

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

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

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 22, número 4, noviembre 2019**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
StevenOrozco Arcila, Colombia

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Editores Asociados

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

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

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

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2019; 22(4)*

---

<b>Investigaciones</b>	
Una vista panorámica de los ensayos clínicos aporta nuevas perspectivas sobre la investigación y el desarrollo de fármacos Spencer Phillips Hey	1
Dos malas noticias sobre los ensayos de no inferioridad Bastian H	5
Diseños de ensayos clínicos de no inferioridad para tratamientos contra la tuberculosis: para identificar las ventajas prácticas para los regímenes farmacológicos con efectividad aceptable Olliaro PL, Michel Vaillant M	7
Inclusión de poblaciones clave en ensayos clínicos con nuevos tratamientos contra la tuberculosis: barreras actuales y recomendaciones para mujeres embarazadas y lactantes, niños y personas infectadas con VIH Gupta A et al.	8
Una evaluación de la comprensión del consentimiento informado por adultos que participaban en un ensayo en Sudáfrica al momento de proporcionar su consentimiento para participar en el ensayo clínico y una revisión de la literatura. Burgess LJ et al.	9
Opinión pública sobre la excepción de consentimiento informado en los ensayos clínicos de emergencia: una revisión sistemática de las consultas a la comunidad Feldman WB et al.	9
Nuevas pautas para informar los resultados estadísticos en la NEJM Harrington D, D'Agostino RB, Gatsonis C et al	10
Los comités de ética de investigación en América Latina: ¿Para qué sirven? Ugalde A, Homedes N	11
Los comités de ética en investigación y la protección de los sujetos que participan en ensayos clínicos Homedes N, Ugalde A	12
Cómo un detective de datos divulgó datos sospechosos de ensayos clínicos David Adam	12
<hr/>	
<b>Globalización y Ensayos Clínicos</b>	
Regulador de medicamentos mejorará la gestión de ensayos clínicos para 2023	15
<hr/>	
<b>Ensayos Clínicos y Ética</b>	
Ensayos clínicos que no contribuyen a avanzar la ciencia	17
No más tratamientos yo también. Los medicamentos nuevos deberían ofrecer algo mejor a los sujetos de investigación de los ensayos clínicos	17
<hr/>	
<b>Comités de Ética en Investigación</b>	
Los comités de ética en investigación, ¿deberían coincidir en sus evaluaciones? España. La acreditación de los comités de ética de la investigación.	18 20
<hr/>	
<b>Regulación, Registro y Diseminación de Resultados</b>	
FDA, EMA asesoran sobre monitoreo de los ensayos clínicos basado en el riesgo	20
Placebos y cegamiento en ensayos clínicos aleatorios controlados de productos contra el cáncer para que sirva como guía a la industria de medicamentos y productos biológicos	21
Las farmacéuticas innovadoras continúan obteniendo malas calificaciones por la forma de compartir los resultados de los ensayos clínicos	21
Grupos de pacientes de Reino Unido exigen medidas por la falta de divulgación de datos de los ensayos mientras los políticos aumentan la presión	22

---

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

---

A medida que avanza la medicina de precisión, también lo hace la importancia de ampliar la diversidad en los ensayos clínicos	23
La participación de la comunidad es clave para el reclutamiento y la diversidad de ensayos clínicos	26
Navegadores de ensayos: la clave para aumentar la participación de los pacientes en ensayos clínicos	27
Médicos que refieren pacientes y ensayos clínicos: ir más allá del mito	30
EE UU. Las terapias oncológicas caras de Gilead y Novartis pierden los pacientes que participan en tratamientos experimentales	30
¿Cuánto dinero mueve el reclutamiento de los pacientes?	31
Incentivos para participar en ensayos clínicos	31
Mientras aumenta la preocupación, los ensayos clínicos en que se paga para participar atraen el escrutinio federal	32
Una mala idea: pagar por participar en ensayos clínicos	33
¿Se podría aceptar el pago por participar en ensayos clínicos si hubiera buena supervisión?	34
La participación gratuita de los pacientes en los ensayos clínicos	35
Ensayos clínicos por conglomerados y consentimiento informado	36

---

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

---

Organizaciones que ayudan a las CROs a que ayuden a las farmacéuticas innovadores	37
Los nuevos medicamentos se prueban en personas sanas. No siempre funcionan igual en pacientes del mundo real	38
¿Deben los ensayos clínicos tener en cuenta de los determinantes sociales de la salud?	40
Las pruebas genéticas y el desarrollo de medicamentos	41
Diferencias sutiles en las células cerebrales sugieren el por qué muchas drogas ayudan a los ratones, pero no a las personas	42
¿Se pueden replicar los resultados de los ensayos clínicos utilizando datos del mundo real?	43
Intentar replicar ensayos clínicos con datos del mundo real también genera críticas del mundo real	44

---

## Investigaciones

### Una vista panorámica de los ensayos clínicos aporta nuevas perspectivas sobre la investigación y el desarrollo de fármacos (A bird's-eye view of clinical trials provides new perspectives on drug research and development)

Spencer Phillips Hey

Statnews, 18 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/2019/07/18/clinical-trials-birds-eye-view-drug-development/>

Traducido por Salud y Fármacos

El desperdicio y la ineficiencia en el desarrollo de medicamentos son problemas graves. Pueden ser difíciles de detectar, especialmente cuando se está en medio del proceso. Una nueva forma de visualizar los ensayos clínicos podría ayudar.

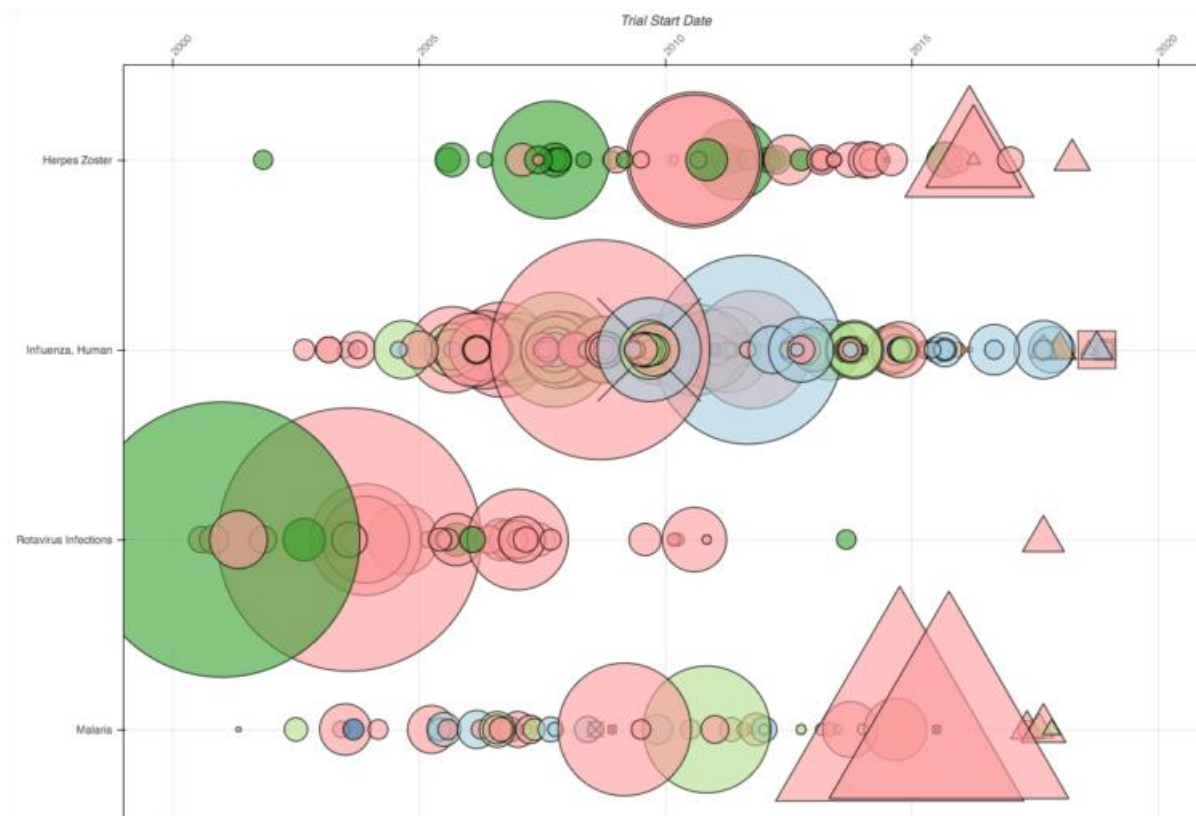
Según expertos, se desperdicia hasta el 85% de la investigación biomédica [1] por sesgos en el diseño del estudio, falta de publicación de resultados, duplicación innecesaria o porque responden preguntas de investigación de poca importancia. También se estima que sólo uno (o tal vez dos) de cada 10 medicamentos que son objeto de ensayos clínicos resultan ser efectivos.

Esta imagen bastante deprimente de la productividad en la investigación farmacéutica ha hecho reflexionar a los científicos, especialistas en ética y a los que analizan políticas que están interesados en mejorar la eficiencia de estos procesos. Una vez, la revista médica The Lancet publicó una serie completa de artículos dedicados a discutir cómo se puede reducir el desperdicio y mejorar el valor de la investigación. Esta serie incluyó sugerencias sobre cómo mejorar la priorización [2], el diseño de los estudios [3], la regulación [4], el acceso [5] y la calidad de los informes científicos [6].

Si bien estas estadísticas son esclarecedoras, y las sugerencias para mejorar el sistema son razonables, sólo representan una imagen muy general de cómo funciona el negocio de la investigación y el desarrollo de medicamentos, lo que podría considerarse una vista panorámica a 30,000 pies (9000 metros) de altura. Pero el sistema de investigación podría seguir patrones o tener propiedades importantes que sólo se pueden apreciar desde una distancia más corta.

Presentamos una prueba de concepto para ofrecer una vista panorámica desde una perspectiva más cercana, utilizando los datos de ClinicalTrials.gov y los gráficos AERO para analizar todos los ensayos clínicos registrados por 10 grandes compañías farmacéuticas durante más o menos los últimos 20 años, incluyendo a AbbVie, Bayer, Gilead, GSK, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Pfizer, Roche y Sanofi.

El resultado completo es un gráfico gigante que muestra 13.749 ensayos que incluyeron a más de 6 millones de pacientes. Es tan grande que no cabe adecuadamente en el sitio web de STAT. Pero puede verlo e interactuar con él en su propio sitio web (<https://www.aerodatalab.org/birds-eye-view-of-research-landscape>), o ver un video (<https://www.youtube.com/watch?v=kPuTEIrDudo>) de todo el gráfico.



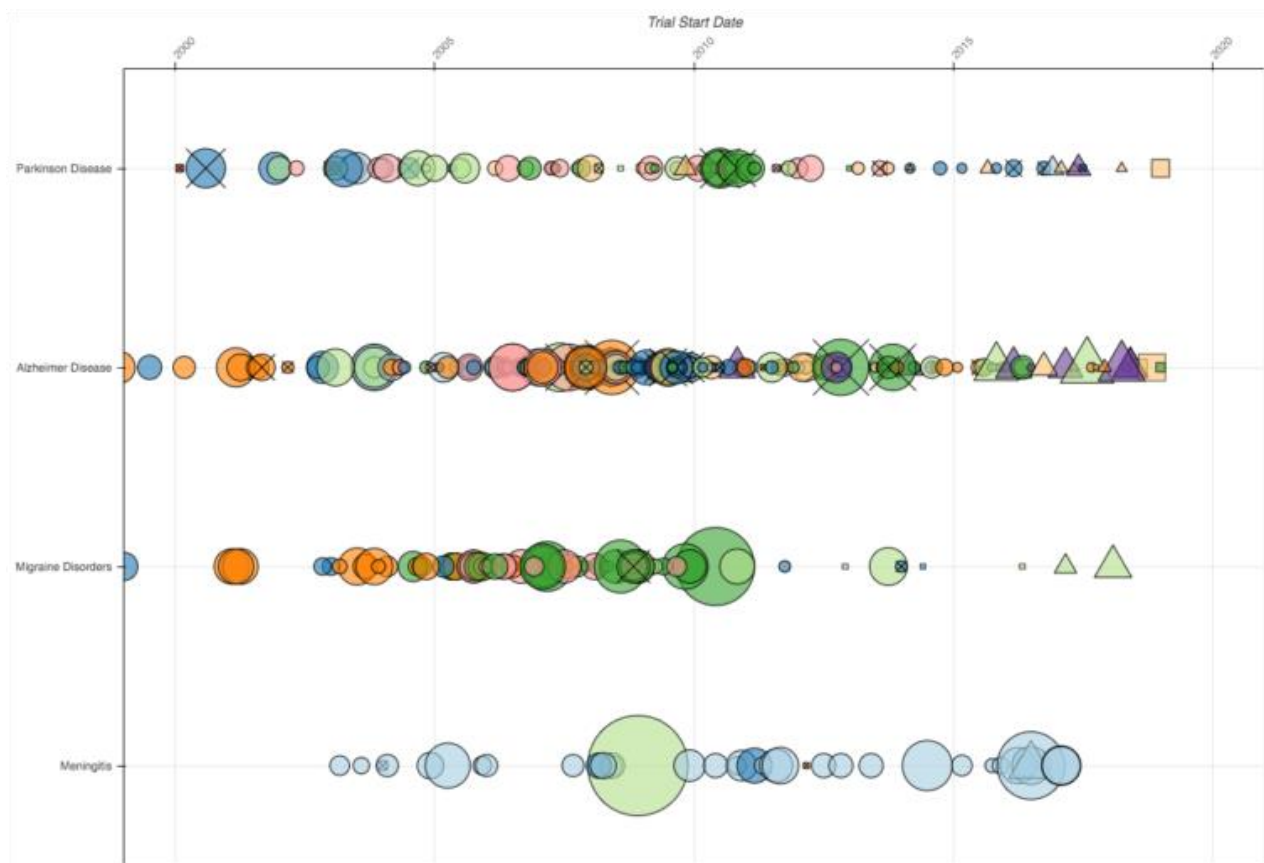
Aquí hay una guía para interpretar el gráfico: cada nodo corresponde a un ensayo registrado de una de las 10 compañías; al hacer clic en cualquier nodo se abre la página de registro del ensayo. Luego, los ensayos se organizan por orden temporal, del más antiguo al más reciente en el eje x, y por población de pacientes o enfermedad estudiada en el eje y. Las áreas de la enfermedad se agrupan según el árbol de títulos de temas médicos (MeSH) de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE UU. El color del nodo indica la compañía (Pfizer es azul oscuro, Johnson & Johnson es naranja, Merck es verde oscuro, etc.). La forma indica el estado del ensayo: los estudios que ya se han completado aparecen como círculos, los estudios en fase de reclutamiento son triángulos, los estudios interrumpidos tienen una "x" por encima, y el tamaño representa el número de pacientes inscritos.

¿Qué puede mostrarnos esta perspectiva a vista de pájaro que la vista desde 9000 metros o 30.000 pies no nos permite detectar? A primera vista, revela el increíble volumen de investigación que se ha realizado. Estos ensayos representan una enorme inversión social y científica, que probablemente cuestan varios cientos de miles de millones de dólares, y estas son las actividades de sólo 10 empresas, una pequeña parte de la investigación clínica total.

También cuestiona lo que hemos aprendido y lo que deberíamos probar a continuación, preguntas que incluso a aquellos de nosotros que estudiamos ensayos clínicos y políticas de investigación normalmente no se nos ocurriría hacer.

Por ejemplo, la imagen de arriba muestra solo unas pocas filas del gráfico de las enfermedades virales: herpes zoster, influenza, rotavirus y malaria. Se puede ver inmediatamente cuáles son algunos de los ensayos con mayores muestras de todos los estudios. Los dos ensayos de principios de la década de 2000, realizados por Merck en verde y GSK en rosa, inscribieron cada uno a más de 60.000 participantes; y los dos ensayos activos de malaria de GSK han inscrito a más de 50.000 cada uno. También es evidente que la compañía, GSK, es la más activa, y Sanofi en azul claro y Merck en verde son realmente las únicas otras dos compañías que han realizado ensayos comparables. Esto plantea la pregunta: ¿Por qué hay tan pocas empresas en este campo?

Esto contrasta con la figura a continuación, que muestra cuatro filas en el espacio neurológico: Parkinson, Alzheimer, migraña y meningitis. Estos ensayos tienden a ser más pequeños, los más grandes generalmente sólo tienen unos pocos miles de participantes. También participa un mayor número de estas 10 empresas, aunque la meningitis es claramente un área donde hay menos investigación que las otras tres.



También es interesante observar las brechas en investigación. ¿Qué pasó con los estudios de la migraña después de 2010? ¿Por qué estas 10 compañías han iniciado tan pocos ensayos en migraña desde entonces? Por el contrario, la actividad en la investigación de Alzheimer parece más estable, aunque en esta categoría hay más ensayos que se han interrumpido.

Pero el número de ensayos de Alzheimer que se han interrumpido se ve eclipsado por aquellos en el espacio cardiovascular (ocho de esas filas se muestran a continuación). Es un arco iris de grandes ensayos, y muchos han sido cancelados. A pesar de que la cancelación del ensayo no es



necesariamente algo malo (algunos ensayos se terminan antes de tiempo porque se descubre que el fármaco experimental es altamente efectivo), los ensayos no se diseñan con la intención de

suspenderlos antes de tiempo. Entonces, un grupo grande de estudios cancelados en un área particular exige una explicación.

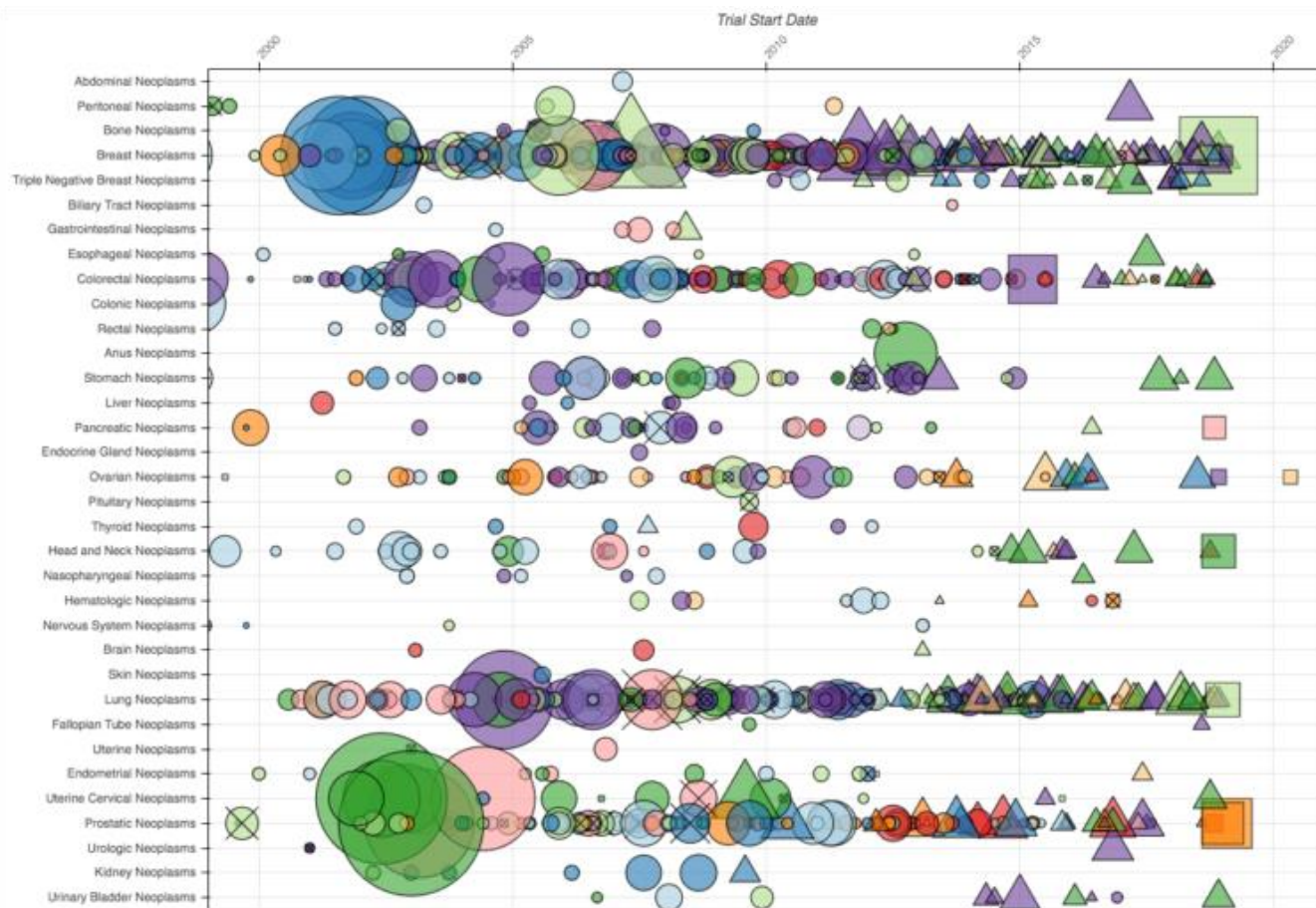


Una de las muchas cosas buenas de ClinicalTrials.gov es que algunos investigadores ya han proporcionado esas explicaciones. En el mapa interactivo, puede hacer clic en el gran ensayo de Pfizer, azul oscuro de 2013, y ver que se canceló porque "el perfil clínico emergente, la evolución del tratamiento y la situación del mercado de los agentes hipolipemiantes" indicaron "que [el fármaco en estudio] no era probable que aportara valor a los pacientes, médicos o accionistas". El ensayo azul claro de Sanofi en 2006 se canceló "por las exigencias de ciertas autoridades de salud", mientras que el ensayo verde claro de Novartis de insuficiencia cardíaca en 2006 fue cancelado debido a que surgió una clara señal de que el medicamento era efectivo.

Parte del poder de esta perspectiva a vista de pájaro es que después de ver e interactuar con los datos a esta escala, las preguntas sobre las historias, los patrones y resultados que caracterizan a la investigación en su conjunto se vuelven más concretas y accesibles. Puede ver inmediatamente un patrón de ensayos grandes cancelados en el espacio cardiovascular. Con unos pocos clics del ratón, puede comenzar a comprender el porqué. Esto podría ser muy útil para aquellos que desean mejorar la eficiencia de la investigación, ya que les permite generar ideas sobre lo que sucedió y luego especificar preguntas para hacer más investigación, como "¿Hay oportunidades para repensar cómo planificamos y ejecutamos los ensayos para enfermedades cardiovasculares?"

Creo que también es interesante ver cómo el panorama de la investigación del cáncer (arriba) difiere del de otras áreas terapéuticas. El gráfico es un extracto representativo de los ensayos en cáncer: la actividad se extiende a través de muchas filas porque, a diferencia del Alzheimer y el Parkinson, el cáncer no es una enfermedad. El tamaño promedio de los ensayos de en cáncer parece ir disminuyendo con el tiempo, podría explicarse por la transición hacia medicamentos para dianas específicas o de precisión. Y todas las compañías están en algún lugar de este espacio, aunque hay algunos tipos de cáncer en que sólo trabajan una o dos compañías.

Ahora vea el gráfico completo a través de la perspectiva ética. Cada estudio, cada nodo en esta figura, debe estar éticamente justificado, lo que asume que los beneficios que aportarán al conocimiento científico compensarán sus costos sociales y las cargas que imponen a los sujetos de investigación. Eso nos lleva a preguntar: para cada ensayo en este gráfico, ¿por qué tiene (o tenía) sentido dado el panorama de I + D que existía en ese momento? Para los ensayos que están reclutando (los triángulos) ¿está justificada la realización de estos estudios? Si la investigación fuera verdaderamente eficiente y ética, los patrocinadores e investigadores que realizan ensayos siempre deberían tener respuestas convincentes a esas preguntas, y para que las respuestas sean convincentes, deben tener en cuenta el contexto de I + D circundante, un contexto que esta visualización hace más explícita.



