes.

Las tendencias recientes han desdibujado aún más las líneas en torno al acceso ampliado. Se ha ido fortaleciendo el esfuerzo global por recopilar datos de pacientes que se benefician del acceso ampliado para respaldar las aprobaciones regulatorias y las decisiones de cobertura, y también, como parte de la creciente atención a la evidencia de la práctica clínica. Los reguladores han mostrado un interés especial en los datos de seguridad del acceso ampliado, pero el interés en los datos de eficacia también va en aumento. Entre 1995 y 2018, la FDA aceptó datos de eficacia procedente de pacientes que los utilizaron como parte de los programas de acceso ampliado para 25 combinaciones únicas de indicaciones de medicamentos, la Agencia Europea de Medicamentos lo hizo para 24, y la frecuencia de su uso ha aumentado en los últimos años.

Un análisis más detallado muestra que estos números se han duplicado. Mientras tanto, el Reino Unido, en la década de 2010 a 2020, tuvo en cuenta los datos de los programas de acceso ampliado en el 20 % de sus decisiones de cobertura.

La FDA también ha ido aceptando los datos procedentes de programas de acceso ampliado para mejorar la generalización de los resultados del desarrollo clínico de nuevos productos y, a veces, recomienda recopilar datos de acceso ampliado para apoyar la ampliación de las etiquetas.

Ocasionalmente, la FDA otorga la aprobación en base a los datos de eficacia procedentes únicamente de un programa de acceso ampliado, como lo hizo, por ejemplo, en 2022, con la aprobación acelerada de alpelisib, para tratar los trastornos de sobrecrecimiento. Además, los defensores de los pacientes han tenido éxito en obtener fondos federales para apoyar el uso de datos de acceso ampliado en la investigación, específicamente en el contexto de la esclerosis lateral amiotrófica, y con la posibilidad de hacerlo para otras patologías.

Si las empresas, los reguladores y los que pagan van a depender (y a veces solicitar) datos de acceso ampliado, deben abordar una variedad de consideraciones éticas relacionadas con el futuro del acceso ampliado, incluyendo los problemas relacionados con la calidad de los datos, el pago, la transparencia y la supervisión por el comité de ética de la investigación (CEI), entre otros.

Los autores incluyen una discusión interesante sobre quién es responsable de los costos asociados a la recopilación de los datos procedentes de estos programas de acceso ampliado, y postulan que los patrocinadores deberían aportar el medicamento y cubrir los costos que los establecimientos que gestionan estos programas invierten en la recopilación de esos datos. Otro aspecto a tener en cuenta es la transparencia de los datos que se recopilan a través de estos programas, pues podrían eludir las obligaciones vigentes que se aplican a los datos procedentes de los protocolos de investigación.

Conclusiones. El acceso ampliado no encaja perfectamente en el molde de lo que se considera investigación ni en el de la atención clínica convencional. El valor de los datos de acceso ampliado es limitado, en comparación con los ensayos tradicionales, pero estos datos pueden aportar datos complementarios significativos a las otras fuentes de evidencia procedente de la práctica clínica, particularmente, para las enfermedades raras.

Las empresas que quieren usar los datos de los programas de acceso ampliado deben facilitar la recopilación de datos, mientras que la FDA debe exigir la presentación de informes y ofrecer orientación a los CEI. Los objetivos de investigación para el acceso ampliado no se deben exagerar, ni deben reemplazar los objetivos de tratamiento, que es lo que se pretende con la vía de acceso ampliado. Sin embargo, dadas las tendencias actuales, se deben reconocer y abordar los problemas éticos en la recopilación de datos de acceso ampliado.

Tendencias de ensayos clínicos aleatorizados que citan revisiones sistemáticas previas, 2007-2021*(Trends of Randomized Clinical Trials Citing Prior Systematic Reviews, 2007-2021)*