La vista panorámica también ayuda a agudizar las preguntas sobre quién tiene el poder y la responsabilidad de intervenir y alterar los patrones en este espacio. En términos generales, los investigadores y los investigadores clínicos, que a menudo son objeto de artículos sobre el desperdicio en la investigación, pueden no tener mucho poder para cambiar significativamente el panorama.

El poder del paciente probablemente es aún más limitado, aunque tanto los pacientes como los investigadores podrían organizarse para abogar por grandes cambios en la política de investigación.

Las pequeñas empresas de biotecnología probablemente tampoco tengan la capacidad de pasar fácilmente de hacer investigación sobre una enfermedad o producto a otro si vieran, por ejemplo, que la actividad en su área de interés se está saturando demasiado.

Pero los reguladores gubernamentales, las grandes compañías farmacéuticas, los inversionistas y las grandes organizaciones que financian investigación tienen cierta capacidad para analizar, intervenir y, por lo tanto, remodelar el panorama de la investigación. Los reguladores, por ejemplo, podrían intervenir para exigir cambios en los diseños de los ensayos si ven que muchos de los que se realizan en un área terapéutica particular se cancelan con frecuencia. La capacidad de identificar patrones y predecir mejor lo que sucederá después (tanto para la propia empresa como para los competidores) debería ser de interés para las grandes compañías farmacéuticas y para los inversionistas. Para las grandes organizaciones que financian investigación, ser capaz de identificar brechas o vacíos en la investigación podría

ser una información valiosa para maximizar el impacto de sus inversiones científicas.

Estas observaciones sólo son un acercamiento superficial a lo que pueden revelar nuevas formas de visualizar los ensayos clínicos y las decisiones que se pueden tomar a partir de los conocimientos que ofrecen. Aunque me he centrado en las compañías farmacéuticas, este mismo método podría usarse para comparar y contrastar las carteras de actividades de los grandes financiadores nacionales de investigación o instituciones académicas de investigación. También podría usarse para obtener información sobre la equidad en la investigación de salud, contrastando cómo los tipos de ensayos se relacionan con las cargas de la enfermedad.

Esta prueba de concepto se basa en ClinicalTrials.gov, pero las repeticiones futuras podrían incorporar datos sobre resultados de ensayos, patentes, aprobaciones regulatorias y más, por ejemplo, utilizando la Biblioteca Cochrane o DrugBank.ca. Tal recurso podría ser muy útil para los expertos que realizan revisiones sistemáticas o producen guías basadas en evidencia, ya que les brinda una herramienta rápida e intuitiva para identificar y analizar las poblaciones relevantes de los ensayos.

Una última reflexión: la ciencia y la tecnología que surgió, y está surgiendo, de estos ensayos, nos afecta a todos de alguna manera. Creo que esta perspectiva a vista de pájaro, presentada como una visualización interactiva, puede ayudarnos a comprender mejor los ensayos al revelar el panorama, los bosques y los árboles de los ensayos clínicos, y ayudarnos a comenzar a imaginar nuevas



posibilidades de cómo podríamos dar forma al paisaje para responder mejor a todos nuestros intereses.

## Referencias

1. Glasziou Paul, Chalmers Iain. Research waste is still a scandal—an essay by Paul Glasziou and Iain Chalmers *BMJ* 2018; 363:k4645
2. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *The Lancet* 2014;383 (9912): 156-165, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62229-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62229-1)
3. Ioannidis, John P A et al Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *The Lancet* 2014, 383 (9912): 166 – 17
4. Salman, Rustam Al-Shahi et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *The Lancet* 2014; 383(9912): 176 – 185
5. Chan, An-Wen et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *The Lancet*, 2014; 383 (9913): 257 – 266.
6. Glasziou, Paul et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *The Lancet*, 2014; 383 (9913), 267 - 276

## Dos malas noticias sobre los ensayos de no inferioridad (*A double whammy of non-good news about non-inferiority trials*)

Hilda Bastian

*PLoS Blogs*, 31 de agosto de 2019

<https://blogs.plos.org/absolutely-maybe/2019/08/31/a-double-whammy-of-non-good-news-about-non-inferiority-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Comenzó en junio, con la enfermedad cardiovascular. Luego, a finales de agosto hubo otra pelea, pero en cáncer. ¡Han sido unos meses difíciles para los ensayos clínicos de no inferioridad!

Sabemos, desde que se empezaron a hacer ensayos de no inferioridad, que es muy probable que la evidencia que producen sea inferior. Un ensayo clínico "normal" intenta establecer si un tratamiento (o lo que sea) es mejor que un placebo u otra intervención: es un ensayo de superioridad. Un ensayo de no inferioridad baja mucho el listón, y por eso es más fácil hacerlos. Simplemente aspiran a demostrar que el tratamiento "no es peor", más o menos.

Hay una explicación detallada que escribió Steven Snappin para estudiar *me toos* y, un primo cercano de la no inferioridad, la equivalencia, en este enlace <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59590/> [1]. Él escribió:

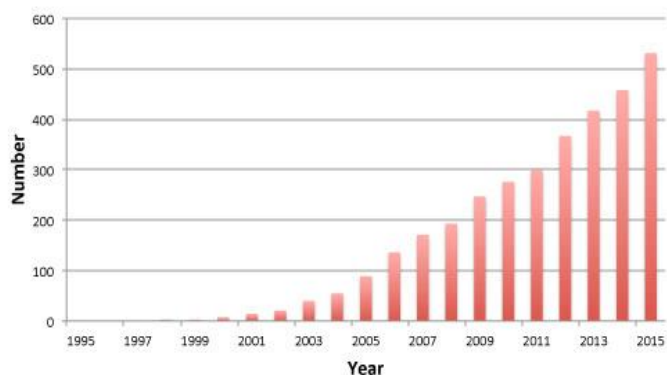
... los resultados de tales ensayos no son tan creíbles como los de un ensayo de superioridad ... (A) el ensayo de no inferioridad que

encuentra con éxito que los efectos de los tratamientos son similares no ha demostrado tal cosa. Extraño.

Snappin explicó una serie de problemas inherentes a estos diseños que ya se conocían en aquel entonces, en 2000. Incluso el cegamiento podría no funcionar tan bien como en las pruebas de superioridad. Si está evaluando resultados subjetivos, sin conocer el grupo de tratamiento en que está el participante en un ensayo de no inferioridad, y está predispuesto a creer que los tratamientos son iguales, es fácil concluir que los resultados no van a ser muy diferentes, argumentó Snappin.

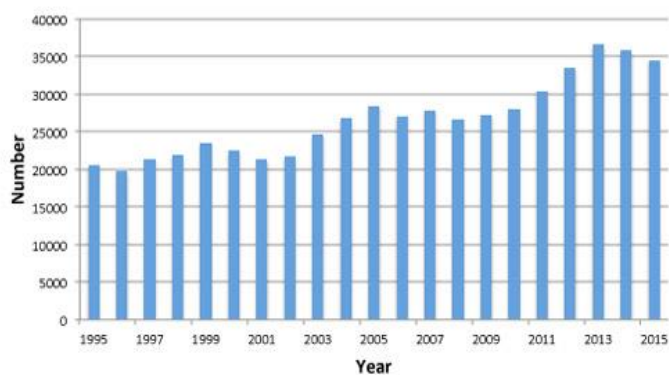
Los ensayos de no inferioridad han aportado algunas buenas noticias: Venkatesh Murthy & co escribieron sobre algunas de ellas, con cauteloso optimismo (2012) [2]. Utilicé la estrategia de búsqueda de esos autores para tener una idea aproximada de si el número de esos estudios seguía aumentando. Y sí sigue aumentando. Siguen siendo una pequeña proporción de todos los ensayos, pero parecen estar aumentando más rápidamente. (Los detalles y los datos están en el enlace que aparece el final de esta publicación).

**The rise of non-inferiority trials:  
PubMed search results**



Puede haber relativamente pocos de ellos, pero tienen una influencia desproporcionada. En 2010, un informe de la Oficina de Responsabilidad del Gobierno (GAO) descubrió que la FDA aprobó 18 de las 43 solicitudes de comercialización de

**The rise of all clinical/randomized trials:  
PubMed search results**



medicamentos nuevos presentadas entre 2002 y 2009 basadas en los resultados de ensayos de no inferioridad [3].

Caramba.

Lo que nos lleva al primero de los dos nuevos estudios sobre ensayos de no inferioridad.

Behnood Bikdeli y sus colegas desenterraron y evaluaron los ensayos de no inferioridad de enfermedades cardiovasculares que se publicaron en tres de las revistas médicas generales de más alto perfil entre 1990 y a 2016 (junio de 2019) [4]. Encontraron 111 de ellos, casi la mitad publicados después de 2010. La mayoría de los ensayos fueron financiados total o parcialmente por la industria. Más de la mitad eran ensayos con medicamentos (69, 5%).

Los ensayos concluyeron principalmente que los tratamientos que probaron no fueron inferiores (77,5%). ¿Cuál es la preocupación?

Solo 7 ensayos (6,3%) se consideraron de bajo riesgo según la presencia de factores que pueden sesgar los resultados de forma grave y moderada.

Se identificaron los conjuntos habituales de problemas que suelen estar presentes en cualquier grupo de ensayos. Arriba de todo figuraban las debilidades propias de los ensayos de no inferioridad. El nivel al que se colocan los umbrales para determinar si el tratamiento es igual o superior, oscilaba mucho, escribieron los autores. Y a menudo no se justificaba la elección del margen, en el 38,7% de los ensayos, que es una proporción enorme. En el caso de los ensayos que contaban con un documento o protocolo en el que se explicaban los métodos con detalle (60% de ellos), "se encontraron discrepancias entre el umbral de no inferioridad mencionado en los protocolos y el mencionado en el manuscrito publicado en 1 de cada 8 ensayos". Desplazar los umbrales sin ofrecer una justificación sería alarmante, sin duda.

El siguiente fue el de Bishal Gyawali y sus colegas, que hicieron una revisión sistemática (30 de agosto de 2019) [5]. Su estudio no incluye tantos ensayos, pero aquí no tenemos que tomar en consideración si ha podido influir la selección sesgada de algunas revistas (como preferir estudios con resultados "positivos").

Gyawali et al. buscaron ensayos de no inferioridad con medicamentos contra el cáncer que utilizaran como medida de impacto la supervivencia general. Encontraron 128 ensayos de no inferioridad para el tratamiento del cáncer, de los cuales 74 fueron ensayos farmacológicos, y 23 de ellos cumplieron con sus criterios de inclusión. Eso significa que el 69% de estos ensayos de medicamentos contra el cáncer utilizaron medidas menos confiables, como la supervivencia libre de progresión, lo que impide que los pacientes y los médicos estén muy seguros de lo que podrían estar obteniendo.

La historia de los 23 ensayos de medicamentos contra el cáncer que estudiaron fue similar a la de los 111 ensayos cardiovasculares: nuevamente, el 78% de los ensayos concluyeron que no era inferior. La mayoría fueron financiados total o parcialmente por la industria. Los autores no discutieron la justificación del umbral escogido para determinar la no inferioridad, pero tenían criterios para justificar el uso del diseño de no inferioridad: el fármaco experimental era menos tóxico, más barato para los pacientes, más fácil de usar o podría mejorar calidad de vida.

Y el 39% de los ensayos no superaron ese umbral.

Lo que los autores informan sobre los umbrales de no inferioridad fue revelador. La variación fue amplia, incluso aquí, donde estamos hablando exactamente de la misma medida de resultado: 1,08 a 1,33 para el límite superior del intervalo de confianza (IC) de la razón de riesgo, lo que significa que se consideró aceptable que hubiera un aumento en el riesgo de muerte de entre un 8% y un 33% de (no inferior) en estos ensayos. Además, en múltiples casos, este límite superior se definió no para un IC del 95% sino para un IC del 90% o incluso del 80%.

Para la mayoría de los ensayos (70%), el nivel aceptado fue del 22%. (Reducir el nivel del intervalo de confianza facilita que resulten con significancia estadística).

Cuando el equipo de Gyawali reunió los datos de todos los ensayos en un meta-análisis con un intervalo de confianza del 95%, los medicamentos experimentales no empeoraron (ni mejoraron) la supervivencia. (Explico el meta-análisis aquí <https://blogs.plos.org/absolutely-maybe/2017/07/03/5-tips-for-understanding-data-in-meta-analyses/> )

Los ensayos de no inferioridad pueden ser atractivos por su alta probabilidad de éxito [5] ... Sin embargo, nuestros datos muestran que los comités de ética de investigación y los reguladores de medicamentos deben ser más activos en determinar si el diseño de no inferioridad es aceptable para la pregunta de investigación. Cuando los ensayos clínicos con diseño de no inferioridad se consideran importantes, los criterios para definir la no inferioridad deben definirse claramente, en base a una justificación ampliamente aceptada, y deben incorporar los comentarios de los pacientes.

La incorporación de las preferencias de los pacientes en el diseño de ensayos de no inferioridad fue el tema de un artículo de Sergio Acuña y sus colegas publicado en junio [6]. Es bueno constatarlo. En esta área, hay muchas suposiciones no probadas sobre lo que es importante para los pacientes, incluyendo las actitudes hacia los placebos.

Un argumento frecuente para utilizar diseños de no inferioridad es cuando un control con placebo no es aceptable. Pero esa razón, por sí sola, no es suficiente. Es posible que haya tratamientos activos razonables con los que se pueda comparar la efectividad. Simone Lanini y sus colegas [7], a principios de agosto, utilizaron datos simulados para argumentar que otra opción, los ensayos aleatorios adaptativos, tienen las ventajas de los ensayos de no inferioridad, pero siguen siendo un ensayo de superioridad. (Los ensayos adaptativos [8] están planeados para cambiar el diseño en función de los resultados que se obtienen a medida que avanza el ensayo).

Estos estudios recientes no son los primeros que intentan responder estas preguntas, y no todos han aportado resultados preocupantes: un estudio de 170 ensayos en 2010 [9], por ejemplo (cuestionado aquí [10]). Con el ritmo y la influencia de estos ensayos en aumento, espero que en el futuro se haga una buena revisión para poner esto en perspectiva. Si el número y la influencia de estos ensayos siguen creciendo, a pesar de que no

son lo suficientemente rigurosos, se convierten en un tema crítico que hay que abordar.

Murthy et al., en su artículo cautelosamente optimista de 2012 [2] expresaron preocupación por el temor de que se pudieran llegar a aprobar nuevos medicamentos basados en la no inferioridad respecto a otros medicamentos aprobados en ensayos de no inferioridad. Sería tranquilizador comprobar que todavía no estamos allí. Pero las personas también podrían confiar en evidencia profundamente inferior para otras decisiones. Probar que algo es mínimamente no inferior a otro, que posiblemente es sólo no inferior, bien podría ser un camino rápido y fácil: pero se aleja varios grados de cuando se demuestra que es superior a no hacer nada.

#### Referencias

1. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000;1(1):19–21. doi:10.1186/cvm-1-1-019
2. Murthy, V. L., Desai, N. R., Vora, A. and Bhatt, D. L. (2012), Increasing Proportion of Clinical Trials Using Noninferiority End Points. *Clin Cardiol*, 35: 522-523. doi:10.1002/clc.22040
3. NEW DRUG APPROVAL: FDA's Consideration of Evidence from Certain Clinical Trials. GAO-10-798: Published: Jul 30, 2010. Publicly Released: Aug 30, 2010. <https://www.gao.gov/products/GAO-10-798>
4. Bikdeli B et al. Noninferiority Designed Cardiovascular Trials in Highest-Impact Journals. *Circulation.* 2019;140:379–389
5. Gyawali B, Tessema FA, Jung EH, Kesselheim AS. Assessing the Justification, Funding, Success, and Survival Outcomes of Randomized Noninferiority Trials of Cancer Drugs: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Netw Open.* Published online August 30, 2019;2(8):e199570. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.9570
6. Acuna SA, Chesney TR, Baxter NN. Incorporating Patient Preferences in Noninferiority Trials. *JAMA.* Published online June 24, 2019;322(4):305–306. doi:10.1001/jama.2019.7059
7. Lanini S et al. Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*, August 23, 2019 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30284-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30284-1)
8. Pallmann P et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Medicine* 2018;16, Article number: 29 <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1017-7>
9. Darius Soonawala, Rutger A Middelburg, Matthias Egger, Jan P Vandenbroucke, Olaf M Dekkers, Efficacy of experimental treatments compared with standard treatments in non-inferiority trials: a meta-analysis of randomized controlled trials, *International Journal of Epidemiology*, Volume 39, Issue 6, December 2010, Pages 1567–1581, <https://doi.org/10.1093/ije/dyq136>
10. Alessandro Liberati, Roberto D'Amico, Commentary: The debate on non-inferiority trials: 'when meta-analysis alone is not helpful', *International Journal of Epidemiology*, Volume 39, Issue 6, December 2010, Pages 1582–1583, <https://doi.org/10.1093/ije/dyq197>

### Diseños de ensayos clínicos de no inferioridad para tratamientos contra la tuberculosis: para identificar las ventajas prácticas para los regímenes farmacológicos con efectividad aceptable (*Designing noninferiority tuberculosis treatment trials: Identifying practical advantages for drug regimens with acceptable effectiveness*)

Piero L. Olliaro, Michel Vaillant

*PLoS Med* 2019; 16(7): e1002850. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002850>  
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002850>

Traducido por Salud y Fármacos

#### Puntos importantes

- En los ensayos de tratamientos contra la tuberculosis se están utilizando diseños de no inferioridad para identificar regímenes que pueden tener ventajas prácticas sobre la terapia estándar actual (por ejemplo, por ser más cortos, más fáciles de cumplir) y, por lo tanto, ser más eficientes en entornos de la vida real, aun al aceptar que hasta cierto punto podrían ser menos efectivos.
- Este margen de aceptación se denomina margen de no inferioridad o delta. Lo estrecho o ancho que debe ser el margen y cómo esto se traduce en pérdidas aceptables y ganancias deseadas es debatible.
- Los ensayos de no inferioridad son ensayos en 'que hay que sopesar y escoger' para decidir si hay que reemplazar la intervención existente con una nueva. Hay que decidir cuánto se puede perder en términos de eficacia frente a lo que se espera ganar en términos de efectividad, tolerabilidad, posibilidad de implementar la intervención en otros lugares, y su asequibilidad.
- Este artículo discute los principios detrás de la identificación de un "margen significativo de no inferioridad", es decir, un

margen que es significativo desde el punto de vista estadístico, ético, clínico y de salud.

- Los enfoques pragmáticos para expresar los efectos del tratamiento utilizando el número necesario para tratar (NNT), el recíproco de la reducción del riesgo absoluto, con NNT para que un paciente se beneficie (NNTB) y NNT para que un paciente resulte perjudicado (NNTD) son útiles para comprender las implicaciones de la definición de resultados, y como estrategia para cuantificar las ganancias y pérdidas.
- La aplicación del diseño de no inferioridad a los ensayos pragmáticos (efectividad), además de los ensayos de eficacia / seguridad, ayudaría a cuantificar los elementos que hay que sopesar en la vida real.

#### Conclusiones

Aunque el diseño de no inferioridad se ha utilizado erróneamente para justificar medicamentos 'yo también', tiene un lugar cada vez más importante en la búsqueda de tratamientos para enfermedades como la tuberculosis, que requieren tratamientos largos y engorrosos para los pacientes y los sistemas de salud, y donde atributos como la adherencia, la facilidad de uso, y la tolerancia al tratamiento son fundamentales para su efectividad en la práctica clínica. Aunque el diseño de no inferioridad se

puede aplicar a los ensayos que prueban medicamentos para tratar la tuberculosis sensible y la resistente en comparación con el estándar de atención actual, esto no exime de la responsabilidad de encontrar regímenes más efectivos y fáciles de cumplir, especialmente para la tuberculosis resistente.

Este diseño responde a la necesidad de sopesar lo que creemos que podemos perder en términos de eficacia frente a lo que esperamos obtener en términos de seguridad, efectividad, facilidad de uso, costos, etc. Generalmente se aplica cuando, de forma realista, en las condiciones de un ensayo típico, no se puede obtener una ganancia neta en eficacia, aunque se puede aplicar una prueba de superioridad si se demuestra la no inferioridad. Sin embargo, se requiere más trabajo para establecer

las medidas de impacto para los ensayos de tratamientos contra la tuberculosis, que identifiquen regímenes que satisfagan mejor las necesidades de los pacientes, así como a los programas de TB y a los proveedores de salud del país. Además, el uso del diseño de no inferioridad en ensayos pragmáticos proporcionaría información útil.

El margen de no inferioridad es un elemento central en el diseño e interpretación del estudio. Identificar y sopesar los parámetros apropiados de ganancias y pérdidas es crucial para definir un margen "significativo" de no inferioridad.

**Se puede leer el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado.**

### **Inclusión de poblaciones clave en ensayos clínicos con nuevos tratamientos contra la tuberculosis: barreras actuales y recomendaciones para mujeres embarazadas y lactantes, niños y personas infectadas con VIH**

*(Inclusion of key populations in clinical trials of new antituberculosis treatments: Current barriers and recommendations for pregnant and lactating women, children, and HIV-infected persons)*

Gupta A et al.

*PLoS Med.* 2019; 16(8): e1002882

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695091/pdf/pmed.1002882.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos

#### **Resumen**

Las mujeres embarazadas, los niños <15 años y las personas infectadas por el VIH contribuyen aproximadamente al 20% de la carga mundial de tuberculosis (TB), y se estima que hay 216.000, 1.000.000 y 1.040.000 respectivamente casos cada año. Sin embargo, estas poblaciones están en gran parte excluidas de los ensayos clínicos de tuberculosis (TB), lo que resulta en tratamientos sub-óptimos y un acceso deficiente a las nuevas terapias.

Las consideraciones especiales que hay que tener en cuenta en estas poblaciones incluyen el espectro y la gravedad específica de la TB, una menor sensibilidad a las pruebas de diagnóstico de TB de uso frecuente, las posibles diferencias en la dosificación y las respuestas al tratamiento, las interacciones entre medicamentos y los desafíos a la obtención de datos de alta calidad a través de ensayos clínicos.

Para contrarrestar la exclusión automática de las mujeres embarazadas y lactantes que actualmente domina el panorama de los ensayos de TB, hay que sostener conversaciones tempranas entre los investigadores, las compañías farmacéuticas, los expertos en salud materno-infantil, los especialistas en ética y los organismos reguladores para abordar los riesgos, los beneficios y

las razones convincentes que justifican su inclusión. Un acercamiento práctico y valioso para ampliar la base de evidencia, que actualmente es limitada, consistiría en volver a tomar el consentimiento informado a las mujeres que se embarazan durante el ensayo y acepten continuar su participación en el ensayo.

La tuberculosis en niños tiende a ser menos grave, a menudo paucibacilar, y pueden responder mejor al tratamiento que los adultos. En consecuencia, se necesitan ensayos que pongan a prueba regímenes de tratamiento de TB más cortos y menos intensos; los estudios farmacocinéticos y de seguridad deben iniciarse antes e incluir grupos de edad en paralelo, en lugar de aplicarlos a niños cada vez más jóvenes. Hay que desarrollar mucho más rápidamente, formulaciones de medicamentos adecuados para niños.

Todas las personas infectadas por el VIH, incluidas aquellas en estado avanzado de la enfermedad, que probablemente sean la población objetivo de la terapia contra la TB, deben participar en ensayos de Fase IIb y/o Fase III, según corresponda, para maximizar el conocimiento del tratamiento, la toxicidad, las interacciones entre los fármacos y los resultados.



## Una evaluación de la comprensión del consentimiento informado por adultos que participaban en un ensayo en Sudáfrica al momento de proporcionar su consentimiento para participar en el ensayo clínico y una revisión de la literatura.

(An evaluation of informed consent comprehension by adult trial participants in South Africa at the time of providing consent for clinical trial participation and a review of the literature)

Burgess LJ et al.

Open Access Journal of Clinical Trials 2019; 11:19-35

[https://www.dovepress.com/an-evaluation-of-informed-consent-comprehension-by-adult-trial-participi-peer-reviewed-fulltext-article-](https://www.dovepress.com/an-evaluation-of-informed-consent-comprehension-by-adult-trial-participi-peer-reviewed-fulltext-article-OAJCT)

[OAJCT](https://www.dovepress.com/an-evaluation-of-informed-consent-comprehension-by-adult-trial-participi-peer-reviewed-fulltext-article-OAJCT)

Traducido por Salud y Fármacos

**Introducción:** el proceso de consentimiento informado es una parte fundamental de los ensayos clínicos y se basa en principios legales y éticos. El proceso puede verse seriamente comprometido si los participantes en el ensayo firman el documento de consentimiento informado sin comprender completamente su contenido. En países en desarrollo como Sudáfrica, esta preocupación es importante debido a la vulnerabilidad potencial de estos pacientes y al riesgo de ser explotados durante la investigación.

**Objetivo:** evaluar la comprensión de 11 componentes y conceptos importantes relacionados con la investigación clínica por parte de participantes adultos en un ensayo, implementado en un país en desarrollo, al momento de dar su consentimiento para la participación en el ensayo.

**Métodos:** En este estudio se incluyó a 46 pacientes adultos consecutivos que consintieron en inscribirse en ensayos clínicos de riesgo cardiovascular que se estaban realizando en TREAD Research en Western Cape, Sudáfrica. Después de dar su consentimiento informado, los participantes respondieron a un cuestionario cerrado (auto-informe) y mantuvieron una conversación (método abierto: narrativa descriptiva) para evaluar

su comprensión de diversos componentes y conceptos relacionados con la investigación clínica que figuraban en el documento inicial de consentimiento informado. La narrativa descriptiva fue registrada y luego transcrita y evaluada por dos asesores independientes.

**Resultados:** hubo una marcada diferencia en los resultados obtenidos a través de las dos metodologías para evaluar la comprensión por parte de los participantes de los diversos componentes del consentimiento informado. La comprensión de los participantes en el ensayo del documento de consentimiento informado fue deficiente excepto para los conceptos de participación voluntaria y derecho a retirarse del estudio. Los conceptos peor entendidos fueron: aleatorización, riesgos, placebo y cegamiento. Se obtuvieron niveles más altos de comprensión en los auto-informes que en las descripciones narrativas.

**Conclusión:** La comprensión de los participantes en este centro de investigación fue deficiente. Hay que modificar el proceso de obtención del consentimiento informado para mejorar su comprensión por parte de los participantes.

## Opinión pública sobre la excepción de consentimiento informado en los ensayos clínicos de emergencia: una revisión sistemática de las consultas a la comunidad (Public Approval of Exception From Informed Consent in Emergency Clinical Trials. A Systematic Review of Community Consultation Surveys)

Feldman WB et al.

JAMA Netw Open. 2019;2(7):e197591. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.7591

Traducido por Salud y Fármacos

**Pregunta.** ¿Qué opina el público de la investigación que se realiza en situaciones de emergencia sin obtener el consentimiento informado (EFIC)?

**Hallazgos.** En esta revisión sistemática de los resultados de encuestas relacionadas con 27 ensayos clínicos realizados en servicios de emergencia se incluyeron las respuestas de 42.448 individuos que los organizadores del ensayo EFIC entregaron a la FDA. Las actitudes del público respecto a la EFIC fueron variadas: el 58,4 % aprobó en principio los EFIC, el 68,6 % aprobó la inscripción de miembros de la familia, el 73,0 % aprobó su propia inscripción, y el 86,5 % aprobó la inclusión en la comunidad. Entre los grupos de encuestados con proporciones más altas de afroamericanos y hombres hubo tasas más bajas de aprobación de la EFIC, y estos grupos no estaban suficientemente representados en las encuestas sobre su inscripción en los ensayos EFIC.

**Significado.** La FDA debe tratar de lograr un mayor consenso público en torno al uso apropiado de EFIC.

### Resumen

**Importancia.** La FDA, en 1996, generó la posibilidad de eximir a los investigadores de obtener el consentimiento informado (EFIC) para permitir la inscripción de pacientes en ensayos clínicos en situaciones urgentes donde no hay tiempo o posibilidad de obtener el consentimiento informado del paciente. Para proteger la autonomía individual y preservar la confianza del público, la FDA exige que los investigadores del ensayo EFIC consulten con los miembros de la comunidad antes de que se pueda iniciar el ensayo.

**Objetivos.** Analizar los datos de las encuestas realizadas como parte de la consulta a la comunidad antes de realizar ensayos EFIC y evaluar los niveles de aprobación pública.



**Fuentes de datos.** Todos los ensayos a los que se les haya otorgado un EFIC deben presentar documentos a la FDA que demuestren que han cumplido con las regulaciones EFIC, y estos documentos están a disposición del público. Se revisaron los documentos presentados entre el 1 de noviembre de 1996 y el 23 de octubre de 2017.

**Selección de estudios.** Se incluyeron los ensayos que tenían resultados de las encuestas a la comunidad.

**Extracción de datos y síntesis.** Los datos se extrajeron entre enero de 2018 y junio de 2018, y se analizaron entre junio de 2018 y agosto de 2018. La calidad y la validez de los datos se evaluaron de acuerdo con los elementos incluidos en PRISMA para la presentación de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se utilizó una meta-regresión de efectos aleatorios para evaluar la asociación entre las características demográficas con la aprobación EFIC.

**Principales resultados y medidas.** El resultado primario del estudio fue la aprobación EFIC

**Resultados.** La FDA tenía 15.958 páginas de material con datos de encuestas a 42.448 individuos en referencia a 27 ensayos. La aprobación pública de EFIC varió según el tipo de pregunta, hubo más personas dispuestas a aprobar el inicio de ensayos

EFIC en su comunidad (86,5%) que a inscribirse personalmente (73,0%), aceptar la inscripción de un miembro de la familia (68,6%) o el principio de inscripción sin consentimiento (58,4%) ( $P < ,001$  para todas las comparaciones). En EE UU, los afroamericanos constituyeron el 29,3% de los inscritos en ensayos EFIC que informaron datos sobre raza (5.064 de 17.302), pero sólo el 16,7% de los encuestados como parte de la consulta comunitaria. En EE UU y Canadá, los hombres constituyeron el 42,9% de la población encuestada, pero el 65,6% de los que finalmente se inscribieron en ensayos EFIC (29.961 de 45.694). Los grupos encuestados con proporciones más altas de afroamericanos y varones tuvieron tasas más bajas de aprobación EFIC.

**Conclusiones y relevancia.** La aprobación pública de los ensayos EFIC varió según el tipo de pregunta y según la raza y el sexo de los encuestados. Las características demográficas de los encuestados no coincidían con las características demográficas de los inscritos en ensayos EFIC. La FDA podría fortalecer la consulta comunitaria estandarizando los instrumentos y los informes de la encuesta, lo que requeriría una inclusión más amplia de encuestados afroamericanos y hombres, aclarar la función de las encuestas en el desarrollo y modificación de los protocolos de los ensayos, y construir un mayor consenso público sobre el uso aceptable de EFIC.

#### **Nuevas pautas para informar los resultados estadísticos en la NEJM** (*New guidelines for statistical reporting in the Journal*)

David Harrington, Ralph B. D'Agostino, Constantine Gatsonis, Joseph W. Hogan, David J. Hunter et al.

*N Engl J Med* 2019; 381:285-286 [july 18, 2019](https://doi.org/10.1056/NEJMe1906559)

DOI: 10.1056/NEJMe1906559

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1906559?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1906559?query=featured_home)

Traducido por Salud y Fármacos

Algunos lectores de la New England Journal of Medicine pueden haber notado que durante el último año fuimos más parsimoniosos al informar los valores de P en nuestros artículos de investigación. Por ejemplo, en noviembre de 2018, publicamos dos informes del ensayo de Vitamina D y Omega-3 (VITAL) [1,2], un ensayo aleatorizado factorial dos por dos, controlado con placebo, para evaluar si la vitamina D o los ácidos grasos n-3 (también conocidos como omega-3) previenen enfermedades cardiovasculares o cáncer. Para la parte n – 3 del ensayo, Manson et al. informaron dos resultados primarios pre-especificados y 22 resultados pre-especificados y otros resultados secundarios, lo que no es infrecuente en estudios aleatorios u observacionales grandes y costosos. Los ácidos grasos n-3 no redujeron significativamente la tasa de resultado cardiovascular primario ni de los tratamientos contra el cáncer. Si se informaran como hallazgos independientes, los valores P para dos de los resultados secundarios habrían sido inferiores a 0,05; sin embargo, el artículo informó sólo las razones de riesgo y los intervalos de confianza del impacto de la intervención en esos resultados secundarios, según las pautas recientemente implementadas por la revista que limitan el uso de valores de P para las comparaciones secundarias y de otro tipo.

Ahora hemos aclarado, expandido y refinado nuestras guías estadísticas para los autores, se pueden leer en una nueva pestaña, y cubren tanto los ensayos clínicos como los estudios observacionales. Las nuevas pautas discuten muchos aspectos de

la presentación de informes de estudios en la revista, incluyendo el requisito de reemplazar los valores de la P con estimaciones del efecto o asociación e intervalos de confianza del 95% cuando ni el protocolo ni el plan de análisis estadístico han especificado los métodos utilizados para ajustar la multiplicidad. Los editores de revistas y consultores estadísticos están cada vez más preocupados por el uso excesivo y la interpretación errónea de las pruebas de significancia y los valores P en la literatura médica. Al igual que tienen puntos fuertes, los valores de P están sujetos a debilidades inherentes, tal como se resume en publicaciones recientes de la Asociación Americana de Estadística (*American Statistical Association*) [3,4].

Los valores P indican cuán incompatibles pueden ser los datos observados con una hipótesis nula; la “ $P < 0,05$ ” implica que un efecto de tratamiento o asociación de exposición mayor al observado ocurriría menos del 5% de las veces, si la hipótesis nula es que no hay ningún efecto o asociación y suponiendo que no haya factores de confusión. La probabilidad de concluir que la hipótesis nula es falsa cuando de hecho es cierta (error tipo I en términos estadísticos) es inferior al 5%. Cuando se informan valores de P para múltiples resultados sin ajustar por multiplicidad, la probabilidad de declarar una diferencia de tratamiento cuando no existe ninguna puede ser muy superior al 5%. Cuando se realizan 10 pruebas, la probabilidad de que al menos una de las 10 tenga un valor de  $P < 0,05$  puede ser tan alta como 40% cuando la hipótesis nula de que no hay diferencia es

cierta. Incluso cuando no hay que ajustar por multiplicidad, los valores de P no representan la probabilidad de que la hipótesis nula sea falsa:  $P < 0,05$  no implica que la probabilidad de la hipótesis nula sea inferior al 5%. Debido a que los valores de P no proporcionan información sobre la variabilidad de una asociación estimada (su error estándar), los valores P no significativos no distinguen entre las diferencias de grupo que son insignificantes y las diferencias de grupo que no son informativas debido a los grandes errores estándar. Los valores P no aportan información sobre el tamaño de un efecto o una asociación.

El uso de valores de P para resumir la evidencia en un estudio requiere, por un lado, umbrales que tengan una fuerte justificación teórica y empírica y, por otro lado, que se preste atención adecuada al error que puede resultar de la interpretación acrítica de inferencias múltiples [5]. Esta inflación debido a comparaciones múltiples también puede ocurrir cuando los investigadores han realizado comparaciones, pero no se describen en el manuscrito. Hay una gran variedad de métodos disponibles para ajustar las comparaciones múltiples y se pueden usar para controlar la probabilidad de error tipo I en un análisis cuando se especifica en el diseño de un estudio [6,7]. Finalmente, la noción de que un tratamiento es efectivo para un resultado particular si la  $P < 0,05$ , e ineficaz si no se alcanza ese umbral es una visión reduccionista de la medicina que no siempre refleja la realidad.

A pesar de las dificultades que esto plantea, los valores de P siguen teniendo un papel importante en la investigación médica, y no creemos que los valores P y las pruebas de significancia deban eliminarse por completo. Un estudio aleatorio u observacional bien diseñado tendrá una hipótesis primaria y un método de análisis pre-especificado, y el nivel de significancia de ese análisis es un indicador confiable de la medida en que los datos observados contradicen una hipótesis nula de no asociación entre una intervención o una exposición y una respuesta. Los médicos y las agencias reguladoras deben tomar decisiones sobre qué tratamiento usar o permitir que se comercialicen, y los valores P interpretados utilizando umbrales calculados de manera confiable y sujetos a ajustes apropiados juegan un papel en esas decisiones.

Las políticas revisadas de la revista sobre los valores de P se basan en tres premisas: es importante adherirse a un plan de análisis pre-especificado, si existe; el uso de umbrales estadísticos para reclamar un efecto o asociación debe limitarse a los análisis para los cuales el plan de análisis describió un método para controlar el error tipo I; y la evidencia sobre los

beneficios y daños de un tratamiento o exposición debería incluir tanto las estimaciones como sus márgenes de error.

Reconocemos que nuestras nuevas pautas pueden presentar desafíos para su uso e interpretación, especialmente para los autores y lectores que están acostumbrados a pensar en los valores P o en los intervalos de confianza como indicador de una conclusión o afirmación. También entendemos que los resultados informados en un manuscrito enviado hoy a la revista pueden corresponder a un ensayo diseñado hace una década. Estamos dispuestos a trabajar con los autores para informar adecuadamente los resultados.

Finalmente, las pautas actuales se limitan a los estudios con un diseño y análisis de frecuencia tradicional, ya que coincide con la gran mayoría de los manuscritos enviados a la revista. No queremos decir que estos sean los únicos diseños y análisis aceptables. La revista ha publicado muchos estudios con diseños y análisis bayesianos [8-10] y espera ver más ensayos de este tipo en el futuro. Cuando sea apropiado, nuestras pautas se ampliarán para incluir las mejores prácticas para informar los ensayos con diseños bayesianos y otros.

#### References

1. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44. Free Full Text
2. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32. Free Full Text
3. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat* 2016;70:129-133.
4. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a world beyond "p<0.05." *Am Stat* 2019;73:Suppl 1:1-19.
5. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Reproducibility and replicability in science. Washington, DC: National Academies Press, 2019.
6. Dmitrienko A, Bretz F, Westfall PH, et al. Multiple testing methodology. In: Dmitrienko A, Tamhane AC, Bretz F, eds. Multiple testing problems in pharmaceutical statistics. New York: Chapman and Hall/CRC Press, 2009:35-98.
7. Dmitrienko A, D'Agostino RB Sr. Multiplicity considerations in clinical trials. *N Engl J Med* 2018;378:2115-2122.
8. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:23-34. Free Full Text
9. Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:11-22. Free Full Text
10. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-1715.

#### Los comités de ética de investigación en América Latina: ¿Para qué sirven?

Ugalde A, Homedes N

*Revista Colombiana de Bioética* 2019; 14 (1)

<https://doi.org/10.18270/rcb.v14i1.2540>

<https://revistas.unbosque.edu.co/index.php/RCE/article/view/2540/2063>

#### Resumen

La implementación de los ensayos clínicos a América Latina comenzó a mediados de la década de 1940 bajo el patrocinio de universidades y de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América. La cantidad de estudios fue

relativamente baja y permaneció estancada hasta fines de la década de 1990, cuando la industria farmacéutica comenzó a externalizar los ensayos clínicos a la región. La historia y la experiencia de los comités de ética de investigación de América Latina es bastante corta, pero durante estos 25 años hemos visto

muchos cambios en las regulaciones que determinan su organización, sus responsabilidades y desempeño. En este artículo, examinamos algunos de los problemas que enfrentan los comités de ética de América Latina, sus necesidades, su desempeño y su futuro, teniendo en cuenta el rápido aumento de la complejidad de los protocolos y las tecnologías de la salud. Después de analizar el trabajo de los comités de ética de

investigación y las dificultades que enfrentan para cumplir con sus responsabilidades, discutimos algunas iniciativas para mejorar su desempeño. Creemos que ya es hora de rediseñar las responsabilidades de los comités

**Se puede leer el artículo entero en el enlace que aparece en el encabezado**

### Los comités de ética en investigación y la protección de los sujetos que participan en ensayos clínicos

Homedes N, Ugalde A

*Revista Colombiana de Bioética* 2019; 14 (1)

<https://doi.org/10.18270/rcb.v14i1.2430>

<https://revistas.unbosque.edu.co/index.php/RCB/article/view/2430/2062>

**Introducción.** La responsabilidad por proteger a los seres humanos que participan en investigación recae sobre los Comités de Ética de Investigación. La industria y los investigadores consideran que los CEIs retrasan innecesariamente el inicio de la investigación y los bioeticistas dicen que no tienen los recursos para realizar sus funciones. El objetivo del estudio es identificar las carencias y problemas que afectan el desempeño de los CEIs que aprueban protocolos de ensayos clínicos financiados por la industria y las soluciones propuestas.

**Métodos.** Revisión de la literatura que describe las características de los CEIs ubicados en países de altos ingresos, y que revisan ensayos clínicos financiados por la industria, su desempeño y las sugerencias de fortalecimiento.

**Resultados.** Los problemas que afectan el funcionamiento de los CEIs se conocen desde finales del siglo pasado, tanto entidades

reguladoras como investigadores han propuesto formas de fortalecerlos, pero solo unas pocas se han intentado y ninguna se ha institucionalizado. Llama la atención que todavía no haya estándares de formación mínima para los miembros de los CEIs, ni se les haya dotado de recursos para monitorear adecuadamente la implementación de los ensayos.

**Conclusiones.** La necesidad de profesionalizar los CEIs beneficia a la industria, pues al hacer el monitoreo de los ensayos clínicos y hablar con los sujetos, pueden detectar comportamientos que afectan la calidad de la información recabada y la seguridad de los voluntarios.

**Se puede leer el artículo entero en el enlace que aparece en el encabezado**

### Cómo un detective de datos divulgó datos sospechosos de ensayos clínicos

*(How a data detective exposed suspicious medical trials)*

David Adam

*Nature* **571**, 462-464 (2019) doi: 10.1038/d41586-019-02241-z

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-02241-z>

Traducido por Salud y Fármacos

John Carlisle se levanta habitualmente a las 4,30 a.m. para dejar salir a Wizard, la mascota de la familia. Luego, incapaz de dormir, toma su computadora portátil y comienza a transcribir datos de artículos sobre ensayos clínicos que se hayan publicado. Antes de que suene el despertador de su esposa 90 minutos después, por lo general se las ha arreglado para llenar una hoja de cálculo con las edades, pesos y alturas de cientos de personas, algunas de las cuales, sospecha, nunca existieron.

De día, Carlisle es anestesista y trabaja para el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra en la ciudad costera de Torquay. Pero en su tiempo libre, busca entre la información científica datos sospechosos en la investigación clínica. Durante la última década, su investigación incluyó ensayos que investigaban una amplia gama de problemas de salud, desde los beneficios de dietas específicas hasta pautas para el tratamiento hospitalario. Ha llevado a que cientos de documentos sean retractados y corregidos, tanto por mala conducta como por errores. Y ha ayudado a poner fin a las carreras de algunos falsificadores a gran escala: de los seis científicos en todo el mundo con la mayor

cantidad de retracciones, tres fueron identificados utilizando variantes de análisis de datos de Carlisle.

"Se ha demostrado que su técnica es increíblemente útil", dice Paul Myles, director de anestesia y medicina perioperatoria en el hospital Alfred en Melbourne, Australia, que ha trabajado con Carlisle en el análisis de documentos de investigación que contienen estadísticas poco fiables. "La ha usado para demostrar algunos ejemplos importantes de fraude".

Hay científicos que cuestionan el acercamiento estadístico de Carlisle. Sus críticos sostienen que ha cuestionado estudios que no incluyen falsificaciones obvias, lo que ha generado sospechas injustificadas.

Pero Carlisle cree que está ayudando a proteger a los pacientes, por lo que pasa su tiempo libre estudiando detenidamente los estudios de otros. "Lo hago porque mi curiosidad me motiva a hacerlo", dice, no por un afán abrumador de descubrir malas conductas: "Es importante no convertirse en un cruzado contra la mala conducta".

Junto con el trabajo de otros investigadores que revisan obstinadamente documentos académicos, sus esfuerzos sugieren que los guardianes de la ciencia, las revistas y las instituciones, podrían estar haciendo mucho más para detectar errores. En los ensayos céntricos clínicos, que son en los que Carlisle se enfoca, puede ser una cuestión de vida o muerte.

### **Anestesiistas que se portan mal**

Torquay, se parece a otras muchas ciudades tradicionales de provincia en Inglaterra. Carlisle ha vivido en el área durante 18 años y trabaja en el hospital general de la ciudad. En un quirófano vacío, después de que una operación, explica cómo comenzó a buscar datos falsos en la investigación médica.

Hace más de diez años, Carlisle y otros anestesiólogos comenzaron a hablar sobre los resultados publicados por un investigador japonés, Yoshitaka Fujii. En una serie de ensayos controlados aleatorios (ECA), Fujii, que luego trabajó en la Universidad de Toho en Tokio, afirmó haber examinado el impacto de varios medicamentos en la prevención de vómitos y náuseas en pacientes posquirúrgicos. Pero los datos parecían demasiado limpios para ser verdad. Carlisle, uno de los muchos interesados, decidió verificar las cifras, utilizando pruebas estadísticas para detectar patrones poco probables en los datos. Mostró en 2012 que, en muchos casos, la probabilidad de que los patrones surgieran por casualidad era "infinitamente pequeña" [1]. Impulsados en parte por este análisis, los editores de revistas pidieron a las universidades donde Fujii estaba y había trabajado que investigaran; Fujii fue despedido de la Universidad de Toho en 2012 y 183 de sus artículos fueron retractados, un récord histórico. Cuatro años después, Carlisle fue coautor de un análisis de los resultados de otro anestesiólogo japonés, Yuhji Saitoh, que había sido un coautor frecuente de Fujii, y demostró que sus datos también eran extremadamente sospechosos [2]. Saitoh tiene en este momento 53 artículos retractados.

Otros investigadores, que utilizaron variantes de su enfoque, no tardaron en citar el trabajo de Carlisle en sus propios análisis. En 2016, investigadores de Nueva Zelanda y Reino Unido, por ejemplo, informaron problemas en los documentos de Yoshihiro Sato, un investigador de huesos de un hospital al sur de Japón [3]. Eso finalmente condujo a 27 retracciones, y en total se han retirados 66 documentos escritos por Sato.

La revista *Anaesthesia* ya había tenido varios escándalos de fraude antes de los casos de Fujii y Saitoh, incluido el del anestesiista alemán Joachim Boldt, a quien le han retirado más de 90 artículos. Pero Carlisle comenzó a preguntarse si estos problemas solo se daban en anestesia. Así que eligió ocho revistas destacadas y, trabajando en sus momentos libres, revisó miles de ensayos clínicos aleatorios que se habían publicado.

En 2017, publicó un análisis en la revista *Anesthesia* afirmando que había encontrado datos sospechosos en 90 de más de 5.000 ensayos publicados durante 16 años [4]. Desde entonces, al menos diez de estos documentos han sido retirados y seis corregidos, incluido un estudio de alta notoriedad publicado en *The New England Journal of Medicine (NEJM)* sobre los beneficios para la salud de la dieta mediterránea. En ese caso, sin embargo, no hubo ninguna sugerencia de fraude: los autores habían cometido un error en la forma de aleatorizar a los

participantes. Cuando los autores eliminaron los datos erróneos, el artículo se volvió a publicar con conclusiones similares [5].

Carlisle sigue adelante. Este año, advirtió sobre docenas de estudios de anestesia realizados por un cirujano italiano, Mario Schietroma, de la Universidad de L'Aquila, en el centro de Italia, diciendo que no eran una base confiable para la práctica clínica [6]. Myles, que trabajó en el informe con Carlisle, había dado la alarma el año pasado, tras detectar similitudes sospechosas en los datos sin procesar para el control y los grupos de pacientes en cinco artículos de Schietroma.