Jia Y, Li B, Yang Z, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(3):e234219. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.4219<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2802748> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)***Tags:** medicina basada en la evidencia, ensayos clínicos bien diseñados, ensayos clínicos basados en conocimiento existente, ECA**Puntos clave****Pregunta.** Con el transcurso del tiempo ¿Ha mejorado la cita de revisiones sistemáticas previas en los informes de ensayos clínicos aleatorios?**Resultados.** En este estudio transversal de 4.003 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), el porcentaje de estos que citan revisiones sistemáticas aumentó del 35,5 % en 2007 a 2008, al 71,8 % desde 2020, con una tasa de aumento anual del 3,0 %. Los ECA con 100 participantes o más, sin patrocinio de la industria, y los autores de países de ingresos altos tenían más probabilidades de citar revisiones sistemáticas que aquellos con menos de 100 participantes, patrocinados por la industria y que tenían como autores a residentes de países de ingresos bajos y medios.**Significado.** Estos hallazgos sugieren que la cita de revisiones sistemáticas previas en informes de ECA ha mejorado con el tiempo, pero podría requerir mejoras adicionales.**Resumen****Importancia.** Las revisiones sistemáticas pueden ayudar a justificar un nuevo ensayo clínico aleatorizado (ECA), informar su diseño e interpretar sus resultados en el contexto de la evidencia preexistente.**Objetivo.** Evaluar las tendencias y los factores asociados con la cita (un marcador de uso) de revisiones sistemáticas previas, en informes de los ECA.**Diseño, escenario y participantes.** Este estudio transversal investigó 737 revisiones Cochrane que evaluaron intervenciones de salud para identificar 4.003 ECA elegibles, definidos como aquellos incluidos en una versión actualizada pero no en la primera versión de una revisión Cochrane, y publicados dos años después de la publicación de la primera versión de la revisión Cochrane.**Principales resultados y medidas.** El resultado primario fue la cita de revisiones sistemáticas previas, de Cochrane u otros,

mediante la revisión de las referencias de los ECA elegibles. También, se analizaron los factores que podrían estar asociados con la cita de revisiones sistemáticas previas.

Resultados. Entre los 4.003 ECA elegibles, 1.241 estudios (31,0 %) citaron revisiones Cochrane, 1.698 estudios (42,4 %) citaron revisiones previas no Cochrane y 2.265 estudios (56,6 %) citaron cualquier tipo de revisión sistemática o ambas; 1.738 ECA (43,4%) no citaron revisiones sistemáticas. El porcentaje de ECA que citan revisiones previas realizadas por Cochrane, revisiones no Cochrane y uno o ambos tipos de revisión aumentó de 28 estudios (15,3 %), 46 estudios (25,1 %) y 65 estudios (35,5 %) de 183 ECA antes de 2008; a 42 estudios (40,8 %), 65 estudios (64,1 %) y 73 estudios (71,8 %) de 102 ECA a partir de 2020, respectivamente. Los aumentos anuales fueron del 1,9 % (IC del 95 %, 1,4 %-2,3 %), del 3,3 % (IC del 95 %, 2,9 %-3,7 %) y del 3,0 % (IC del 95 %, 2,5 %-3,5 %), respectivamente.La proporción de ECA que citan revisiones sistemáticas previas varió considerablemente entre las especialidades clínicas, desde 28 de 106 ECA (26,4 %) en oftalmología, a 386 de 553 ECA (69,8 %) en psiquiatría ($p < 0,001$). Los ECA con 100 participantes o más (riesgo relativo [RR], 1,16; IC del 95 %, 1,03 a 1,30), no patrocinados por la industria (RR, 1,43; IC del 95 %, 1,27 a 1,61) y los que tienen como autores a residentes en países de ingresos altos (RR, 1,10; IC del 95 %, 1,03-1,17) tenían más probabilidades de citar revisiones sistemáticas que aquellos con menos de 100 participantes, patrocinados por la industria y escritos por autores que residían en países de ingresos bajos y medios, respectivamente. El requisito de la revista de citar revisiones sistemáticas no se asoció con la probabilidad de citar una revisión sistemática.**Conclusiones y Relevancia.** Este estudio encontró que con el tiempo han ido mejorando las citas de revisiones sistemáticas previas en los informes de ECA, pero aproximadamente el 40% de los mismos fallaron en hacerlo. Estos hallazgos sugieren que se debe enfatizar aún más la referencia a la evidencia previa para iniciar, diseñar e informar ECA para asegurar la relevancia clínica, mejorar la calidad metodológica y facilitar la interpretación de los nuevos resultados.

Una nueva empresa pequeña recauda US\$200 millones para acelerar los ensayos con fármacos (Start-Up Raises \$200 Million to Speed Up Drug Trials)

Maureen Farrell

The New York Times, 27 de enero de 2023

<https://www.nytimes.com/2023/01/27/business/paradigm-startup-clinical-trials.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)*

Tags: acelerar los ensayos clínicos, comercializar medicamentos lo antes posible, Paradigm, Illumina, ARCH Venture Partners

Para las personas que padecen una enfermedad mortal, los ensayos clínicos con fármacos ofrecen una esperanza de vida. Pero a pesar de los rápidos avances de la ciencia y la medicina, algunos de los componentes básicos de los ensayos clínicos -la tecnología de back-end, la agregación de datos y el reclutamiento de pacientes- no han cambiado mucho en las últimas décadas.