Los desafíos a las afirmaciones de Schietroma han tenido un impacto en los hospitales de todo el mundo. La OMS citó el trabajo de Schietroma cuando, en 2016, recomendó que los anestesiistas debieran aumentar rutinariamente los niveles de oxígeno que entregan a los pacientes durante y después de la cirugía, para ayudar a reducir la infección. Esa fue una decisión controvertida: los anestesiistas saben que, en algunos procedimientos, el exceso de oxígeno se puede asociar con un mayor riesgo de complicaciones, y las recomendaciones habrían significado que los hospitales de los países más pobres gasten más de sus presupuestos en costoso oxígeno embotellado, dice Myles.

Los cinco documentos identificados por Myles fueron retractados rápidamente, y la OMS revisó su recomendación de "fuerte" a "condicional", lo que significa que los médicos tienen más libertad para tomar decisiones distintas para pacientes diferentes. Schietroma dice que sus cálculos fueron evaluados por un estadístico independiente y superaron la revisión por pares, y que seleccionó a propósito grupos similares de pacientes, por lo que no es sorprendente que los datos sean parecidos. También dice que perdió datos sin procesar y documentos relacionados con los ensayos cuando en 2009 hubo un terremoto en L'Aquila. Un portavoz de la universidad dice que ha dejado las consultas a "grupos competentes de investigación", pero no identificó cuáles eran esos grupos o si había alguna investigación en curso.

### **Detectar datos que no son naturales**

Según explica Carlisle su metodología no es innovadora: es simplemente que los datos de la vida real siguen patrones naturales que los datos artificiales tienen dificultades para replicar. Estos fenómenos ya se identificaron en la década de 1880; Frank Benford, un ingeniero eléctrico y físico estadounidense lo popularizó en 1938; y desde entonces muchos estadísticos los han utilizado para verificar análisis. Los politólogos, por ejemplo, han utilizado durante mucho tiempo un enfoque similar para analizar los datos de las encuestas, una técnica que llaman el método de Stouffer porque fue el sociólogo Samuel Stouffer quien lo popularizó en la década de 1950.

En el caso de los ECA, Carlisle analiza los datos basales que describen las características de los sujetos de experimentación, generalmente el grupo de control y el grupo de la intervención. Estos incluyen altura, peso y características fisiológicas relevantes, generalmente descritas en la primera tabla de un artículo.

En un ECA genuino, los sujetos se asignan aleatoriamente al control o a (uno o más) grupos de intervención. Consecuentemente, la media y la desviación estándar para cada

característica deberían ser aproximadamente iguales, pero no demasiado idénticas. Eso sería demasiado perfecto y levantaría sospechas.

Carlisle primero construye un valor P para cada emparejamiento: una medición estadística de la probabilidad de que los datos basales sean verdaderos cuando se supone que los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a cada grupo. Luego agrupa todos estos valores de la P para tener una idea de cuán aleatorias son en general las medidas. Un valor de P combinado demasiado alto sugiere que los datos están sospechosamente bien equilibrados; y demasiado bajo podría indicar que los pacientes han sido aleatorizados incorrectamente.

El método no es infalible. Las verificaciones estadísticas exigen que las variables en la tabla sean verdaderamente independientes, pero en realidad, a menudo no lo son (por ejemplo, la altura y el peso están vinculados). En la práctica, esto significa que algunos documentos marcados como incorrectos en realidad no lo son, y por esa razón, algunos estadísticos han criticado el trabajo de Carlisle.

Pero Carlisle dice que aplicar su método es un buen primer paso, que puede identificar estudios que podrían merecer un análisis más cuidadoso, por ejemplo, solicitar los datos individuales de los pacientes incluidos en el estudio.

“Puede ser como sacar una bandera roja. O una bandera ámbar, o cinco o diez banderas rojas para indicar que es muy poco probable que sean datos reales”, dice Myles.

### Errores versus malhechores

Carlisle dice que tiene cuidado en no atribuir causalidad a los posibles problemas que identifica. Sin embargo, en 2017, cuando el análisis de Carlisle de 5.000 ensayos apareció en la revista *Anaesthesia*, de la cual es editor, una editorial acompañante de los anestesistas John Loadsman y Tim McCulloch de la Universidad de Sydney en Australia adoptó una línea más provocativa [7].

Hablaba de "autores deshonestos" y "delincuentes" y sugirió que "más autores de ECAs ya publicados recibirían eventualmente un toque de atención". También decía: "Se podría argumentar que todas las revistas del mundo ahora deben aplicar el método de Carlisle a todos los ECAs que hayan publicado".

Esto provocó una fuerte respuesta de los editores de una revista, *Anesthesiology*, que había publicado 12 de los artículos que Carlisle destacó como problemáticos. "El artículo de Carlisle es éticamente cuestionable y perjudica a los autores de los artículos publicados que allí 'se discuten'", escribió el editor de la revista, Evan Kharasch, un anesthesiólogo de la Universidad de Duke [8]. Su editorial, coescrita con el anesthesiólogo Timothy Houle del Hospital General de Massachusetts de Boston, consultor estadístico de *Anesthesiology*, destacó problemas como el hecho de que el método puede identificar falsos positivos. "Un método válido para detectar la fabricación y la falsificación de datos sería bienvenido (similar al software de control de plagio). El método Carlisle no es tal", escribieron en una carta a *Anaesthesia* [9].

En mayo, *Anesthesiology* corrigió uno de los documentos que Carlisle había destacado, señalando que había informado valores

de P "sistemáticamente incorrectos" en dos tablas, y que los autores habían perdido los datos originales y no podían volver a calcular los valores. Kharasch, sin embargo, dice que mantiene su punto de vista sobre la editorial. Carlisle dice que la editorial de Loadsman y McCulloch fue "razonable" y que las críticas a su trabajo no socavan su valor. "Me siento cómodo pensando que el esfuerzo vale la pena, mientras que otros pueden que no lo estén", dice.

### Los verificadores de datos

El método de Carlisle para verificar los datos publicados no es el único método que ha aparecido en los últimos años.

Michèle Nuijten, de la Universidad de Tilburg en Holanda, especialista de métodos analíticos, ha desarrollado el *statcheck*, un "corrector ortográfico para las estadísticas" que escanea estadísticas de artículos y verifica su consistencia interna. El *statcheck* verifica, por ejemplo, que los datos reportados en la sección de resultados concuerden con los valores P calculados. Se ha utilizado para detectar errores, generalmente tipográficos, en artículos de revistas que se han publicado hace décadas.

Nick Brown, estudiante graduado de psicología de la Universidad de Groningen, también en Holanda, y James Heathers, que estudia métodos científicos de la Universidad Northeastern en Boston, Massachusetts, han utilizado un programa llamado GRIM para verificar los cálculos estadísticos de la media, como otra forma de identificar datos sospechosos.

Ninguna de estas técnicas funcionaría para analizar los documentos que describen ECAs, como los que Carlisle ha evaluado. *Statcheck* se ejecuta en el estricto formato de presentación de datos utilizado por la Asociación Americana de Psicología. GRIM funciona solo cuando los datos son enteros, como los números discretos generados en los cuestionarios de psicología, cuando un valor se puntúa de 1 a 5.

Hay un interés creciente en este tipo de controles, dice John Ioannidis de la Universidad de Stanford, especialista en métodos científicos que aboga por utilizar mejor las estadísticas para mejorar la reproducción de estudios científicos. Ioannidis explica: "Son herramientas maravillosas y muy ingeniosas". Pero advierte del peligro de sacar conclusiones precipitadas sobre las causas de los problemas encontrados. "Hablar de fraude es muy diferente de hablar de error tipográfico", dice.

Brown, Nuijten y Carlisle están de acuerdo en que sus herramientas solo pueden identificar problemas que hay que investigar. "Realmente no quiero asociar *statcheck* con fraude", dice Nuijten. El verdadero valor de estas herramientas dice Ioannidis, será examinar los documentos, antes de que se publiquen, para ver si hay datos problemáticos, y así evitar fraudes y la divulgación de errores científicos.

Carlisle dice que un número cada vez mayor de editores de revistas lo han contactado para usar su técnica de esta manera. Actualmente, la mayor parte de este esfuerzo es ad hoc, es decir no es oficial, y solo se utiliza cuando los editores sospechan algo.

Al menos dos revistas han llevado las cosas más lejos y ahora utilizan las comprobaciones estadísticas como parte del proceso de publicación de todos los artículos. La revista del propio



Carlisle, Anesthesia, lo usa de manera rutinaria, al igual que los editores del New England Journal of Medicine. "Estamos tratando de prevenir un evento negativo raro, pero potencialmente impactante", dice un portavoz del NEJM. "Vale la pena invertir el tiempo extra y los gastos".

Carlisle dice que está muy impresionado de que una revista de la categoría del NEJM esté haciendo estos controles, que él sabe de primera mano que son laboriosos, requieren mucho tiempo y no son universalmente populares. Según Carlisle, se necesitaría automatización para verificar, aunque solo fuera una fracción de los aproximadamente dos millones de artículos de medicina que se publican anualmente en el mundo. Y piensa que es posible hacerlo. Statcheck funciona de esta manera, y según Nuijten varias revistas de psicología lo utilizan de forma rutinaria para evaluar los artículos que se reciben. Y las técnicas de análisis de los manuscritos han permitido a los investigadores evaluar, por ejemplo, los valores P en miles de documentos como una forma de investigar el pirateo de P, algo que ocurre cuando se modifican los datos para producir valores de P significativos.

Un problema, dicen varios especialistas de estadística es que los financiadores, las revistas y muchos en la comunidad científica otorgan una prioridad relativamente baja a dichos controles. "Este tipo de trabajo no es muy gratificante", dice Nuijten. "Estás tratando de encontrar fallas en el trabajo de otras personas, y eso no es algo que te haga muy popular".

Incluso encontrar que un estudio es fraudulento no siempre soluciona el problema. En 2012, investigadores de Corea del Sur presentaron a Anesthesia&Analgesia un informe de un ensayo que analizaba cómo el tono muscular facial podría indicar el mejor momento para insertar tubos de respiración en la garganta. Cuando se le preguntó, extraoficialmente, que lo revisara, Carlisle encontró discrepancias entre los datos del paciente y el resumen, y el artículo fue rechazado.

Sorprendentemente, después se envió a la revista que edita Carlisle (Anesthesia) con datos diferentes de pacientes, pero Carlisle reconoció el documento. Fue rechazado nuevamente, y los editores en ambas revistas contactaron a los autores y a sus instituciones para expresar sus preocupaciones. Para asombro de Carlisle, unos meses más tarde, el artículo, sin cambios desde la última versión, se publicó en el European Journal of Anaesthesiology. Después de que Carlisle compartió la dudosa historia del artículo con el editor de la revista, se retiró en 2017 debido a "irregularidades en sus datos, incluida la falsificación de los resultados" [10].

Después de ver tantos casos de fraude, junto con errores tipográficos y equivocaciones, Carlisle ha desarrollado su propia teoría de lo que impulsa a algunos investigadores a inventar sus datos. "Creen que una arbitrariedad casual se interpuso en esa ocasión en el camino de la verdad, que es cómo ellos saben que el Universo realmente funciona", dice. "Entonces cambian el resultado a lo que creen que debería haber sido".

Como Carlisle ha demostrado, se necesita un verificador de datos para detectar el engaño.

#### References

1. Carlisle, J. B. *Anaesthesia* 67, 521–537 (2012).
2. Carlisle, J. B. & Loadsman, J. A. *Anaesthesia* 72, 17–27 (2017).
3. Bolland, M. J., Avenell, A., Gamble, G. D. & Grey, A. *Neurology* 87, 2391–2402 (2016).
4. Carlisle, J. B. *Anaesthesia* 72, 944–952 (2017).
5. Estruch, R. et al. *N. Engl. J. Med.* 378, e34 (2018).
6. Myles, P. S., Carlisle, J. B. & Scarr, B. *Anaesthesia* 74, 573–584 (2019).
7. Loadsman, J. A. & McCulloch, T. J. *Anaesthesia* 72, 931–935 (2017).
8. Kharasch, E. D. & Houle, T. T. *Anesthesiology* 127, 733–737 (2017).
9. Kharasch, E. D. & Houle, T. T. *Anaesthesia* 73, 125–126 (2018).
10. *Eur. J. Anaesthesiol.* 34, 249 (2017).

## Globalización y Ensayos Clínicos

### Regulador de medicamentos mejorará la gestión de ensayos clínicos para 2023 (*Drug regulator to enhance clinical trial management by 2023*)

Lee Hye-Seon

*Korea Biomedical Review*, 8 de agosto de 2019

<http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=6250>

Traducido por Salud y Fármacos

El Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos anunció el jueves un "Plan integral de cinco años para la promoción de ensayos clínicos" (*Comprehensive Five-year Plan for the Advancement of Clinical Trials*), destinado a mejorar los ensayos clínicos locales para 2023.

El plan integral, compuesto por tres estrategias clave y 21 tareas detalladas, es ampliar las oportunidades de tratamiento para enfermedades raras e intratables, proteger los derechos de los participantes en ensayos clínicos y mejorar la capacidad para desarrollar medicamentos nuevos.

Las tres estrategias consisten en establecer un sistema de gestión de seguridad de ensayos clínicos, fortalecer su competitividad internacional y ampliar las oportunidades de tratamiento y el sistema de comunicación con los pacientes.

### Fortalecimiento del control de seguridad en ensayos clínicos

Para establecer un mejor sistema de gestión de la seguridad de los ensayos clínicos, el ministerio planea ordenar a los fabricantes de medicamentos que informen regularmente los datos de seguridad de todos los medicamentos en investigación. Actualmente, las empresas deben informar los datos de seguridad cuando se produce una reacción adversa grave e impredecible de un medicamento.

El gobierno también controlará regularmente a los hospitales que realizan ensayos clínicos de alto riesgo donde participen sujetos vulnerables, incluyendo niños pequeños, intervenciones con muchos efectos secundarios y aquellos que prueben el primer desarrollo de un medicamento. El ministerio también mejorará las inspecciones especiales, ítem por ítem, y revelará los resultados de las inspecciones.

El ministerio planea establecer un nuevo "Comité Central de Revisión de Ensayos Clínicos", designado por el gobierno, para evaluar los ensayos clínicos que se realicen por contrato y ofrecer consultas para el funcionamiento un comité independiente de revisión dentro de una institución médica. El ministerio dijo que prepararía la información necesaria este año para operar el comité a partir de 2021.

A partir de 2021, el gobierno tiene como objetivo establecer un centro de ayuda para los participantes en los ensayos clínicos con el objetivo de brindarles información personalizada, para asesorarles con respecto al formulario de consentimiento informado para ensayos clínicos y otros programas educativos / promocionales relacionados.

### **Sistema diferenciado de aprobación para acelerar la aprobación de estudios clínicos**

El Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos dijo que en 2020 introduciría gradualmente un sistema diferencial de aprobación de ensayos clínicos para permitir el ensayo en base a datos esenciales, con la condición de que el ensayo haya garantizado la seguridad. Los datos esenciales incluyen la información del medicamento experimental, la institución que participa en el ensayo y la aprobación del Comité de Revisión de Ensayos Clínicos.

El nuevo sistema se aplicará a los ensayos multinacionales de fase 3 que ya han obtenido el visto bueno en los principales países. El nuevo sistema acortará el período de aprobación, ayudará a la industria a iniciar el ensayo rápidamente y ampliará las oportunidades de tratamiento, dijo el gobierno.

Incluso si el gobierno introduce un sistema de aprobación diferencial, el ministerio hará que las compañías farmacéuticas presenten los resultados de la evaluación del Comité de Revisión de Ensayos Clínicos y los procedimientos regulares de monitorización para proteger a los pacientes.

Si una compañía ha asegurado su credibilidad a través de un estudio de investigación, el gobierno reconocerá los datos de los

ensayos no clínicos realizados en países que no son miembros de la OCDE, dijo el ministerio. EE UU y Europa tienen el mismo sistema.

A partir de este año, las empresas no tendrán que obtener la aprobación del ministerio para hacer un cambio en el plan de un estudio clínico, pero si deberán informar sobre el nuevo plan.

Para incitar a las compañías farmacéuticas a predecir mejor los resultados de los ensayos clínicos, el gobierno ejecutará un "Sistema de Revisión Preliminar". Cuando una persona o una empresa solicite permiso para realizar un ensayo clínico, el Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos revisará los datos en un periodo de cinco días, enviará sus comentarios al departamento de evaluación en un periodo de 15 días y realizará los comentarios finales dentro de los 20 días.

### **Contratación de más revisores, estableciendo la División de Revisión de Ensayos Clínicos**

Para los pacientes con enfermedades raras e intratables que no tienen tratamiento en Corea, el gobierno simplificará el proceso de aprobación "urgente". Actualmente, cuando un paciente quiere usar un medicamento en investigación, el ministerio debe tomar la decisión de aprobarlo en un periodo de siete días. Sin embargo, si se trata de un paciente urgente, el gobierno lo aprobará el día que reciba la solicitud.

El ministerio dijo que contrataría a otros siete revisores de ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades frecuentes. También planea establecer la "División de Revisión de Ensayos Clínicos" en 2020, que será responsable de la aprobación de los planes de ensayos clínicos y sus cambios.

En 2022, el ministerio establecerá un "Equipo de Gestión de Ensayos Clínicos" integrando la división de políticas de ensayos clínicos, la división de gestión de ensayos clínicos, la división de gestión de información de ensayos clínicos, la división de políticas de ensayos no clínicos y la división de evaluación de ensayos clínicos.

## **Ensayos Clínicos y Ética**

### **Ensayos clínicos que no contribuyen a avanzar la ciencia** *Salud y Fármacos, 22 de octubre de 2019*

No todos los ensayos clínicos contribuyen a avanzar la ciencia. Para los investigadores es un reflejo de las ineficiencias en la investigación, pero para los participantes en la investigación representa un engaño y una violación de los principios éticos.

Zarin et al. [1] se refieren a los ensayos clínicos que no aportan resultados significativos para los pacientes, los clínicos, los investigadores o los tomadores de decisiones como "ensayos no informativos". Para que un ensayo sea informativo tiene que cumplir con las siguientes características:

1. La hipótesis del estudio debe consistir en una pregunta científica, médica o programática (o política) que hasta el momento no tiene respuesta.

2. El diseño del estudio debe aportar respuestas válidas a esas hipótesis.
3. El estudio debe ser realizable
4. La puesta en práctica y el análisis de los datos del estudio deben ser válidos desde el punto de vista científico.
5. El estudio debe informar los métodos y resultados de forma precisa, completa y dentro de un período de tiempo razonable.

Muchos estudiosos han identificado problemas con los ensayos clínicos que se realizan. Por ejemplo, una revisión sistemática de ensayos sobre la otitis media tuvo que descartar 24 de 96 estudios por tener un riesgo excesivo de estar sesgados. Los participantes en esos 24 estudios sesgados no contribuyeron a avanzar la ciencia. Los resultados de los ensayos no siempre se publican, por lo que los participantes en los mismos tampoco contribuyen a la ciencia. También se hacen ensayos que testan hipótesis que ya tienen respuesta y otros que utilizan medidas de

impacto a corto plazo, lo que produce resultados engañosos que no se pueden utilizar en la toma de decisiones clínicas.

Estos ensayos “no informativos” constituyen un reto a la ciencia, la ética y la práctica clínica. Para empezar, no aportan el valor social que justifica la participación de seres humanos en la experimentación investigación clínica. En segundo lugar, comprometen la integridad del consentimiento informado porque los participantes se inscriben para contribuir al avance científico cuando es poco probable que esto suceda. La coexistencia de ensayos informativos con los no informativos impide que los participantes puedan tomar decisiones informadas sobre su participación en los ensayos. En tercer lugar, estos ensayos consumen recursos (incluyendo participantes y científicos) que podrían utilizarse en ensayos que contribuyan a avanzar la ciencia. En cuarto lugar, los resultados de estos ensayos clínicos pueden influir en la práctica clínica de los profesionales y tomadores de decisiones que no pueden evaluar sus problemas de diseño o de implementación.

La tendencia a promover la experimentación sin proveer el entrenamiento adecuado contribuye a que los ensayos no aporten información válida. Estos ensayos superan las revisiones de los comités de investigación y de ética porque ninguno de ellos analiza los cinco puntos descritos anteriormente. Evaluar el valor de la experimentación va más allá de evaluar la validez científica, y muchos comités de ética (CEIs) carecen del tiempo, el conocimiento y la motivación para hacerlo. El punto 5 no puede evaluarse al inicio del estudio, pero los comités de evaluación podrían considerar si los investigadores principales han informado adecuadamente los estudios que han hecho con anterioridad.

Si bien hay incentivos para aumentar el número de ensayos clínicos se hace relativamente poco para evitar la implementación de ensayos clínicos que no contribuyen a avanzar la ciencia. En este sentido se pueden hacer cuatro recomendaciones:

1. Los centros académicos y los financiadores de experimentos deberían responsabilizarse de que todos los ensayos clínicos superan un proceso riguroso de revisión científica. Este proceso debe asegurar que la experimentación propuesta se apoye en los resultados existentes y en la experimentación en curso; y que el diseño del ensayo es apropiado para responder las hipótesis planteadas.
2. Se debe vigilar que los cinco puntos enunciados anteriormente estén contemplados adecuadamente en el protocolo
3. Hay que establecer un sistema de incentivos para compensar a los investigadores y patrocinadores que implementan ensayos clínicos que contribuyen a avanzar la ciencia, y que desincentivan la implementación de ensayos que no aportan.
4. Los patrocinadores son también responsables de asegurar que los ensayos que financian aporten a la ciencia

En conclusión, el sistema actual de investigación científica no incorpora elementos suficientes para garantizar que los resultados del experimento contribuyen a avanzar la ciencia y violan el contrato entre los investigadores y los participantes en el experimento. Esta situación tiene consecuencias negativas para la práctica clínica y para el avance científico. Hay que mejorar el

sistema: disminuyendo la cantidad de experimentación, asegurando que es de buena calidad y que se hace por las razones apropiadas.

1. Zarin DA, Goodman SN, Kimmelman J. Harms from uninformative trials. *JAMA* 2019; 322(9): 813-4.

**No más tratamientos yo también. Los medicamentos nuevos deberían ofrecer algo mejor a los sujetos de investigación de los ensayos clínicos** (*Enough with the me-too drugs. New treatments should be worthy of the people who invest their lives in clinical trials*)

Gail McIntyre

*Statnews*, 4 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/09/04/me-too-drugs-cancer-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Al igual que muchas personas que se inician en la industria biotecnológica, yo quería contribuir a la vida de la gente desarrollando terapias que cambiarán su vida. Pero estoy decepcionada porque creo que hay demasiadas empresas que están impulsando la investigación clínica con medicamentos mediocres y los medicamentos “imitadores” (también conocidos como “me too”), donde tienen muchas probabilidades de fracasar.

Los ensayos clínicos son algo más que una forma de probar nuevas terapias. Ofrecen a las personas muy enfermas esperanza y la oportunidad de pasar más tiempo con sus seres queridos. Últimamente, el proceso de desarrollo de medicamentos se ha convertido en un ejercicio de imitación (“me-tooism”), a expensas de los pacientes. Es hora de volver a centrarnos en los que más importan.

Durante un panel de discusión reciente, Richard Pazdur, quien dirige el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, pidió a las empresas que reevalúen el proceso de sus ensayos clínicos. Criticó legítimamente los repetidos intentos de la industria de seguir probando el mismo enfoque para una indicación después de que haya fracasado varias veces.

Pazdur usó el ejemplo de los inhibidores de punto de control (medicamentos que se dirigen a PD-1 o PD-L1) para el mieloma múltiple. Tres estudios recientes se llevaron a cabo casi al mismo tiempo, y aunque estaban bien controlados y bien administrados y tenían comités de revisión de seguridad de datos, no se necesitaban múltiples estudios con resultados negativos, dijo.

No hay duda de que replicar estudios tiene valor, pero en este caso la industria estaba duplicando el daño a los pacientes, ya que los tres estudios mostraron disminuciones en la supervivencia general.

Este problema no se limita al mieloma múltiple.

Con seis inhibidores de punto de control en el mercado, ¿será que los pacientes y sus médicos realmente necesitan más de lo mismo? Si bien estos medicamentos son transformadores para algunos, no ayudan a la mayoría de las personas que los consumen. Además, su uso suele ir acompañado de efectos

secundarios graves. A pesar de esto, el Instituto de Investigación del Cáncer estima que actualmente se están realizando 2.250 ensayos clínicos para los agentes PD-1 o PD-L1, 748 ensayos más que hace poco más de un año.

¿Es esto realmente lo mejor que los podemos hacer o a lo que debemos aspirar? Cuando las personas se inscriben en ensayos clínicos sobre el cáncer, ponen sus vidas en nuestras manos. Muchos sufren una enfermedad avanzada y recurren a un ensayo clínico en busca de esperanza y posible curación. Sin embargo, como industria, estamos compitiendo para que se prueben en estos pacientes medicamentos con toxicidad significativa, a veces basados en datos preclínicos marginales.

Pazdur dijo que los pacientes no pertenecen a las empresas. El tiene razón. Son personas que apuestan por la oportunidad de recuperarse, o al menos de tener más tiempo con sus familias con una calidad de vida razonable. Deberíamos tratar a los pacientes que se ofrecen como voluntarios para ensayos clínicos de la misma manera que trataríamos a nuestras madres o esposos o a nuestros mejores amigos.

Pazdur pidió a las empresas que sean más eficientes, colaborando, compartiendo datos y realizando ensayos plataforma. Algunas compañías bio-farmacéuticas están tratando de hacer esto, pero la industria tiene un largo camino que recorrer. Deberíamos posponer la investigación clínica con medicamentos hasta tener una comprensión sólida de la biología de la enfermedad y evidencia sustancial de que un medicamento tiene el potencial de mejorar realmente la vida.

Esto significa repensar lo que es un perfil de toxicidad aceptable para un medicamento contra el cáncer y rechazar que sentirse horriblemente enfermo durante el tratamiento del cáncer es normal. La industria farmacéutica ha gastado más dinero en

desarrollar más medicamentos oncológicos en los últimos años que nunca, sin embargo, no hemos logrado avances significativos en el suministro de terapias contra el cáncer ampliamente eficaces con toxicidad limitada. Se sabe que el tratamiento oncológico efectivo implicará combinaciones de medicamentos. Necesitamos identificar aquellas combinaciones que ofrezcan un riesgo apropiado para el beneficio esperado y permitan tener una calidad de vida razonable.

Para desarrollar medicamentos eficaces contra el cáncer que sean bien tolerados, debemos reducir la velocidad e invertir el tiempo y dinero en estudiar las primeras etapas de la biología del cáncer, así como en estudios preclínicos y etapas tempranas de ensayos clínicos, idealmente aprovechando bio-marcadores clave para medir con precisión el efecto de los medicamentos e identificar a los que responden, con el fin de evaluar si realmente vale la pena impulsar el medicamento para que se pruebe en ensayos de etapas avanzadas en poblaciones más grandes. A lo largo del proceso, cada compañía que realice ensayos clínicos con medicamentos debe preguntarse: ¿le daría este medicamento a un ser querido?

Al elevar el umbral, podemos dar a los pacientes oncológicos nuevos medicamentos que les aporten más tiempo con sus familiares y amigos sin efectos secundarios debilitantes. Se lo debemos a los millones de personas diagnosticadas con cáncer que están buscando ensayos clínicos como su última esperanza. Y no debemos aceptar nada menos.

Pazdur advirtió que él y la FDA no están satisfechos con la situación actual de la industria bio-farmacéutica. Tenemos que tomar en serio esta reprimenda, reevaluar seriamente nuestros procesos y, una vez más, poner a los pacientes en el centro de los ensayos clínicos.

## Comités de Ética en Investigación

### Los comités de ética en investigación, ¿deberían coincidir en sus evaluaciones?

*Salud y Fármacos*, 21 de octubre de 2019

La inconsistencia en las evaluaciones de los comités de ética de investigación (CEIs) ha sido motivo de preocupación durante décadas. A continuación, resumimos un artículo de discusión que publicó recientemente The Hastings Center [1].

La preocupación por las inconsistencias de los CEIs surgió alrededor de los estudios de multicéntricos que requerían la aprobación de múltiples CEIs. Tanto los investigadores como los patrocinadores de los estudios se quejaban de que los diferentes CEIs solicitaban cambios de protocolo distintos, a veces contradictorios, y reconciliar las diferencias consumía recursos, tiempo, y a veces restaba valor a los estudios. En respuesta, algunos países han centralizado la revisión de los ensayos clínicos de multicéntricos en un solo CEI (El Reino Unido, cuando se trata de investigación en el sistema público de salud; EE UU en el caso de investigaciones financiadas por el gobierno federal; y también en Australia y algunas provincias de Canadá). Sin embargo, esto no ha logrado eliminar todas las discrepancias.

(Nota de Salud y Fármacos: En España también basta con que un CEI central apruebe un estudio multicéntrico).

Las diferencias en los dictámenes de los CEIs y en las modificaciones que exigen a los protocolos de investigación se deben, al menos en parte, a que los procesos de evaluación que utiliza cada CEI son diferentes (por ejemplo, en términos del tiempo que dedican a la revisión del protocolo, el tiempo que tardan en aprobarlo, los recursos que tienen disponibles y el costo de la revisión). También se han documentado inconsistencias para establecer si un protocolo está exento de revisión por el CEI o puede someterse a revisión acelerada; o en decidir si se debe exigir el consentimiento informado y como debe hacerse; o incluso en la forma como se interpretan las regulaciones.

Las inconsistencias ocurren entre los CEIs, incluyendo entre los CEIs de la misma ciudad o de la misma institución, por lo que las discrepancias no pueden atribuirse al contexto local. A veces también hay inconsistencias en como el mismo CEI evalúa protocolos parecidos, o el mismo protocolo en momentos diferentes.

Las inconsistencias en el mismo CEI generan frustración entre los investigadores, pero también merman la confianza en el funcionamiento del CEI. Las inconsistencias entre CEIs permiten que los investigadores y patrocinadores utilicen varios CEIs hasta encontrar el más permisivo (lo que en algunos países de América Latina se conoce como el carousel).

La raíz de las inconsistencias es multifactorial. La evidencia existente sugiere que no todos los miembros de los CEIs conocen por igual las regulaciones, también pueden diferir en como interpretan su papel en el CEI (algunos se ven como protectores de los participantes, otros creen que deben acelerar la aprobación de protocolos), y su evaluación se puede ver afectada por sus intereses, experiencias previas, e incluso por su personalidad (Nota de Salud y Fármacos: también las diferentes presiones que reciben los miembros de los CEIs). Además, muchas de las regulaciones y guías para los CEIs son vagas e inconsistentes. Otros investigadores han documentado que, con el tiempo, los CEIs se vuelven más consistentes en sus deliberaciones internas, pero este proceso podría contribuir a incrementar las inconsistencias entre los CEIs.

No hay un algoritmo que se pueda utilizar para que las deliberaciones de los CEIs siempre concluyan con el veredicto “correcto”. En el terreno moral hay grandes desacuerdos y se aceptan como inevitables. Además, los CEIs no tienen incentivos para minimizar las inconsistencias en sus evaluaciones. Todo esto ha llevado a que muchos defiendan la inconsistencia y rechacen el esfuerzo por llegar a evaluaciones más consistentes; y lo hacen apoyándose en tres pilares: la justicia (el contexto local y cultural lleva a que los CEIs funcionen de forma distinta y se tomen decisiones discrepantes); el pluralismo moral (las diferencias en las deliberaciones de los CEIs son legítimas y deseables); y la integridad del proceso (por el que la calidad de la deliberación moral se considera más importante que el resultado).

Según los autores hay dos tipos de consistencia: consistencia en el proceso y de contenido, que tiene que ver con el resultado de la deliberación. Hay CEIs que pueden llegar al mismo resultado siguiendo procesos deliberativos diferentes, y viceversa. Sin embargo, como veremos a continuación está distinción a veces no es muy nítida.

La preocupación por la consistencia emana del interés por la justicia. Ser consistente implica tratar a todos por igual, cuando no hay nada que justifique que el trato sea diferente. A veces se tolera la inconsistencia, es decir no se considera injusta, si el proceso por el que se ha llegado a ese resultado ha sido consistente (por ejemplo, cuando se juega a la lotería y el azar hace que unos ganen y otros no). Sin embargo, con frecuencia, para que las decisiones sean moralmente justas hay que tener en cuenta otros factores, y en esos casos no sería apropiado utilizar el proceso que depende del azar (por ejemplo, cuando hay que decidir quién debe recibir un trasplante de órganos se debe tener en cuenta la necesidad y el pronóstico). En estos casos, el proceso de toma de decisiones está conectado con el contenido de la decisión. El tipo de consistencia que deberían tener los CEIs que revisan protocolos de investigación no se refiere sólo a la consistencia en el resultado final, sino en las razones y valores que se utilizan para llegar a esa decisión final. Se espera que los

CEIs que utilicen procesos más parecidos lleguen también a resultados más consistentes.

Los CEIs no sólo deben ser justos, sino que también deben ser percibidos como justos. De lo contrario, los investigadores que duden de su integridad y capacidad para ejecutar sus funciones pueden distorsionar el proceso entregando información incompleta o engañosa. Para mantener la confianza y el respeto de los investigadores, también es importante que el CEI sea transparente en el proceso de toma de decisiones.

Hay veces que las decisiones que hay que tomar son tan complejas que el proceso de toma de decisiones no puede establecerse de antemano, porque hay muchos factores o interactúan de formas impredecibles. En estos casos, se espera que los involucrados traten el asunto con discreción, sobre todo si se trata de decisiones normativas, porque los criterios éticos relevantes son discutibles y es difícil medirlos (como cuando se dirime un juicio en un crimen). Los CEIs cuando revisan la calidad científica y ética de los protocolos, realizan una tarea compleja y normativa, por lo que se debe ejercer con discreción.

Sin embargo, cuanto más compleja y normativa sea la decisión, más probable es que se introduzcan factores irrelevantes para la toma de decisiones en ese proceso discrecional. Esta es una consecuencia de la complejidad y de la imposibilidad de especificar con anticipación todas las variables que deberían tenerse en cuenta. En estos casos, cada individuo hace su propio juicio moral y es difícil llegar a consensos. Hay investigación cualitativa que demuestra que las idiosincrasias de los individuos y de las comunidades afectan la forma en que los CEIs evalúan y proveen retroalimentación sobre los protocolos de investigación.

La incertidumbre exagera la toma de decisiones alrededor de temas complejos y normativos. Cuanto menos se sepa sobre los factores que son importantes (riesgos y beneficios de una intervención) y sobre cómo interactúan los diferentes valores (por ejemplo, la autonomía versus los beneficios de la investigación), más improbable es que se consideren los factores relevantes, y es más probable que las decisiones sean inconsistentes.

Cuando aparecen estas inconsistencias, los responsables de la toma de decisiones tienen dos opciones: (1) tratar de especificar de antemano todos los factores que deberán tenerse en cuenta en la toma de decisiones y crear un algoritmo que genere mayor consistencia en el proceso y en el contenido de la decisión – esto tiene el problema de que es muy probable que se queden factores importantes fuera; (2) aceptar la importancia de la discreción y tratar de que el proceso de toma de decisiones sea más consistente. Este segundo acercamiento facilita que en el proceso deliberativo se tengan en cuenta todos los factores relevantes, pero también permite que se introduzcan factores irrelevantes. Se puede tratar de limitar los sesgos y la introducción de factores irrelevantes, pero cuando el proceso de toma de decisiones es discrecional, siempre hay más inconsistencias, tanto de proceso como de contenido.

Según los autores, los CEIs deberían utilizar el proceso discrecional de toma de decisiones, aceptar las inconsistencias, y ajustar el proceso de toma de decisiones para disminuir las inconsistencias de contenido. Esto quiere decir que hay que



aceptar que la consistencia es sólo uno de los valores que interviene en la toma de decisiones, y que en este caso se sacrifica la consistencia para permitir que se tengan en cuenta otros factores importantes para la toma de decisiones que no se pueden establecer de antemano.

El funcionamiento de los CEIs se puede comparar al sistema de justicia, dicen los autores, donde también hay inconsistencias en los veredictos. Los mismos factores que afectan la consistencia en los procesos judiciales afectan las decisiones de los CEIs. Estos son: (1) no hay una verdad absoluta que derive en decisiones morales consistentes. Si bien hay declaraciones y guías, no hay un sistema moral universal que se haya aceptado como referencia; (2) las decisiones éticas evolucionan con el tiempo, al igual que la interpretación de las regulaciones y principios; y (3) las decisiones se ven afectadas por el contexto – en el análisis hay que tener en cuenta los detalles del caso; esto impide el uso de algoritmos para la toma de decisiones.

Aceptar que el sistema de toma de decisiones de los CEIs es discrecional, no quiere decir que no se deban tomar medidas para impedir que el proceso se vea afectado por la inclusión de factores irrelevantes y asegurar que se incluyan el mayor número de factores que son moralmente importantes. Sin embargo, las características de la investigación en humanos cambian a velocidades vertiginosas (antes eran centros individuales, ahora la mayoría de los estudios son multicéntricos, incluyen pruebas genómicas, a veces involucran a las comunidades, ahora se desdibujan los límites entre investigación y práctica clínica) y eso dificulta la adopción de estas medidas.

Para mejorar la consistencia de contenido se pueden adoptar ciertas estrategias que mejoran la consistencia de los procesos de toma de decisiones, por ejemplo: uniformar la composición de los CEIs que evalúan los protocolos (esto se refiere a las áreas de conocimiento y al entrenamiento que reciben); elaborar guías de discusión que exijan que los CEIs discutan ciertos factores de relevancia moral, e insistir en su utilización (estas guías existen en algunos países pero muchos CEIs no las utilizan en la toma de decisiones); incrementar la transparencia de los procesos (por ejemplo, las actas de las reuniones de los CEIs podrían ser públicas, preservando la confidencialidad de los involucrados, pero incluyendo las razones que el CEI ha tenido en cuenta al tomar la decisión).

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

**FDA, EMA asesoran sobre monitoreo de los ensayos clínicos basado en el riesgo** (*FDA, EMA advise on risk-based monitoring in clinical trials*)

Ana Mulero

*Endpoints*, 18 de julio de 2019

<https://endpts.com/fda-ema-advise-on-risk-based-monitoring-in-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Funcionarios estadounidenses y de la Unión Europea (UE) explicaron lo que sus respectivas agencias reguladoras quieren lograr con el monitoreo de los ensayos clínicos basado en riesgos (MBR) y cómo el MBR puede afectar los tiempos de revisión.

Si los CEIs justifican sus decisiones, la desconfianza entre los investigadores y los miembros de los CEIs disminuirá; además es una oportunidad para educar a los investigadores en los criterios éticos que se utilizan para evaluar los protocolos de investigación. La confianza en los CEIs sólo se puede mantener si utilizan procesos justos para la toma de decisiones.

1. Friesen P, Yusof A, Sheehan M. Should the decisions of institutional review boards be consistent? *Ethics and Human Research* 2019; 41(4) DOI 10.1002/eahr.500022

España. **La acreditación de los comités de ética de la investigación.**

Ramiro Avilés

*Gac Sanit* 2017; 31 (1) 53-56

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911116302023>

### Resumen

**Objetivo.** Según la Ley 14/2007 y el Real Decreto 1090/2015, la investigación biomédica debe ser evaluada por un comité de ética de la investigación (CEI), que deberá estar acreditado como comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) si el dictamen recae sobre un estudio clínico con medicamentos o una investigación clínica con productos sanitarios. El objetivo de este estudio es comprobar cómo se regula la acreditación de los CEI y de los CEIm.

**Métodos.** Se ha analizado la legislación estatal y autonómica sobre investigación biomédica.

**Resultados.** Ni los CEI ni los CEIm tienen un procedimiento de acreditación definido con claridad en la legislación estatal o autonómica.

**Discusión.** Los CEI son fundamentales en el desarrollo de la investigación biomédica básica o clínica, y deben estar acreditados por un órgano externo para evitar que la independencia, la composición multidisciplinaria y la revisión se vean afectadas.

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

Bajo un acuerdo cooperativo con la FDA, el Centro de Políticas de Salud de Duke-Margolis organizó en Washington DC un taller abierto al público para debatir cómo se puede mejorar la implementación del MBR en los ensayos clínicos. En este caso quisieron identificar cómo los reguladores pueden ayudar a superar algunas de las barreras existentes para lograr la adopción generalizada del MBR. Los participantes solicitaron aclaraciones sobre las diferencias de acercamiento al MBR entre las agencias reguladoras.

El director de la Oficina de Investigaciones Científicas (OSI) de la FDA, David Burrow, enfatizó que "la terminología es crítica". Habiendo reconocido que la FDA y la EMA "pueden diferir ligeramente en la terminología que utilizan al referirnos a la

gestión de calidad basada en el riesgo”, Burrow identificó los elementos que tienen en común en relación al MBR.

Según Burrow, los elementos incluyen un proceso que consta de tres partes para planificar y desarrollar sistemas de MBR para que los resultados finales se alineen con las expectativas de los equipos de revisión de la agencia. Comienza con lo que Burrow identifica como "un componente necesario para un MBR efectivo": una evaluación de riesgos, seguida de un "protocolo bien articulado, limpio, nítido y apropiado basado en esa evaluación de riesgos". Después, se puede construir el plan de un MBR, que para ser eficaz se tiene que basar en una evaluación apropiada de riesgos.

Burrow hizo hincapié en incluir un plan que especifique el objetivo de un sistema de MBR, ya que de lo contrario la FDA no lo consideraría como "un MBR verdadero". Ningún plan podría generar demoras en la solicitud, tras haber recibido cartas de respuesta completas o solicitudes de información adicional, entre otras acciones reguladoras a disposición de la agencia. Los retrasos cuestan tiempo y el tiempo es dinero, señaló Burrow, destacando un análisis realizado por OSI de 334 resúmenes de investigación clínica (RIC) durante un período de tres años. Un RIC aporta recomendaciones a la Oficina de Medicamentos Nuevos de la FDA.

El análisis subrayó el impacto en los tiempos de revisión al separar las recomendaciones de la OSI en tipos, siendo las recomendaciones pasivas las que concluyen que los datos son confiables para respaldar la solicitud presentada y las recomendaciones activas las que prolongan las revisiones. La OSI encontró que 62 de 334 CIS (19%) tenían al menos una recomendación activa, la mayoría impulsadas por inspecciones que no indicaban ninguna acción o que indicaban acciones voluntarias. Estos resultados, al contrario, indicaron que el MBR fue efectivo para la mayoría (81%).

Burrow explicó que un patrocinador que afirma haber usado un MBR puede no haber hecho lo que la FDA cree que es el MBR, y uno de los desafíos para la agencia es evaluar y rastrear los resultados de los MBR. Pero "cuando hemos visto cómo se implementa el verdadero MBR, hemos encontrado una gran correlación entre los problemas que se identificaron en el sistema de monitoreo basado en riesgo y los problemas observados en la revisión de la solicitud".

La administradora científica de la EMA, Camelia Mihaescu, también hizo hincapié en que un plan de MBR debería basarse en los datos de la evaluación de riesgos y ser específico para cada ensayo. Mihaescu se centró más en el emparejamiento de una evaluación de riesgo con un plan de mitigación. "Siempre debe haber una conexión entre un plan de monitoreo y un plan de evaluación y mitigación de riesgos", dijo. "La adaptación al riesgo permite un cambio en el enfoque, pasa de consistir en corregir datos individuales a tratar de resolver la confiabilidad, que, por supuesto, es la base para la toma de decisiones regulatorias".

Mihaescu explicó además que la EMA considera que el MBR de los ensayos clínicos es una herramienta eficaz para abordar áreas de riesgo, ya sean de riesgo alto o bajo, al inicio y durante el proceso de desarrollo de medicamentos y, por lo tanto, permite

que el patrocinador esté mejor posicionado cuando quiere presentar una solicitud y sacar un nuevo producto al mercado.

Según Burrow, las ligeras desviaciones en la forma en que la FDA y la EMA abordan el MBR no deberían disuadir la adopción del MBR porque los reguladores comparten el mismo interés que la industria: no cometer errores importantes. Tanto la FDA como la EMA ven el MBR, cuando se usa correctamente, y la calidad como dos caras de la misma moneda.

**Placebos y cegamiento en ensayos clínicos aleatorios controlados de productos contra el cáncer para que sirva como guía a la industria de medicamentos y productos biológicos** (*Placebos and blinding in randomized controlled cancer clinical trials for drug and biological products guidance for industry*)

FDA, agosto de 2019

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/placebos-and-blinding-randomized-controlled-cancer-clinical-trials-drug-and-biological-products>

Esta guía proporciona recomendaciones a la industria sobre el uso de placebos y cegamiento en ensayos clínicos aleatorios controlados que se realizan como parte de los programas de desarrollo de medicamentos o productos biológicos para tratar tumores malignos hematológicos y enfermedades oncológicas. Esta guía no aborda los análisis estadísticos que pueden considerarse cuando los datos de estos ensayos no están cegados.

**Las farmacéuticas innovadoras continúan obteniendo malas calificaciones por la forma de compartir los resultados de los ensayos clínicos** (*Pharma continues to get poor grades when it comes to sharing clinical trial data*)

Ed Silverman

Statnews, 10 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/07/10/clinical-trials-data-disclosure-scorecard/>

Traducido por Salud y Fármacos

En medio de preocupaciones constantes por la frecuente falta de divulgación de los resultados de los ensayos clínicos, un análisis encontró que la mayoría de los grandes fabricantes de medicamentos continúan haciendo mal el trabajo de divulgación de los datos de los ensayos clínicos una vez aprobados los nuevos medicamentos, lo que aumenta la presión sobre la industria farmacéutica para mejorar las prácticas de divulgación.

Específicamente, sólo tres de una docena de compañías compartieron los datos en un plazo razonable, según el análisis publicado en la revista BMJ. Los investigadores, que revisaron la información de los medicamentos nuevos aprobados en 2015, notaron que la proporción aumentó a cuatro después de que los rezagados recibieran 30 días para realizar cambios. Y sólo cuatro de las compañías registraron e informaron o publicaron los resultados de todos sus ensayos realizados en pacientes.

La parte positiva fue que el 83% de las empresas estudiadas tenían políticas para compartir datos y permitir el acceso a bases de datos que fácilmente podrían ser analizados y a informes de estudios de casos, así como explicaciones sobre cómo solicitar

datos. Pero el 58% de esas políticas no se comprometen a proporcionar información dentro de un espacio de tiempo que los investigadores consideraron razonable o definido.

Los investigadores evaluaron si todos los ensayos realizados en pacientes tenían resultados disponibles al público seis meses después de que se hubieran aprobado el nuevo medicamento. Los resultados tenían que ser o bien resúmenes publicados en un registro como Clinicaltrials.gov o bien publicaciones en la literatura médica. También evaluaron si las empresas se comprometieron a compartir datos a nivel de pacientes individuales para todos los ensayos de fase 2 y 3 que se realizaron para obtener la aprobación (estudios pivotaes).

"Entre las grandes empresas encontramos algunos esfuerzos notables para compartir datos de los participantes en el ensayo y la voluntad de algunas de las empresas para mejorar sus políticas cuando fuera necesario", escribieron los autores del estudio, quienes crearon una nueva herramienta para compartir datos para evaluar el desempeño. "Aunque estos esfuerzos son loables, muchas empresas aún necesitan mejorar sustancialmente sus políticas y prácticas de divulgación de datos".