Una nueva empresa espera agilizar el proceso. Paradigm, una empresa con sede en Nueva York, está desarrollando una tecnología que, según afirma, facilitará que médicos, investigadores y grandes empresas farmacéuticas implementen los ensayos clínicos, que a menudo es una tarea enrevesada y desordenada.

Kent Thaelke, director ejecutivo de Paradigm, debería saberlo. El Sr. Thaelke pasó más de 25 años supervisando el desarrollo de los fármacos y de los ensayos clínicos en varias empresas de salud, y observó muchas de las ineficiencias de primera mano.

"Había pasado toda mi carrera dándome cabezazos contra la pared en un sistema que no se podía salir de su propio camino", dijo.

En su anterior trabajo como director de innovación de Icon, una empresa que realiza ensayos clínicos para las grandes farmacéuticas seguía siendo un firme crítico de las prácticas del sector. Por eso, cuando Robert Nelsen, un inversionista de capital riesgo, le propuso en agosto de 2021 crear un nuevo sistema para ejecutar ensayos clínicos, no dejó pasar la oportunidad. La empresa del Sr. Nelsen, ARCH Venture Partners, había ayudado a convertir docenas de start-ups en empresas gigantes, como Illumina, una empresa de secuenciación genética de US\$33.000 millones.

Hasta ahora, Paradigm ha recaudado unos US\$200 millones de inversionistas. Según datos de Crunchbase, sólo otras tres empresas de salud consiguieron tanto dinero el año pasado durante sus primeras etapas.

Se trata de una suma inusualmente elevada para una empresa en ciernes, pero que refleja la oportunidad que ofrece un sector en expansión, que se mantiene unido por un mosaico de tecnologías obsoletas que no siempre se comunican entre sí. Según datos oficiales, el año pasado se realizaron más de 430.000 ensayos clínicos en todo el mundo. A modo de comparación, en el año 2000 hubo poco más de 2.000 ensayos.

"Parte del problema con lo que hacemos con los ensayos es que se exige mucha precisión en cosas innecesarias", afirma la Dra. Laura J. Esserman, cirujana de cáncer de mama de la Universidad de California en San Francisco, que ha innovado en

ensayos clínicos, pero no está afiliada a Paradigm. "Dedicamos mucho esfuerzo a cosas que no son especialmente significativas".

En EE UU, antes de que la FDA apruebe el uso de un fármaco o tratamiento, éste debe pasar por múltiples fases de ensayos clínicos para evaluar su eficacia en cientos, o incluso miles, de pacientes.

El año pasado, las empresas farmacéuticas pagaron casi US\$50.000 millones a terceras empresas, conocidas como organizaciones de investigación por contrato, según el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos. Estas empresas, entre las que se encuentran Icon y Labcorp, les ayudan a reclutar pacientes para los ensayos clínicos y también ayudan a administrarlos.

Estas empresas actúan esencialmente como intermediarias entre las empresas farmacéuticas y los principales centros médicos académicos. Trabajan con hospitales y universidades para reclutar y retener pacientes. Pero la información sobre un paciente que se somete a un ensayo clínico vinculado a un sistema universitario no se almacena en las historias clínicas electrónicas que un médico o un hospital puede conservar sobre el mismo paciente, sino en un expediente separado.

Los dos sistemas no sólo se duplican, sino que también introducen la posibilidad de errores de transcripción, ya que médicos y enfermeras deben introducir dos veces los datos de un paciente. Además, las empresas de investigación por contrato suelen enviar a su propio personal para verificar los datos, lo que aumenta los costes.

La atención clínica y la investigación clínica son "hoy mundos paralelos distintos", afirma Kenneth Getz, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Tufts que dirige el centro que estudia el desarrollo de fármacos. "La documentación necesaria es desalentadora".

Paradigm quiere fusionar los mundos de la atención clínica y la investigación sincronizando su plataforma informática con el software que hace el seguimiento de las historias clínicas electrónicas de los pacientes. Su software, que cumple las leyes de protección de la privacidad, filtraría la información pertinente de los datos del ensayo clínico y detectaría anomalías. Su software también puede ayudar a los médicos a evaluar a los pacientes y determinar si cumplen los requisitos para participar en los estudios existentes.