En los últimos años, académicos y grupos de consumidores han presionado a los fabricantes de medicamentos para que publiquen los datos de los ensayos, diciendo que, si no hay acceso, tanto los médicos como los pacientes tienen una imagen incompleta de los riesgos y beneficios de los medicamentos. Otro tema clave es la capacidad de los investigadores para verificar de forma independiente los resultados del estudio y, en consecuencia, perfeccionar los tratamientos que pueden contribuir a mejorar su salud de los pacientes y a reducir los costos.

Estas preocupaciones se pusieron de relieve a partir de escándalos de seguridad de productos que se probaron en ensayos cuyos resultados nunca se publicaron o divulgaron por completo. Ejemplos notables son los del analgésico Vioxx, que Merck (MRK) posteriormente retiró del mercado, y el antidepresivo Paxil de GlaxoSmithKline (GSK). Un posterior análisis independiente de los datos del ensayo Paxil informó resultados que contradecían las afirmaciones de seguridad iniciales.

"Si hubiera habido mayor intercambio de datos en el caso Vioxx, podríamos haber evitado eventos adversos de tipo cardiovascular. Merck finalmente retiró voluntariamente el medicamento del mercado, pero mientras tanto, miles de pacientes sufrieron y muchos murieron", dijo Jennifer Miller, autora principal del estudio, quién dirige Bioethics International, una organización sin fines de lucro, y es profesora asistente en la Escuela de Medicina de Yale.

"Pero ¿con qué frecuencia tenemos un escándalo como el de Vioxx? Creo que hay una perspectiva de salud pública más amplia. No se trata solamente de prevenir desastres. Necesitamos poder volver a analizar un medicamento para ver si es tan seguro y efectivo como se pensaba originalmente. Pero también queremos usar los datos al máximo, para asegurarnos de que la inversión en el desarrollo del medicamento es suficiente y se maximiza su utilización".

El problema está ganando fuerza.

En Europa, por ejemplo, análisis recientes han encontrado que muchos fabricantes de medicamentos y universidades no registran ni informan los resultados de los ensayos, lo que la semana pasada provocó una reprimenda por parte de los funcionarios europeos. En Reino Unido, el gobierno está implementando un sistema nacional integral de monitorización de ensayos clínicos para hacer un seguimiento de cada estudio que se haga en el país, incluyendo los ensayos comerciales, para garantizar su registro y la presentación de los informes.

Los fabricantes de medicamentos han indicado que son sensibles a estas advertencias y Miller señaló que ha habido cambios desde que hace varios años lanzó su Good Pharma Scorecard. Pero las decepciones persisten. Por ejemplo, solo el 42% de los medicamentos revisados compartieron los resultados de las solicitudes de comercialización de medicamentos, que incluyen los ensayos en pacientes, en repositorios de alguna forma accesibles al público, seis meses después de haber recibido la aprobación regulatoria.

Entonces, ¿quién obtuvo altas calificaciones?

Roche y Novo Nordisk obtuvieron las mejores calificaciones. Otros fabricantes de medicamentos que obtuvieron buenos resultados fueron Novartis, Merck y Bristol-Myers Squibb. Allergan estuvo entre las peores. Solicitamos comentarios a las empresas y transmitiremos cualquier respuesta. Novartis, AstraZeneca y Gilead Sciences mejoraron sus puntajes después de que se les dio 30 días para cambiar algunas prácticas.

"Lo más sorprendente es que empresas tan grandes pudieron y quisieron cambiar sus políticas y prácticas en el periodo de 30 días tras haber recibido un puntaje bajo", dijo Miller, lo que implica que los grandes fabricantes de medicamentos tienen los medios para realizar cambios significativos y sustantivos en sus prácticas - sin tener que usar el enfoque de zanahoria y palo que acarrea el uso de tarjeta de puntuación que se divulga.

Las razones más comunes por las que las empresas inicialmente no cumplieron con la diseminación de los datos incluyeron una falla en compartirlos dentro de la fecha límite especificada, esto involucró al 75% de los fabricantes de medicamentos, y una falla en informar el número y el resultado de las solicitudes de datos.

**Grupos de pacientes de Reino Unido exigen medidas por la falta de divulgación de datos de los ensayos mientras los políticos aumentan la presión** (*U.K. patient groups demand action on trial data nondisclosure as politicians ramp up pressure*)

Ben Adams

*Fierce Pharma*, 26 de agosto de 2019

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/u-k-patient-groups-demand-action-trial-data-nondisclosure-as-politicians-ramp-up-pressure>

Traducido por Salud y Fármacos

Los grupos de pacientes de Reino Unido se están hartando de lo que perciben como resistencia de la organización creada para tratar de combatir el problema de la transparencia en los ensayos clínicos.

El año pasado, el gobierno británico solicitó a la Autoridad de Investigación de Salud (HRA) de Reino Unido que "introdujera un sistema de sanciones para impulsar mejoras en la transparencia de los ensayos clínicos, como por ejemplo retirar una opinión ética favorable o evitar que se realicen más ensayos", con la idea de más adelante otorgarle mayor poder legal para multar a aquellos que no cumplan.

Pero, según una coalición de 12 grupos de pacientes y de atención médica, incluyendo el reconocido grupo Cochrane, la HRA está arrastrando los pies. Los firmantes quieren que el organismo adopte una resolución más firme para solucionar el problema de que los datos de prueba se oculten deliberadamente al público en general, y están presionando al gobierno para que haga algo al respecto.

"Entre bastidores, la HRA parece rechazar la imposición de sanciones", según una carta dirigida a Norman Lamb MP, presidente del Comité de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes, que la semana pasada envió el grupo.

Argumentan que la HRA "se negó a divulgar información sobre sus poderes legales para imponer sanciones" y que un grupo asesor convocado por la HRA declaró que "discutir sanciones más firmes era prematuro".

El grupo dijo en su carta abierta: "No compartimos la perspectiva del Grupo de la HRA de que discutir las sanciones sea "prematuro". La propia HRA ha tenido el mandato de promover la transparencia en la investigación en salud desde 2011, e informar los resultados de los ensayos clínicos ha sido un requisito ético de la investigación médica global desde 2013".

Till Bruckner, fundador de TranspariMED, uno de los signatarios, dijo: "Sin sanciones, lograr que se registren e

informen los resultados del 100% de los ensayos clínicos permanecerá inalcanzable. Presumiblemente, una gran mayoría de los participantes en los ensayos, pacientes del NHS y contribuyentes de Reino Unido apoyarían las sanciones, pero no se escuchan sus voces. Sólo el Parlamento puede representar efectivamente sus puntos de vista en este proceso político. El Parlamento debería recordar a la HRA las expectativas del público, para garantizar que este problema se solucione de una vez por todas".

Lamb, un conocido defensor de la transparencia de los ensayos clínicos, respondió esta semana y recordó a la HRA que "debe seguir" la recomendación que emitió el comité en otoño pasado de introducir un sistema de sanciones para aquellos que no cumplen con los requisitos de compartir los informes de resultados de los ensayos clínicos.

"Ha habido pocas consecuencias por el incumplimiento de los requisitos actuales durante demasiado tiempo, y es hora de que se tomen medidas", escribió. "Escribiré a la HRA para alentarlos a proponer un sistema de sanciones en respuesta a su consulta sobre el borrador de la estrategia de transparencia de la HRA, que se cierra el próximo mes.

"Mi comité se compromete a garantizar mejoras en la transparencia de los ensayos clínicos y continuaremos presionando para lograr cambios en esta área. Este año ya hemos escrito a los NHS Trusts de Inglaterra y a universidades de todo el Reino Unido para recordarles sus responsabilidades y advertirles que si no ponían orden, les pediríamos que se presentaran ante nosotros para explicar las razones. Realizaremos esta sesión de seguimiento en otoño y anunciaremos los detalles a su debido tiempo".

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

**A medida que avanza la medicina de precisión, también lo hace la importancia de ampliar la diversidad en los ensayos clínicos.** (*As precision medicine grows, so does the importance of clinical trial diversity*)

Alaric Dearment

Medcity News, 7 de julio de 2019

<https://medcitynews.com/2019/07/as-precision-medicine-grows-so-does-the-importance-of-clinical-trial-diversity/?rf=1>

Traducido y editado por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Hemos traducido este artículo para que los lectores conozcan las estrategias que se están utilizando para captar participantes para los ensayos clínicos. Nos preocupa la ineficiencia del actual modelo de investigación y desarrollo de medicamentos, y pensamos que, en este momento, hay demasiados pacientes participando en ensayos clínicos que no aportarán avances científicos significativos, por lo que no son éticos. Además, los procesos descritos en este artículo hablan más de cómo se puede manipular a las minorías que de asegurar que el consentimiento informado se otorga de forma libre e informada.

Expertos dijeron que el aumento de las nuevas terapias de vanguardia resaltó las disparidades entre los que participan en ensayos clínicos y los pacientes que reciben nuevos medicamentos. Un borrador de guía que la FDA publicó a principios de junio abordó este problema.

La idea de que un medicamento deba someterse a ensayos clínicos antes de ser elegible para recibir el permiso de comercialización parece bastante simple. Pero mientras la FDA y la EMA aprueban anualmente docenas de medicamentos, los estudios que utilizan para su aprobación a menudo no se corresponden con la demografía de los pacientes que van a utilizar esos medicamentos en el "mundo real". Y con el aumento de la medicina de precisión, medicamentos dirigidos a moléculas específicas y terapias genéticas, la falta de diversidad en los ensayos clínicos puede lograr que sea más difícil obtener una imagen completa del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento.

El 6 de junio, la FDA emitió un borrador de guía sobre cómo la industria podría aumentar la diversidad de las poblaciones que participan en los ensayos clínicos a través del diseño del ensayo, ajustando los criterios de elegibilidad y mejorando las prácticas



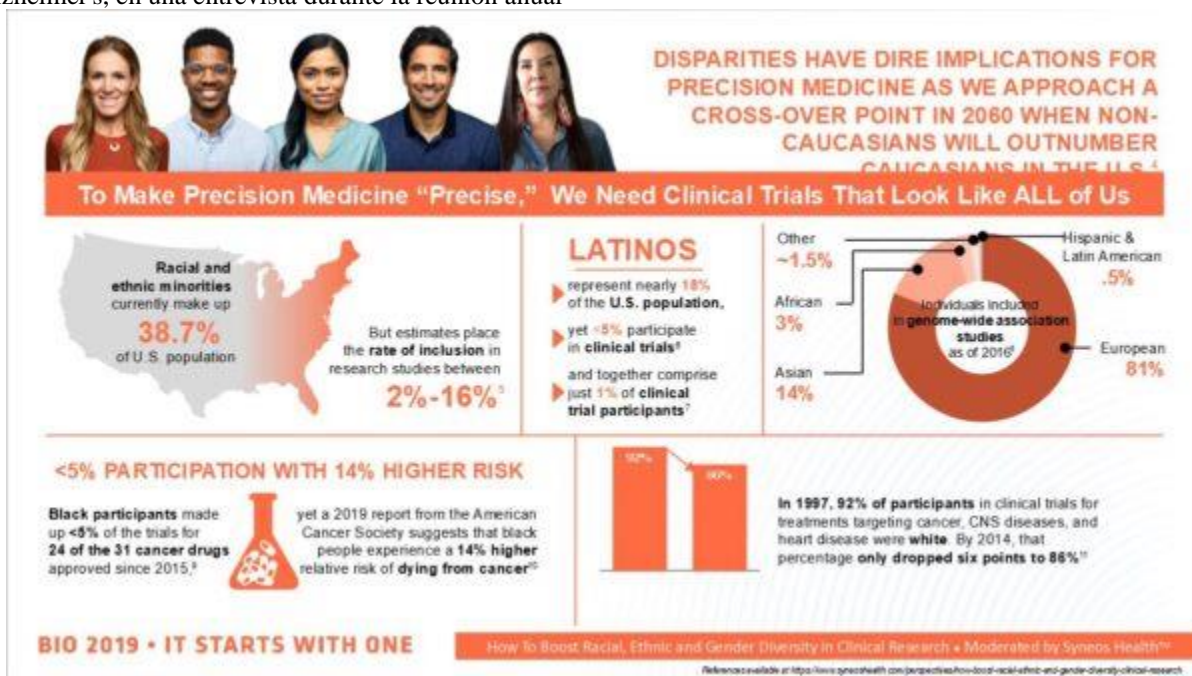
de inscripción (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial>). Esto garantizaría que reflejasen mejor a la población general, en términos raciales, étnicos y de género. Los expertos están divididos sobre el efecto que en el mundo real podría tener dicha guía, aun cuando elogian a la FDA por reconocer la importancia de la diversidad en los ensayos clínicos.

Están de acuerdo en que el estatus quo no puede seguir. Con la falta de diversidad racial y étnica en los ensayos clínicos, los fabricantes de medicamentos están respondiendo a los caucásicos, incluso cuando la población de EE UU se está volviendo cada vez más diversa. Y eso tiene graves implicancias para la seguridad y eficacia de los medicamentos.

"Cuando no se incluyen comunidades diversas, se corre el riesgo de hacer suposiciones sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos que pueden no ser precisas", dijo el mes pasado Stephanie Monroe, directora ejecutiva de African Americans Against Alzheimer's, en una entrevista durante la reunión anual

de la Organización de Innovación en Biotecnología. "La generalización de los hallazgos en la mayoría de los participantes actuales (hombres blancos y europeos) a afroamericanos, latinos, mujeres y otros puede estar incorporando suposiciones falsas sobre la falta de diferencias con lo que se está convirtiendo rápidamente en la nueva mayoría".

El 5 de junio en BIO, Monroe participó en una mesa redonda sobre el tema de la diversidad en la medicina de precisión que incluyó infografía, proporcionada por la organización de investigación por contrato Syneos Health, que ofrece una instantánea de cuán deficiente es la diversidad en los ensayos clínicos. Si bien las minorías raciales y étnicas constituyen el 38,7% de la población de EE UU, sus tasas de inclusión en los ensayos varían desde un máximo del 16% hasta un 2%. Las tasas de participación afroamericanas son inferiores al 5%, a pesar de que tienen un riesgo 14% mayor de morir de cáncer. Los latinos representan sólo el 1% de los participantes en ensayos clínicos, pero el 18% de la población en general.



The infographic presented during the BIO panel discussion (courtesy of Syneos Health)

Múltiples estudios explican por qué una participación tan baja de varias comunidades podría ser un problema. En 2015, un estudio de la FDA encontró que había diferencias en como los grupos raciales y étnicos respondían al 20% de los medicamentos aprobados desde 2009

([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Pharmacol+Ther.+2015%3B97\(3\)%3A263-273](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Pharmacol+Ther.+2015%3B97(3)%3A263-273)). Y se sabe desde hace tiempo que la farmacocinética puede diferir de maneras clínicamente significativas entre caucásicos y asiáticos orientales, lo que puede dar lugar a fallas terapéuticas y efectos secundarios inesperados (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342610>).

El género también puede desempeñar un papel: los estudios en los últimos años han demostrado que los inhibidores del punto de control PD-1 se usan para tratar el cáncer, una clase que incluye medicamentos de gran éxito como Opdivo (nivolumab) de

Bristol-Myers Squibb y Keytruda (pembrolizumab) de Merck & Co, pueden ser más efectivos en hombres que en mujeres (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31106827>).

"En el mundo emergente de la inmunoterapia, hay diferencias genéticas, raciales y étnicamente definidas en la anatomía inmune", dijo el Dr. Jeff Sharman, un hematólogo-oncólogo de Eugene, Oregon, en una entrevista telefónica.

Un ejemplo de esto es el receptor de células T o terapias TCR. Al igual que las células CAR-T, los TCR dependen de la modificación genética de las células T inmunes de los propios pacientes para atacar los tumores. Pero a diferencia de los CAR-T, se corresponden con antígenos leucocitarios humanos específicos, o HLA, lo que significa que la probabilidad de su eficacia puede depender de la etnia del paciente.



"La terapia personalizada de receptores de células T puede ser más adecuada para ciertos grupos raciales y étnicos porque tenemos HLA-B7, pero no lo encontrará en Corea, esa es una diferencia muy real", dijo, refiriéndose a un tipo de HLA que es más común entre los grupos del norte y oeste de Europa. Tales fenómenos subyacen a la importancia de aumentar la diversidad en las poblaciones de ensayos clínicos.

"No siempre está claro qué es y qué no es generalizable, por lo que hay un gran interés en lograr que una mayor población de afroamericanos o latinos participe en esos ensayos clínicos para que haya datos más generalizables", dijo Sharman.

Pero a pesar del reconocimiento generalizado de que la falta de diversidad en los ensayos es un problema, no se hizo a propósito.

"No es culpa de los patrocinadores, y tampoco es culpa de los centros de investigación", dijo el Dr. Fabian Sandoval, CEO del Instituto de Investigación Clínica Emerson con sede en Washington y participante en el panel BIO, en una entrevista telefónica.

Sandoval, quien también presenta el programa de Telemundo "Tu Salud Tu Familia", dijo que el problema no es el racismo entre científicos y médicos, sino una constelación de factores culturales, económicos y sociales.

"El problema es que no todas las personas enfermas van al médico", dijo.

La falta de seguro de salud puede obligar a las personas a acudir a los herbolarios tradicionales. Esto también podría deberse a la falta de conciencia o educación: las minorías podrían ni siquiera saber que se están realizando ensayos clínicos y podrían inscribirse.

Dado este contexto, algunos dicen que tales problemas sistémicos son la razón por la cual los esfuerzos de la FDA pueden no tener demasiado efecto. El problema parece ser mucho más complicado de lo que una guía puede abordar, dijo Arthur Caplan, profesor de bioética en la Universidad de Nueva York.

"En un país con acceso desigual a la atención médica hay grandes obstáculos", dijo Caplan en una entrevista telefónica. "Es especialmente difícil reclutar minorías para la investigación, cualquier que sea la guía que se apruebe".

La falta de participación en el sistema de atención médica en general, la subutilización de la atención especializada debido a problemas de acceso y precios, la dificultad para encontrar transporte para llegar a los centros de ensayos clínicos, las barreras del idioma y la desconfianza hacia la investigación médica contribuyen a que haya una representación insuficiente de las minorías [con menos recursos] en los ensayos clínicos, dijo.

"Estos son problemas difíciles, algunos de los cuales requieren una reforma del sistema de salud, no guías", dijo.

Monroe, que defiende las luchas de los afroamericanos contra el Alzheimer, hizo eco de que se necesita una respuesta formal más que una guía.

"Dada la importancia de la inversión en investigación por parte de los contribuyentes, patrocinadores y otros, hay que adoptar un enfoque más intencional para eliminar los criterios de exclusión innecesarios, minimizar las barreras a la participación, especialmente para comunidades diversas, como el idioma y la falta de acceso a los centros de investigación cerca de la residencia de estas poblaciones, y el abordaje tiene que ser más formal", dijo.

Sin embargo, otros fueron más optimistas respecto al efecto de la guía de la FDA.

Jeff Kozloff, CEO de TrialScope, una empresa que trabaja en la transparencia y cumplimiento de las regulaciones en los ensayos clínicos con sede en Jersey City, Nueva Jersey, dijo en una entrevista telefónica que las sugerencias de incluir en los ensayos a mujeres embarazadas y adolescentes son de especial interés, y los diseños de ensayos podrían ser más adaptables. "No sólo está mejorando la conciencia sobre los ensayos, sino que se están flexibilizando las restricciones sobre quién puede participar y ampliando la elegibilidad de las personas", dijo.

Cualquier efecto que la guía preliminar tenga a largo plazo probablemente será gradual, en lugar de ser algo instantáneo como un interruptor de luz, dijo Kozloff. Pero TrialScope y los patrocinadores de ensayos que usan sus servicios se toman el tema de la diversidad muy en serio y siguen probando diferentes tácticas para mejorarla, por ejemplo, a través de la selección de centros de investigación en áreas donde residen poblaciones diversas, haciendo que la participación sea menos onerosa y ajustando los criterios de inclusión y exclusión, dijo.

"Si esos criterios se pueden flexibilizar para reducir la carga al paciente, en el futuro tendrán un gran impacto", agregó Kozloff.

Las universidades también pueden ayudar, agregó Sandoval, señalando el programa de Embajadores Culturales de la Universidad de Yale, que se ha asociado con la Junta por la Acción Progresista y la Iglesia Metodista Episcopal Africana de Zion para llevar a cabo actividades de divulgación en New Haven y entre las comunidades latinas y afroamericanas de Connecticut para impulsar la participación en ensayos clínicos.

Cuando se interactúa con comunidades diversas, es importante tener competencia cultural y lingüística, y eso va más allá del bilingüismo.

Por ejemplo, el uso de tecnología como dispositivos portátiles para mejorar la participación en ensayos clínicos sin sobrecargar a los pacientes con la necesidad de viajar con frecuencia a los centros de investigación requiere buenos servicios de Internet y conectividad decente.

Pero Sandoval dijo que también es importante utilizar idiomas que la gente entienda, no sólo en español, sino que también utilicen términos comunes para afecciones médicas. Muchas comunidades usan jergas para hablar sobre las enfermedades, como en algunas comunidades afroamericanas, donde las personas con diabetes dirán que "tienen azúcar", dijo Sandoval.

De hecho, la necesidad de tener sensibilidad cultural puede manifestarse en varios lugares. Por ejemplo, entre los navajo, la tribu nativa americana, hablar de una enfermedad en un paciente mayor y más tradicional se puede tener que hacer en tercera persona, porque decirle a una persona que tiene una enfermedad en segunda persona se puede interpretar como una maldición, según un artículo de 2011 en la revista especializada Drug Store News (<https://www.drugstorenews.com/pharmacy/navajo-pharmacist-fills-patient-education-gap/>).

Sin embargo, el problema de la diversidad en los ensayos clínicos no está resuelto, el aumento de la medicina de precisión y de las nuevas terapias de vanguardia resaltan la importancia crucial de encontrar una solución.

"Dado que EE UU está comenzando a crear atención médica personalizada y medicina de precisión, sería importante construirla correctamente para garantizar que estas comunidades no se queden rezagadas, sino que sean incluidas, y que se eliminen las barreras a su participación", dijo Monroe.

**La participación de la comunidad es clave para el reclutamiento y la diversidad de ensayos clínicos.** (*Community engagement is key to clinical trial recruitment and diversity*)

Bobby Clark y Ronnie Tepp

Statnews, 23 de agosto de 2019

<https://www.statnews.com/2019/08/23/clinical-trial-recruitment-diversity-community-engagement/>

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Hemos traducido este artículo para que los lectores conozcan las estrategias que se están utilizando para captar participantes para los ensayos clínicos. Nos preocupa la ineficiencia del actual modelo de investigación y desarrollo de medicamentos, y pensamos que, en este momento, hay demasiados pacientes participando en ensayos clínicos que no aportarán avances científicos significativos, por lo que no son éticos. Además, los procesos descritos en este artículo hablan más de cómo se puede manipular a las minorías que de asegurar que el consentimiento informado se otorga de forma libre e informada.

### Empieza la noticia

En EE UU, durante años, los ensayos clínicos han presentado dos problemas bien conocidos: no reclutan suficientes personas y no reflejan la diversidad de nuestra nación.

La buena noticia es que si se resuelve el problema de la diversidad se pueden resolver ambos problemas. Se matarían dos pájaros de un tiro.

Los investigadores, cuyo trabajo es conseguir participantes para los ensayos clínicos, han comenzado a asociarse con compañías tecnológicas para encontrar soluciones modernas a este problema de larga data. Sin embargo, este enfoque es sólo un parche temporal a un problema que requiere un remedio más prolongado y sostenido.

Primero, los hechos: el 25% de los ensayos oncológicos no logran inscribir [1] el número de participantes que necesitan, y el 18% de los ensayos finalizan a los tres o más años con menos de

la mitad del número objetivo de participantes. Hasta el 86% de los ensayos clínicos no alcanzan los objetivos de reclutamiento en el período de tiempo especificado [2].

Estas fallas tienen costos científicos y financieros significativos. No reclutar suficientes participantes puede comprometer los resultados de un ensayo, que ha sido diseñado para responder una pregunta de investigación específica y tiene que reclutar un número específico de participantes. También plantea preguntas éticas sobre los riesgos y beneficios para los pacientes que se ofrecen como voluntarios para ensayos que no pueden llevarse a cabo según lo previsto.

Los ensayos clínicos pueden fallar incluso cuando logran reclutar el número específico. Esto se debe a que, si no hay diversidad entre los participantes, el conocimiento que producen no es aplicable a muchos estadounidenses.

El año pasado, ProPublica examinó la asombrosa falta de diversidad en los ensayos clínicos de medicamentos contra el cáncer. La investigación reveló una sub-representación severa e impactante de los afroamericanos en ensayos clínicos para medicamentos contra el cáncer, incluso cuando el tipo de cáncer afecta desproporcionadamente a este grupo.

Y justo la semana pasada, JAMA Oncology [3] publicó un estudio mostrando que pocas veces se informa sobre la raza en los ensayos clínicos sobre el cáncer, y que los negros y los hispanos están sub-representados de manera sistemática en los ensayos importantes que utilizó la FDA para aprobar nuevos medicamentos oncológicos. Los autores del estudio concluyeron que las minorías deben estar mejor representadas en los ensayos clínicos para garantizar la validez de los resultados y que los beneficios sean replicables en todos.

Esta disparidad no se limita únicamente a la raza. La mayoría de los ensayos clínicos adolecen de falta de participación de minorías raciales, étnicas, de género y sexuales, así como de ancianos, personas que viven en áreas rurales y personas de diferentes niveles socioeconómicos.

Esta falta de inclusión dificulta gravemente el progreso en la investigación y el desarrollo farmacéutico. Y cuando ocurre un gran avance, es difícil o imposible saber si el descubrimiento funcionará entre poblaciones no representadas en los estudios.

Las empresas tecnológicas están empezando a involucrarse en este problema y ofrecen nuevas ideas que tienen como objetivo diversificar la investigación clínica y aumentar la participación de diferentes etnias. Entre estas se incluyen desde grandes empresas como Verily y Uber Health de Google hasta compañías pequeñas empresas que se han incorporado recientemente. El objetivo de estas empresas y sus socios farmacéuticos es utilizar nuevas estrategias para contactar a los pacientes y facilitarles la inscripción y participación en ensayos. Algunas compañías han simplificado una parte esencial de la participación en el ensayo al hacer más sencillo la obtención del consentimiento informado en línea. Otros usan aplicaciones móviles para enviar mensajes personalizados que ayudan a los participantes a seguir los protocolos de los ensayos y cumplirlos.

Si bien es un paso en la dirección correcta, la tecnología por sí sola no puede resolver los desafíos de reclutamiento que

enfrentan los ensayos clínicos. Esto se debe a que en muchas comunidades sigue habiendo un escepticismo profundo y se cuestiona el valor de los ensayos clínicos. Superar ese escepticismo requiere mejorar la confianza, así como obtener la validación de instituciones y figuras comunitarias respetadas.

Las compañías biofarmacéuticas y otras que realizan estudios clínicos deben desarrollar estrategias de participación comunitaria que se centren en construir relaciones auténticas, a largo plazo, con las comunidades a las que quieren llegar y con las personas que viven en ellas. Sabemos esto por experiencia de primera mano.

Durante los últimos tres años, nuestra compañía, HCM Strategists, ha trabajado con el Programa de Investigación Todos Nosotros (All of Us) de los Institutos Nacionales de Salud. El objetivo de este programa es inscribir a un millón o más de personas de EE UU para que voluntariamente brinden información sobre sí mismos que ayude a descubrir estrategias para administrar medicamentos de precisión. El programa ha avanzado, como se describe en un informe especial reciente en el *New England Journal of Medicine*, pero aún queda mucho trabajo por hacer [4].

Nuestro enfoque se ha centrado en involucrar a grupos de interés - el arte y la ciencia de construir relaciones y asociaciones con posibles participantes- para garantizar que las personas que el programa inscribe reflejen la diversidad de nuestro país. Hemos aprendido que hay mucho trabajo que es importante antes de comenzar el reclutamiento para los ensayos clínicos hay que hacer mucho trabajo con las comunidades

Primero, las personas deben recibir educación sobre los beneficios personales y los riesgos asociados con la participación en la investigación clínica. En segundo lugar, los patrocinadores de ensayos clínicos deben explicar claramente cómo su investigación puede beneficiar a toda una comunidad. En tercer lugar, los investigadores deben abordar las preocupaciones sobre los abusos históricos que han ocurrido al hacer investigación biomédica en las comunidades minoritarias, y las medidas que se están tomando para evitar que vuelvan a suceder.

Si esa información la comparte un mensajero confiable es más probable que se genere la apertura necesaria para que individuos y comunidades que históricamente han estado sub-representadas en la investigación se inscriban en el ensayo clínico.

Para poner en práctica estos hallazgos, hemos construido y fomentado una red nacional que cuenta con más de 1.000 organizaciones comunitarias y proveedores de atención médica que sirven como validadores e intermediarios confiables para educar a los posibles participantes en el valor de la medicina de precisión y de la participación en el programa Todos Nosotros.

Trabajamos con todos, desde YMCA locales hasta líderes eclesiásticos y sociedades profesionales que representan a médicos y enfermeras. Estas son las voces de la comunidad en quienes las personas confían y a quienes escuchan cuando se trata de temas de importancia, como la participación en la investigación clínica.

Este enfoque nos ayuda a Todos Nosotros a establecer la confianza, la transparencia y el valor que se requiere para garantizar la participación de las comunidades históricamente sub-representadas en la investigación biomédica. La pregunta para otros investigadores que realizan ensayos clínicos es la siguiente: ¿Cómo piensan combinar soluciones tecnológicas con voces confiables de la comunidad? Si no lo hacen, sus esfuerzos pueden ser en vano.

Todos tenemos interés en asegurar que los ensayos clínicos tengan éxito y que el conocimiento que aporten sirva para promover la salud de todos los estadounidenses. La tecnología tiene un papel que desempeñar para alcanzar este objetivo, pero no se puede implementar de forma aislada. Una aplicación móvil no será suficiente para motivar a las personas escépticas o que desconocen la investigación biomédica. La participación a nivel individual y comunitario es absolutamente esencial y requiere la utilización de relaciones interpersonales reales que generen confianza en las poblaciones.

Estas son las nuevas reglas de participación en la investigación biomédica.

Bobby Clark y Ronnie Tepp son directores del equipo de innovación en salud de HCM Strategists. La investigación reportada en esta publicación fue apoyada por la Oficina del Director de los Institutos Nacionales de Salud con la beca OT2OD023206. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente los puntos de vista oficiales de los Institutos Nacionales de Salud.

#### Referencias

1. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018;11:156–164. Published 2018 Aug 7. doi:10.1016/j.conctc.2018.08.001
2. Huang GD et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials*, 2018; 66: 74-79 <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.01.003>
3. Loree JM, Anand S, Dasari A, et al. Disparity of Race Reporting and Representation in Clinical Trials Leading to Cancer Drug Approvals From 2008 to 2018. *JAMA Oncol.* Published online August 15, 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1870
4. The All of Us Research Program Investigators. The “All of Us” Research Program. *N Engl J Med* 2019; 381:668-676 DOI: 10.1056/NEJMs18

#### **Navegadores de ensayos: la clave para aumentar la participación de los pacientes en ensayos clínicos** (*Trial navigators: The key to increased patient participation in clinical trials*)

Erika Brown

*Clinical Leader*, 16 de julio de 2019

<https://www.clinicalleader.com/doc/trial-navigators-the-key-to-increased-patient-participation-in-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos. Hemos traducido este artículo porque nos parece importante conocer las estrategias que utilizan los promotores de ensayos clínicos. Estamos de acuerdo en que hay que acompañar a los pacientes que se inscriben en los ensayos, sobre todo para asegurarnos de que siguen las instrucciones, no

se exponen a riesgos innecesarios y no adoptan comportamientos que pueden comprometer la calidad de la información recabada. Sin embargo, pensamos que esta tarea debe ser independiente de las actividades de reclutamiento para los ensayos clínicos. Una cosa es acompañar a los que han decidido inscribirse y otra cosa es promover las inscripciones. Tal como hemos expresado en otras ocasiones, dada la elevada tasa de fracaso de ensayos clínicos, sobre todo en oncología, pensamos que muchos de los participantes en los ensayos clínicos no van a contribuir al progreso de la ciencia y en cambio sí se exponen a los riesgos inherentes de los medicamentos poco conocidos. Antes de promover la participación en ensayos clínicos, creemos que hay que revisar el modelo actual de investigación y desarrollo de medicamentos nuevos.

### Empieza el artículo

Las tasas terriblemente bajas de participación en los ensayos clínicos oncológicos, especialmente en el entorno comunitario, no son secretas [1,2]. El hecho es que el 98% de la población de pacientes no conoce los ensayos disponibles, no sabe cómo solicitar su participación, o está bajo demasiada tensión financiera y emocional, etc. para considerar su participación en un ensayo. La culpa de esto recae legítimamente en los proverbiales hombros de los principales interesados: la industria biofarmacéutica, las instituciones de atención médica, el gobierno y, sí, los grupos de apoyo a los pacientes. El hecho es que podría haber una respuesta muy simple a este gran problema: pacientes entrenados para ser navegadores de ensayos clínicos [3].

Mi premisa es que los navegadores de ensayos más exitosos son otros pacientes y sus cuidadores. Los que tenemos experiencia real somos el grupo de interés más importante. Somos los que tenemos un interés personal en ver sobrevivir a nuestro ser querido; nosotros somos los que queremos vencer nuestro propio cáncer. Y a los pacientes nos encanta poder ayudar a otros pacientes, tanto como ayudaríamos a cualquier miembro de la familia. Hemos aprendido que una de nuestras prácticas más saludables es ayudar a otros pacientes.

¿Por qué es tan importante tener pacientes / cuidadores haciendo este papel de guía? Porque los pacientes confían en nuestra gente: nuestros "hermanos y hermanas" que padecen la misma enfermedad. Los únicos que realmente saben por lo que estamos pasando son los otros sobrevivientes; el paciente sobreviviente ha hecho algo que queremos emular para poder recuperarnos. Ese paciente ha caminado en nuestros zapatos y sabe cómo nos sentimos. Ese cuidador comprenderá nuestros temores y se relacionará con nuestras objeciones. Más tarde, le presentaré a Tom Marsilje, un paciente que ejemplifica esta idea. Tom, un científico que investiga para desarrollar medicamentos nuevos, estaba dispuesto a compartir su conocimiento con los que nos comunicamos con él. Los pacientes y cuidadores confiaron y se fiaron profundamente en su dirección y orientación auténticas.

### Se necesita un pueblo: el modelo de Colontown

Como paciente, fundé Colontown, una comunidad global en línea de cáncer colorrectal dirigida por pacientes. Lo que hace que Colontown sea único es que nuestra comunidad alberga cerca de 150 debates separados, íntimos y dirigidos a "vecindario" específicos, cada uno sobre un aspecto específico relacionado con vivir y recibir tratamiento en las diferentes etapas de cáncer

colorrectal (CCR). Nuestro objetivo es capacitar a los pacientes para que escojan su propia trayectoria hacia la recuperación del diagnóstico de cáncer.

Aún más exclusivo para una comunidad de pacientes: nueve de esos vecindarios se centran en aprender sobre ensayos clínicos para CCR. Por ejemplo, la Clínica MSS de Tom: una experiencia original de Colontown, está compuesta por más de 1.200 pacientes y cuidadores que están discutiendo, y en muchos casos participando, en ensayos clínicos. (Alrededor del 95% de los tumores de nuestra población con CCR tienen un "estado de microsatélites estable" o MSS). Aquí, se guía a las personas hacia el aprendizaje científico, para que apliquen su aprendizaje a sus propios casos y compartan sus fundamentos y estrategias de tratamiento con otros. Cuando los escáneres muestran que el tumor permanece estable o se reduce, se corre la voz rápidamente. Las bitácoras electrónicas (*blogs*) sobre la progresión se transforman rápidamente en la búsqueda conjunta de nuevas estrategias y en la definición de los próximos pasos. Los avances en los estudios preclínicos y la utilidad de las biopsias líquidas se discuten extensamente, así como las frustraciones sobre el estado actual de los ensayos clínicos. Colontown es una instantánea de los pacientes con CCR de todo el mundo, que ven los ensayos clínicos como una oportunidad para recibir los tratamientos del mañana.

La misión de Colontown es atraer, educar y capacitar a los pacientes, ayudándoles a comprender la ciencia que hay detrás del tratamiento del cáncer colorrectal. El objetivo de esta inmersión repentina en la ciencia es que cada paciente pueda tener un "panorama general de la situación" que sea realista, similar a la visualización del mapa GPS en los automóviles de hoy, y de lo que puede esperar durante su futuro tratamiento. Que los pacientes seamos participantes proactivos en nuestras decisiones de tratamiento y trayectorias redundan en nuestro propio beneficio. En Colontown, ayudamos a nuestros pacientes a tomar decisiones bien informadas sobre el tratamiento, y hemos aprendido, para nuestro deleite, que nuestros mejores oncólogos CCR quieren lo mismo para nosotros.

### La historia de Tom

Tom Marsilje, Ph.D., es el homónimo de todas nuestras discusiones sobre ensayos clínicos en Colontown y fue nuestro primer paciente / científico / educador / guía. El mismo día en que la FDA aprobó el medicamento contra el cáncer de pulmón que él mismo descubrió, Tom recibió su primera colonoscopia. El mismo día que palpó el éxito de su descubrimiento, también se enteró de que tenía cáncer avanzado de colon. Más tarde me dijo que ese fue el día en que decidió dedicar el resto de su vida a ayudar a otros aún más directamente, al mismo tiempo que buscaba su propio ensayo clínico CCR. Tom se dedicó a ayudar a otros pacientes a comprender el valor del ensayo clínico para sus propias estrategias de recuperación, al tiempo que explicaba los fundamentos que respaldaban cada ensayo.

Tom era el científico y profesor de ciencias que podíamos entender y a quién queríamos y respetábamos mucho.

La metáfora de Tom para la conquista triunfante del tratamiento contra el cáncer era simple y poderosa: cuando comenzamos nuestra trayectoria en el tratamiento contra el cáncer tenemos que vernos como un avión a reacción al "final de la pista de

despegue". Nuestra estrategia debe consistir en tener nuestros "tanques de combustible" imaginarios llenos con toda la información existente. Hacer esto informa de antemano nuestra primera decisión sobre el tratamiento y, por lo tanto, nos equipamos para poder acelerar a fondo en la "pista" de tratamiento y, con suerte, despegar hacia una vida renovada.

Pero también necesitamos tener "otros aviones en la pista": las siguientes opciones de tratamiento alineadas, basadas en información científica y datos de ensayos, pero informadas por las experiencias y percepciones de otros pacientes. ¿Cómo encontramos ensayos que funcionen para nuestra propia situación? ¿Cómo damos sentido a los criterios de inclusión y exclusión y evitamos decisiones imprudentes que podrían limitar nuestras opciones futuras? ¿Cuáles son los aspectos básicos para inscribirse en un ensayo? El trabajo de Tom fue un modelo por el papel vital que pueden tener los pacientes que ayudan a otros pacientes a navegar por el abrumador panorama de los ensayos clínicos.

Debido al trabajo de Tom para ayudar a los pacientes, Colontown ahora está en el radar de los interesados en ensayos clínicos. Tom era tan activo en nuestra vida diaria, que pacientes que de otra manera nunca hubieran considerado buscar un ensayo clínico se han inscrito en ensayos. La noción de tener un navegador o guía de pacientes bien informado ha echado raíces en nuestra comunidad. Alentamos a todos los pacientes a unirse a nuestros vecindarios de ensayos clínicos, incluso si están respondiendo a los tratamientos estándar, para familiarizarse con la jerga científica y los procesos de los ensayos. Nuestros esfuerzos han atraído la atención de los medios, mucho más allá de Colontown [4].

Lamentablemente, Tom no pudo calificar para ningún ensayo. Pero ayudó a otros a comprender el fundamento científico y la eficacia de los ensayos que consideró que tendrían mérito terapéutico para otros pacientes. Tom nos enseñó la importancia de lograr la alfabetización médica, más temprano que tarde, para nuestra propia supervivencia. Le agradecería saber que tenemos un grupo emergente de pacientes y cuidadores que ahora realizan la misma función que él, con el mismo cuidado y preocupación por ayudar a los demás. Las personas a las que asesoró se han convertido en mentores / navegadores (informalmente), y están transmitiendo lo que saben a los demás. En Colontown cada día somos testigos de pacientes nuevos que lo "entienden" y les preguntamos qué pueden hacer para aprender más ciencia y retribuir a su comunidad.

### **Biopharma ocupa un lugar en la mesa**

Es posible que ahora se pregunte cómo la industria biofarmacéutica podría participar en estos esfuerzos. Una forma práctica es apoyar financieramente la promoción continua y la capacitación científica de nuestra creciente lista de entrenadores en ensayos como Tom: pacientes y cuidadores que participan activamente en nuestros debates en el vecindario de ensayos de Tom (y otros) en Colontown.

También podría invitarnos a reunirnos con ellos y sus científicos. Si tiene gente que nos podría ayudar a capacitar a nuestros pacientes a través de talleres, lo agradeceríamos. Podríamos utilizar su conocimiento científico para seleccionar y capacitar adecuadamente a nuestros pacientes para proporcionar este servicio que puede salvar vidas.

Nuestra clase inicial de aprendices de pacientes / cuidadores, algunos de los cuales fueron asesorados directamente por el propio Tom antes de su desafortunada muerte por CCR, ahora tratan, de diversas formas, de desarrollar este modelo. En el futuro, buscaremos lo siguiente:

- Construir la base de datos de pacientes / cuidadores interesados
- Trabajar con navegadores de ensayos científicamente capacitados para crear y ofrecer los cursos de capacitación.
- Obtener fondos de la industria para capacitar y compensar a nuestro nuevo plantel de pacientes / navegadores.
- Crear un método para evaluar la efectividad de la capacitación (documentando si hay una mayor participación en el ensayo, difundiendo información asociada al ensayo, ofreciendo mejor educación relacionada con el ensayo a la comunidad de pacientes, etc.)
- Buscar formas de integrar a los capacitadores de ensayos de Tom en centros oncológicos y clínicas comunitarias donde puedan brindar ayuda a los ensayos y aumentar el conocimiento sobre la disponibilidad de ensayos clínicos.

El legado de Tom es el de una persona que se dedicó a buscar resultados positivos para los pacientes que podrían obtenerse a través de los ensayos clínicos. Actualmente, en Colontown, apoyamos a aproximadamente 4.500 ciudadanos comprometidos con pacientes y cuidadores, 1.500 de los cuales también participan activamente en el aprendizaje sobre ensayos clínicos apropiados. Nuestra población proactiva está causando gran impresión en sus médicos tratantes y, como consecuencia, muchos de los principales oncólogos están ayudando a guiar estas discusiones científicas. Y nuestras crecientes filas de pacientes poderosos, habilitados, proactivos y decididos son un testimonio amplio de que el modelo de navegador/guía de ensayos clínicos es exactamente el adecuado para aumentar la participación del paciente en los ensayos clínicos y mejorar el proceso de recuperación del cáncer.

### **References:**

1. <https://www.pbs.org/newshour/show/cancer-treatment-progress-stunted-by-lack-of-volunteers>
2. <https://www.cancernetwork.com/oncology-journal/inadequate-awareness-and-participation-cancer-clinical-trials-community-oncology-setting>
3. <https://www.pbs.org/newshour/show/cancer-treatment-progress-stunted-by-lack-of-volunteers>
4. <https://colontown.org/colontown-in-the-news/>



**Médicos que refieren pacientes y ensayos clínicos: ir más allá del mito***(Referring physicians and clinical trial enrollment: Moving beyond the myth)*

White Paper

BBK, 4 de octubre de 2019

<https://innovations.bbkworldwide.com/library/referring-physicians-and-clinical-trial-enrollment-moving-beyond-the-myth>

Traducido por Salud y Fármacos

De la información que contiene este documento nos parece importante resaltar el siguiente párrafo:

“Además, el hallazgo de que el 76% de los médicos [que refieren] nunca realizaron un ensayo clínico revela una oportunidad sin explotar cuando se considera junto con los hallazgos que el 65% de los pacientes que han participado en un ensayo clínico lo hicieron con su médico como investigador. Parecería que, al aumentar el número de investigadores, los patrocinadores podrían aumentar el número de pacientes expuestos a la investigación clínica como una opción”.

**EE UU. Las terapias oncológicas caras de Gilead y Novartis pierden los pacientes que participan en tratamientos experimentales***(Expensive Gilead, Novartis cancer therapies losing patients to experimental treatments)*

Deena Beasley

Reuters, 30 de julio de 2019

<https://www.reuters.com/article/us-gilead-novartis-trials-focus/gilead-novartis-cancer-therapies-losing-patients-to-experimental-treatments-idUSKCN1UP100>

Traducido por Salud y Fármacos

Según datos recientes, un número inusualmente alto de pacientes estadounidenses con linfoma eligen terapias experimentales en lugar de las terapias celulares costosas de Gilead y Novartis, lo que ayuda a explicar por qué las ventas de esos dos productos no son las que se esperaban.

Tanto Yescarta de Gilead como Kymriah de Novartis, que son terapias conocidas como "CAR-T", fueron aprobadas en 2017. Pero los planes de seguros privados y públicos de momento no las cubren por su elevado precio (US\$373.000 por tratamiento único) a lo que hay que añadir los gastos hospitalarios, pudiendo resultar en una factura de más de un millón de dólares por paciente.

Las ventas de ambos CAR-Ts, que cuando salieron al mercado se anunciaron como posibles medicamentos de grandes ventas, han tardado en venderse. En el segundo trimestre, Novartis, que ha tenido problemas para cumplir con las especificaciones de fabricación de EE UU, obtuvo ventas de Kymriah por US\$58 millones, mientras que Gilead ingresó US\$120 millones por Yescarta.

Estos nuevos tratamientos toman células del sistema inmunitario de cada paciente individual y las rediseñan para combatir ciertos cánceres hematológicos, manteniendo a cerca del 40% de los pacientes vivos durante más de dos años, según algunos estudios.

Sin embargo, Medicare, el plan de salud del gobierno federal para personas mayores, que se estima que cubre más de la mitad de los pacientes con linfoma elegibles para un CAR-T, después de casi dos años de retraso aún está resolviendo los términos de pago. Las aseguradoras privadas solo cubren las terapias celulares caso por caso, en lugar de establecer pautas de cobertura estándar como lo hacen generalmente para los medicamentos nuevos.

Desde mayo de 2017 a diciembre de 2018, una cuarta parte de casi 900 pacientes adultos con linfoma tratados con CAR-Ts se inscribieron en ensayos clínicos, según Vizient, una consultora de atención médica.

Eso es inusual, ya que los pacientes generalmente prefieren usar tratamientos aprobados por la FDA antes de considerar un medicamento experimental que se está probando en un ensayo clínico. Un estudio reciente del Instituto Nacional del Cáncer estimó que solo el 8% de todos los pacientes con cáncer participan en ensayos.

Vizient analizó las facturas que recibieron los seguros de salud de 58 de los hospitales más importantes de EE UU, que incluían la mayoría de los centros autorizados para administrar CAR-Ts. Vizient descubrió que las facturas médicas de los pacientes que participan en ensayos clínicos, que reciben las terapias celulares gratuitamente de la industria, eran aproximadamente un 50% más bajas que las de las personas tratadas comercialmente con Yescarta o Kymriah. Los pacientes tratados con CAR-T casi siempre ingresan en un hospital para controlar los efectos secundarios graves.

"Un reembolso hospitalario inadecuado, especialmente para los pacientes de Medicare, puede ser un factor disuasivo significativo para que los hospitales utilicen los CAR-Ts aprobados comercialmente", dijo a Reuters Jennifer Tedaldi, directora asociada de la firma consultora ZS Associates. Tedaldi explicó que algunos hospitales refieren a los pacientes a ensayos clínicos o eligen no usar CAR-Ts.