La empresa espera ganar la mayor parte de su dinero cobrando a las empresas farmacéuticas por encontrar pacientes y administrar los ensayos, y utilizando su tecnología para reducir costes.

En la actualidad, sólo entre el 3 y el 5% de los pacientes que cumplen los requisitos participan en estudios clínicos, según datos de la FDA. Por ejemplo, los índices de participación en

estudios sobre el cáncer oscilan entre el 2% y el 8%, según un estudio reciente publicado en el Journal of the National Cancer Institute. Los estadounidenses de raza negra están significativamente infrarrepresentados en estos estudios.

Como Paradigm espera reducir la carga administrativa de los ensayos clínicos con su tecnología, dijo el Sr. Thaelke, la empresa podría facilitar la participación de hospitales más pequeños, que a menudo atienden a comunidades con poblaciones más diversas. El Sr. Thaelke estimó que el software de Paradigm podría permitir que entre el 85 y el 90% de los médicos participaran en la investigación.

"De repente, hay una escala de ensayos con fármacos que no existía antes", dijo.

Heidi Williams, profesora de economía de la Universidad de Stanford que ha estudiado la escasa representación de las minorías en los ensayos clínicos, afirmó que existe una enorme necesidad de cambio en el sector. Sin embargo, también hay un largo historial de empresas tecnológicas fracasadas que prometen ganar dinero reduciendo los costes al sistema de salud.

"Los problemas suelen ser más complicados de lo que creemos, y la forma fácil de ahorrar dinero no ha funcionado", afirma Williams.

Paradigm no es la única nueva empresa que intenta arreglar el proceso de los ensayos clínicos, pero Thaelke apuesta por que los

US\$200 millones de financiación de su empresa le den tiempo para construir su sistema con cuidado.

Kenneth Frazier, antiguo director ejecutivo del gigante farmacéutico Merck, que forma parte del consejo de Paradigm, dijo que eran conscientes de que llevaría mucho tiempo introducir cambios.

"Estamos intentando cambiar un sistema que se ha desarrollado durante décadas. Se trata de un proyecto a largo plazo", afirma Frazier. "Es difícil pensar en cambiar la atención médica en menos de una década". También es ejecutivo de General Catalyst, uno de los fondos de capital riesgo que ayudaron a fundar Paradigm y lo respaldan.

Además de ARCH y General Catalyst, Paradigm cuenta con el respaldo de otras empresas de capital riesgo, fondos soberanos y el fondo BrightEdge de la Sociedad Americana contra el Cáncer. Otro fundador de Paradigm, Jonathan Hirsch, fundó anteriormente una empresa de análisis de datos sobre el cáncer.

El Sr. Getz de Tufts, dijo que Paradigm "parece muy prometedora conceptualmente", ya que aborda algunos de los retos cruciales a los que se enfrenta el sector. Pero "uno de los mayores obstáculos o retos de este sector es cómo sortear una organización de investigación por contrato bien establecida o arraigada", añadió, refiriéndose a organizaciones de investigación por contrato como Labcorp.

El Comité de Supervisión de Datos y Seguridad: El trabajo más duro en los ensayos clínicos

(The Data and Safety Monitoring Board: The Toughest Job in Clinical Trials)

Scott R. Evans, Lijuan Zeng, Weixiao Dai

NEJM Evid 2023;2(2) DOI: 10.1056/EVIDctw2200220

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDctw2200220>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26 (2)

Tags: DSMB, monitoreo de seguridad de los ensayos clínicos, balance riesgo-beneficio en los ensayos clínicos

Resumen

En este artículo, se analizan los métodos que utilizan los comités de supervisión de datos y seguridad (DSMB, por sus siglas en inglés) para comparar los riesgos absolutos y relativos de los beneficios y los efectos adversos de las intervenciones que se

testan en los ensayos, y se da a conocer cómo el DSMB puede utilizar esta estrategia para evaluar el equilibrio entre estos riesgos contrapuestos. Se analizan dos enfoques: en primer lugar, el cociente de victorias (es decir, la frecuencia relativa con la que un tratamiento tiene un resultado más deseable que otro); y en segundo lugar, la probabilidad de clasificación de resultados deseables (es decir, la probabilidad de obtener un resultado global más deseable en un tratamiento en relación con otro).