Hay un gran número de ensayos. La Coalición del Linfoma estima que en EE UU hay 120 ensayos de etapa media y tardía para el linfoma difuso avanzado de células B grandes, la indicación para la que Yescarta y Kymriah están aprobadas. Incluyen estudios que combinan Yescarta o Kymriah con otros tratamientos, con la esperanza de hacerlos más seguros y efectivos, así como terapias CAR-T competidoras y otros enfoques novedosos para el cáncer de sangre.

"Hay mucha actividad alrededor de los CAR-T, por tratarse de una terapia con potencial curativo tras una administración única", dijo Novartis en un comunicado enviado por correo electrónico. "Como parte de nuestro programa comercial, tenemos en cuenta que es probable que un porcentaje de pacientes reciban tratamiento en ensayos clínicos".

Gilead dijo que está trabajando para expandir el uso comercial de Yescarta, y más oncólogos están derivando pacientes a medida que se conocen los resultados. "En general, el porcentaje de pacientes que van a ensayos clínicos es pequeño", dijo Remus Vezan, jefe de desarrollo clínico, en la unidad de terapia celular Kite de Gilead.

El presidente ejecutivo de Gilead, Daniel O'Day, dijo en una conferencia telefónica que "claramente hay algunos factores a corto plazo que pueden afectar el uso de Yescarta", y agregó que ha estado involucrado en discusiones sobre el reembolso de los CAR-T.

### Una cosa va por la otra

El Centro Integral de Cáncer O'Neal de la Universidad de Alabama, dijo que ahora refieren una cuarta parte de sus pacientes con linfoma a ensayos clínicos. El centro, con sede en Birmingham, está autorizado para administrar Yescarta, pero aún no la han utilizado en un paciente que tenga que pagar por falta de cobertura de seguro.

"Estamos negociando activamente con los seguros... este es un tratamiento costoso, por lo cual quieren tener confianza en nosotros", dijo el Dr. Amitkumar Mehta, jefe del programa de linfoma del centro. Al mismo tiempo, "no todos los pacientes calificarán para un ensayo clínico. Una cosa va por la otra. Hay un beneficio en el gasto, pero al mismo tiempo está recibiendo una terapia experimental".

El alto porcentaje de pacientes que se refieren a los ensayos CAR-T podría sesgar los cálculos de reembolso de Medicare, que se basan en costos promedio. En abril, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid solicitaron comentarios públicos sobre "cómo abordar el número significativo de casos relacionados con ensayos clínicos".

La Sociedad Estadounidense de Hematología instó a la agencia a excluir los casos provenientes de los ensayos en sus cálculos, citando datos de facturas que muestran que los cargos promedio de farmacia para los pacientes en ensayos clínicos está cerca de US\$100.000, en comparación con más de US\$600.000 para los que no están en los ensayos.

Medicare también ha propuesto aumentar su pago máximo de los costos estimados de CAR-T del 50% al 65%.

"Ha habido algunas señales prometedoras, pero aún no tenemos una vía clara para los pagos de Medicare", dijo a Reuters Jack Kolosky, director de operaciones del Centro de Cáncer Moffitt en Tampa, Florida. Dijo que Moffitt tiene US\$12 millones de facturas no pagadas de Medicare por los tratamientos CAR-T, y espera que se le pague esa cantidad en este año fiscal que comenzó el 1 de julio.

**Trabajo editorial de:** Michele Gershberg y Edward Tobin

### ¿Cuánto dinero mueve el reclutamiento de los pacientes?

*Salud y Fármacos*, 25 de octubre de 2019

Según un informe reciente de la empresa de consultoría Root Analysis, que analizó los datos de 140 compañías dedicadas a reclutar y retener pacientes en ensayos clínicos, en el 2030 este mercado llegará a los US\$5.300 millones [1].

También nos informa que:

Como es sabido, alrededor del 80% de los ensayos clínicos no logran reclutar la muestra necesaria de pacientes en el período

establecido. El 37% de los centros de investigación no inscriben el número de pacientes que se había estimado, y alrededor del 10% de los centros no reclutan a ningún paciente. Además, hay una tasa de abandono del 30%.

Estos atrasos tienen un costo importante para las empresas, porque por cada día de atraso en la salida al mercado de un medicamento nuevo pueden perder hasta US\$8 millones de ventas, cuando se trata de medicamentos de grandes ventas.

El 60% de las compañías utilizan las plataformas de las redes sociales para reclutar pacientes. El 41% usan los medios de comunicación clásicos – televisión, radio y prensa; el 32% propaganda impresa; 32% a grupos de pacientes; 30% referencias médicas; 28% centros de llamadas telefónicas; 27% redes de pacientes; 27% bases de datos privadas de pacientes; 24% envíos por correo; y 14% las historias clínicas, la facturación de las farmacias y datos de utilización de servicios de salud.

Se espera que los interesados en promover los ensayos clínicos lancen campañas de educación en ensayos clínicos como estrategia para incrementar el reclutamiento de los pacientes (como ya hemos visto en otras noticias publicadas en este y otros números de este boletín).

[1]. [https://www.rootsanalysis.com/reports/view\\_document/patient-recruitment-and-retention-services-market-2019-2030/245.html](https://www.rootsanalysis.com/reports/view_document/patient-recruitment-and-retention-services-market-2019-2030/245.html)

### Incentivos para participar en ensayos clínicos

*Salud y Fármacos*, 25 de octubre de 2019

Presentamos algunos de los principales puntos del artículo de Brown et al [1].

En los ensayos clínicos con pacientes con VIH/Sida es frecuente ofrecer incentivos para reclutar y retener a los participantes. Esto se justifica porque suelen ser ensayos que acarrear riesgos y ofrecen pocos beneficios a los inscritos. Sin embargo, la legislación de EE UU, CIOMS y el informe de Belmont advierten que hay que evitar que estos pagos se conviertan en inducción indebida a participar o puedan ser coercitivos y restar autonomía a los participantes. Hasta el momento, no se han establecido parámetros para definir los montos que podrían representar la inducción indebida, y los comités de ética (CEI) tienen dificultades para tomar decisiones sobre este tema. Además, los montos que para la mayoría de los participantes podrían considerarse aceptables, pueden constituir inducción indebida para los pacientes vulnerables.

Brown et al. proponen una estrategia que permitiría establecer el impacto de estos incentivos en los ensayos que inscriben a pacientes con VIH/Sida, y clarificar los parámetros que serían aceptables y evitarían la inducción indebida. Este marco podría ayudar a los comités de ética a tomar decisiones sobre este tema.

Los pagos a los participantes en los ensayos clínicos preocupan, no sólo por los aspectos éticos, sino porque se han detectado comportamientos que ponen en riesgo a los participantes y comprometen la información recabada. Por ejemplo, un estudio detectó que el 75% de los estadounidenses cuyos ingresos son

superiores a US\$40.000 al año por participar en ensayos clínicos ocultaron información a los investigadores principales para satisfacer los criterios de inclusión. Es más, para permanecer en el estudio, los participantes mintieron, ocultaron contraindicaciones y se autolesionaron. Además, algunos participaron en varios ensayos simultáneamente o abandonaron un ensayo para participar en otro que les pagaba más.

Otro estudio documentó que los participantes asocian el monto del pago con el riesgo del estudio. A mayor pago piensan que corren mayores riesgos; y también se ha cuestionado si los incentivos financieros sesgan la muestra a favor de los grupos más desfavorecidos.

En definitiva, se desconoce el impacto de los incentivos financieros en el reclutamiento, la retención y el consentimiento informado de los participantes en ensayos clínicos. Algunos dicen que los CEI son demasiado conservadores y han obligado a que los pagos a los participantes sean demasiado bajos, sobre todo si se tiene en cuenta los riesgos e inconvenientes que aceptan y los beneficios que pueden aportar a la ciencia. Proponen que los CEIs traten de asegurar que los pagos a los participantes sean justos, minimicen el riesgo de explotación, y resulten atractivos para participantes de diferentes estratos socioeconómicos.

Los autores reconocen que los niveles de incentivos tendrán que ajustarse a la población y parámetros locales; y tienen que establecerse teniendo en cuenta los pagos que se están haciendo actualmente y lo que los diferentes grupos de interés consideran que es apropiado y justo.

Para llegar a establecer estos parámetros, los autores sugieren la creación de una base de datos de los pagos a los participantes en estudios de VIH. Por ejemplo, en Sudáfrica se decidió pagar US\$14, en Brasil se prohíbe pagar y los institutos nacionales de salud han elaborado una escala que utiliza las "unidades de incomodidad" que representa el estudio para los participantes.

Para generar esta base de datos los autores proponen los siguientes pasos:

1. Determinar cómo los grupos interesados clave perciben y evalúan los incentivos financieros.
2. Llegar a un consenso, entre esos grupos interesados, sobre los parámetros a tener en cuenta al decidir sobre los pagos.
3. Revisar la literatura para ver lo que se ha pagado en otros estudios de VIH.
4. Desarrollar un marco que facilite la toma de decisiones por parte de los CEIs.

En este proceso es importante incluir a pacientes con VIH que hayan participado en estudios previos.

La base de datos tendría que irse actualizando a medida que se inician otros estudios. Es decir, el monto de los incentivos se añadiría al registro de los ensayos clínicos, incluyendo en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Al tener una base de datos con esta información, los investigadores se verían obligados a justificar en los documentos que presentan al CEI el monto de los incentivos que están ofreciendo. Con esa información el CEI puede evaluar si esa cantidad puede representar inducción indebida o contribuir

a explotar a los participantes, y decidir si aprueban o no el estudio.

La base de datos contribuiría a mejorar la transparencia de los ensayos clínicos, serviría como guía y también permitiría estandarizar los pagos. La experiencia adquirida con los estudios de VIH podría transferirse a los ensayos en otras áreas terapéuticas.

1. Brown B et al. The need to track payment incentives to participate in HIV research. *Ethics and Human Research* 2018; 40(4):8-12.

**Mientras aumenta la preocupación, los ensayos clínicos en que se paga para participar atraen el escrutinio federal** (*Amid rising concern, pay-to-play clinical trials are drawing federal scrutiny*)

Rebecca Robbins

*Statnews*, 6 de agosto de 2019

<https://www.statnews.com/2019/08/06/amid-rising-concern-pay-to-play-clinical-trials-are-drawing-federal-scrutiny/>

Traducido por Salud y Fármacos

Michele Russell-Einhorn ha pasado 23 años trabajando en el mundo de los comités de ética en investigación (CEI), que deciden si autorizan los ensayos clínicos. En todo ese tiempo, nunca había visto tantas propuestas con un mecanismo de financiación inusual y controvertido como en este último año.

Algunos planean pedir a los participantes que paguen aproximadamente US\$7.000 para inscribirse. Otro quería pedir más de US\$250.000.

En cada caso, había "serias preocupaciones acerca de cuán ético era cobrar a las personas por participar en la investigación, y si era absolutamente necesario", dijo Russell-Einhorn, director de la oficina que vigila el cumplimiento de las regulaciones en Advarra, el segundo comité de ética de tipo comercial más grande de EE UU.

Estos estudios han llamado la atención de los reguladores federales. La FDA solicitó recientemente a un comité asesor federal que considere cómo los investigadores deberían abordar tales ensayos, confirmó un portavoz de la agencia. Los miembros de ese panel ahora están redactando recomendaciones sobre el tema. Y los Institutos Nacionales de Salud pidieron al comité que considere si los recursos que tienen para guiar a los pacientes que están considerando participar en un ensayo clínico son adecuados para los escenarios en que se les solicita que paguen, confirmó un portavoz de esa agencia.

El nuevo escrutinio refleja la creciente preocupación por estos ensayos, en un momento en que parece que están aumentando en volumen, y cuando varios han atraído la atención de los medios.

El año pasado, STAT informó sobre un plan en la Florida para cobrar una tarifa a las personas mayores que podía alcanzar hasta US\$285.000 para inscribirse en un ensayo clínico en el que recibirían transfusiones de sangre joven para tratar de prevenir el envejecimiento. Según Holly Fernández Lynch, bioética de la Universidad de Pensilvania que forma parte de un subcomité que

está ayudando a redactar las recomendaciones, esa propuesta motivó, al menos en parte, al Comité Asesor de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos sobre Protecciones de Investigación Humana, o SACHRP, a abordar el tema.

En el mismo campo, Ambrosia, una empresa de reciente creación, hace poco realizó un ensayo clínico en que cobró a unas 80 personas US\$8.000 por cabeza para obtener una infusión de plasma sanguíneo de un donante joven, antes de detener su negocio en respuesta a una advertencia de la FDA. Mientras tanto, una clínica en Panamá inscribió a 20 niños autistas en un ensayo de células madre y cobró a los padres US\$7.200, informó el sitio de noticias científicas Spectrum el mes pasado.

Las regulaciones de la FDA permiten este tipo de ensayos en "circunstancias extraordinarias", como cuando el medicamento que se está probando tiene un precio tan alto que, de lo contrario, el ensayo no podría ejecutarse. (Cuando se preguntó a un portavoz de la FDA por qué la FDA recomendó que SACHRP abordara el tema de los ensayos de pago por participar, dijo que la agencia sugiere temas que cree que "pueden ser de interés para una amplia gama de partes interesadas").

Pero los expertos dicen que estos ensayos son éticamente indeseables por varias razones: en el peor de los casos, corren el riesgo de ser el disfraz que utiliza una empresa para beneficiarse de pacientes desesperados. Pero incluso cuando las intenciones son buenas, es probable que los ensayos sólo inscriban a aquellos pacientes que pueden permitirse participar, lo que sesga los resultados. También el diseño del estudio podría ser débil, podría no ser a ciegas ni tener grupo control, porque los pacientes probablemente serían reacios a pagar para recibir un placebo. Y pueden reforzar la convicción frecuente, si bien errónea, que tienen los pacientes de que los ensayos clínicos permiten acceder a tratamientos con garantías de que los van a ayudar.

Aun así, SACHRP no quiere descartar la posibilidad de que tales ensayos puedan ser valiosos en casos excepcionales, dijo Fernández Lynch.

"En los ejemplos que tenemos, que captan la atención de los medios, es obvio que no se debe pedir a las personas que paguen para participar", dijo Fernández Lynch. "Pero hay algunos ensayos para los que no queremos adoptar una postura dura que los prohíba siempre, esto podría no ser apropiado, porque creemos que a veces, en raras circunstancias, podría ser éticamente aceptable compartir el costo".

Fernández Lynch señaló la investigación sobre los usos médicos de las drogas ilícitas, como la marihuana medicinal y los psicodélicos, ya que podría ser difícil obtener fondos a través de los canales tradicionales, aunque reconoció que ese campo ha ido encontrando cada vez más fondos convencionales.

Pero el Dr. Steven Joffe, oncólogo pediátrico y bioeticista de la Universidad de Pensilvania, se preocupa de que se hagan excepciones incluso para unos pocos ensayos.

"Si se les abre la puerta a estos ensayos, inevitablemente obtendrá ... ensayos de explotación, ensayos malos, y ensayos que no proporcionan ninguna información útil", dijo Joffe.

Claro, dijo Joffe, una política general contra los ensayos de pago por participación significaría renunciar a algunos ensayos potencialmente valiosos. "Pero también está cerrando la puerta a muchos posibles abusos que es muy probable que sucedan, y en general los daños de abrir la puerta superan los beneficios", dijo.

Un borrador de las recomendaciones discutidas en una reunión de SACHRP la semana pasada dan una idea de cómo el panel está tratando de manejar la situación. Las recomendaciones instan a los comités de ética a considerar preguntas como: "¿El estudio cumple con los umbrales relevantes de calidad científica?" y "el balance riesgo-beneficio ¿Es aceptable?"

SACHRP no espera finalizar sus recomendaciones sobre el tema hasta su próxima reunión en diciembre o incluso en la posterior que tendrá lugar en marzo próximo, dijo Nancy King, miembro del comité de SACHRP, que también es bioeticista de la facultad de medicina de Wake Forest. Cuando estén terminadas, las recomendaciones de SACHRP se entregarán al Secretario del HHS, Alex Azar, y ofrecerán una orientación general a los investigadores, pacientes, comités de ética y agencias reguladoras.

Faltan buenos datos sobre el volumen de ensayos de pago por participar, en parte porque los investigadores que los ejecutan no siempre revelan esa información cuando anuncian sus resultados o inscriben sus estudios en el registro de ensayos clínicos en humanos que tiene el gobierno, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

"Ya sea que sólo se debe a que nos estamos fijando más, a que se presta más atención, a que hay más prensa, y hay más estudios académicos de este fenómeno, o a que realmente hay un crecimiento real de estos ensayos, creo que es difícil saber", dijo Joffe.

El comité de ética en investigación de tipo comercial más grande, WIRB-Copernicus Group, no respondió las solicitudes de comentarios de STAT sobre cuántos de estos protocolos de estudio está viendo.

En Advarra, todavía son relativamente raros. Russell-Einhorn estimó que, incluso con el aumento del año pasado, representan solo un puñado de los miles de protocolos que ella y su equipo revisan anualmente.

### **Una mala idea: pagar por participar en ensayos clínicos** (*An awful idea: Paying to get into a clinical trial*)

Derek Lowe

*Science Magazine*, 7 de agosto de 2019

<https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2019/08/07/an-awful-idea-paying-to-get-into-a-clinical-trial>

Traducido por Salud y Fármacos

Este artículo en Stat de Rebecca Robbins realmente me llamó la atención. Describe ensayos clínicos en los que se pide a los participantes que paguen miles de dólares sólo para inscribirse en el ensayo. Parece que ha habido un aumento en este tipo de cosas últimamente, y lo dejaré completamente claro: creo que es una idea terrible que debe abordarse rápidamente.

Las regulaciones de la FDA permiten tales cargos en "circunstancias extraordinarias", como cuando un medicamento es tan costoso que de otro modo nunca se probaría. Pero las personas que intentan esto, pequeños equipos que realizan rejuvenecimiento a través de donantes de sangre jóvenes o ensayos de terapia con células madre en Panamá, ese tipo de cosas, están tergiversando esa cláusula hasta hacerla irreconocible. La idea no es que anuncies un ensayo cuando no tienes dinero y, por lo tanto, afirmas que no se ejecutará a menos que la gente pague.

Tengo objeciones por principio y objeciones prácticas. Los principios son estos: las compañías farmacéuticas pedimos a las personas que sean nuestros sujetos experimentales de prueba, y no podemos prescindir de ellos. Les pedimos que asuman riesgos para avanzar en nuestros programas de medicamentos y ciencias médicas en general. ¿Entonces vas a pedirle a la gente que pague por eso? Deberíamos pagarles, de hecho, lo hacemos. Esto recuerda a la ley de publicación de Jim MacDonald: "El dinero fluye hacia el escritor". Si su editor comienza a pedirle dinero para hacer la edición y producción, etc., probablemente esté siendo estafado. Y si le piden que pague miles de dólares sólo para inscribirse en un ensayo clínico, temo lo mismo.

Mis objeciones prácticas son que esta idea está perfectamente diseñada para aprovecharse de los pacientes desesperados y sus familias. Tengo el mismo problema con esto que con la eliminación del requisito de mostrar eficacia clínica. Aquí, voy a hacerme una operación para eliminar la conciencia, así que tengo la mano libre; me quitarán quirúrgicamente cualquier fragmento de comportamiento ético que puedan encontrar. (Me imagino que esta operación debe existir, en función de lo que algunas personas hacen). Ahora estoy listo para inscribir a personas en mi ensayo clínico para el Alzheimer, probando mi mezcla patentada de bioflavonoides y antioxidantes. Las píldoras pueden parecer pasas con un recubrimiento entérico rociado sobre ellas, pero eso es porque es exactamente lo que son. Sin embargo, están llenas de bondad totalmente natural, y por sólo US\$5.000 por cabeza, ¿puedes hacer que tu pariente anciano participe en un 'Ensayo clínico real' de lo que podría ser una 'cura para el Alzheimer'? ¡Increíble! Sabes, estoy cobrando muy poco. Apuesto a que podría llenar el lugar con US\$10.000 por abuela, así que ¿por qué demonios no hago eso? Estoy absolutamente seguro sobre los efectos secundarios negativos: no habrá ninguno, a menos que haya alguna alergia a las pasas entre la población, de la que no he oído hablar. *Primum non nocere*, perdedores. Aquí, mastique una pasa, le hará sentir mejor. Tal vez. Oye, tal vez también sea un preventivo para el Alzheimer. ¡Registre otro ensayo! ¡Para ese, harán cola alrededor de la cuadra!

De acuerdo, si crees que no hay personas que harán esto, lo único que puedo hacer es aconsejarte que mires a tu alrededor. Finalmente, considera cómo se ve esto. Las personas ya están en desacuerdo sobre la cantidad que tienen que pagar por los medicamentos aprobados que se han probado en ensayos y la FDA las ha revisado. ¿Cómo se ve pedir dinero para tener solo la oportunidad de tomar un producto en investigación? No, nadie necesita esto. Son malas noticias en todas las direcciones. La FDA tiene la autoridad para hacer algo al respecto, y es mejor que lo haga.

## ¿Se podría aceptar el pago por participar en ensayos clínicos si hubiera buena supervisión?

*Salud y Fármacos*, 25 de octubre de 2019

Fernández Lynch y Joffe publicaron un artículo en JAMA en el que cuestionan si en circunstancias especiales se podría aceptar que los pacientes pagaran por participar en ensayos clínicos [1]. Los autores reconocen que pagar por participar acarrea problemas éticos, pero la ley de EE UU no prohíbe que se cobre por participar en una investigación, la FDA permite explícitamente que se cobre por el producto que se va a investigar, y las regulaciones simplemente exigen que se incluya en el consentimiento informado cualquier costo que paga el paciente.

Entre los problemas éticos que mencionan destacan el valor social y la calidad científica, la explotación y la justicia. Desde el punto de vista metodológico, estos ensayos tienen un riesgo elevado de sesgo, lo que reduce el valor social que pudieran aportar. Es poco probable que los pacientes acepten pagar si tienen la posibilidad de estar en el grupo control o recibir un placebo, por lo que estos estudios carecen de grupo de control y no están cegados. El reclutamiento en estos ensayos podría estar mediatizado por la capacidad de pago en lugar de por criterios clínicos, lo que ocasiona que se dé prioridad al lucro sobre la ciencia, se inscriba a tantos pacientes como puedan pagar y se retenga a pacientes que deberían ser retirados del estudio.

Estos estudios también pueden abusar de los pacientes o familias desesperadas, que utilizarán cualquier medio para recabar el dinero necesario para participar en el estudio, cuando el objetivo de los ensayos es contribuir al conocimiento y ayudar a futuros pacientes, no necesariamente a los que están participando en el ensayo. Es decir, potencian el engaño terapéutico y la ilusión de recibir un beneficio personal.

Por otra parte, en términos de justicia, parecería que cobrar a los pacientes que aceptan los inconvenientes de participar en un ensayo clínico para beneficiar a futuros pacientes es injusto. Y si aceptamos que los participantes en la investigación se benefician personalmente, negar esa posibilidad a los que no pueden pagar tampoco sería justo.

Sin embargo, según los autores, estos problemas éticos no son exclusivos de los ensayos clínicos en los que se paga por participar y no debería concluirse que no deben realizarse nunca, en ninguna circunstancia. Según ellos hay ensayos clínicos necesarios, que pueden no ser de interés para los financiadores tradicionales; por ejemplo, los dirigidos a tratar enfermedades raras o con bajo valor comercial. En este caso, debemos cuestionar si hay alguna forma de manejar los problemas mencionados, al menos los que se relacionan con la justicia y con asegurar que el objetivo de la investigación es avanzar la ciencia y no el lucro. En esto la FDA podría jugar un papel importante.

Sin embargo, los autores señalan que el sistema que supervisa la investigación clínica en humanos, incluyendo la FDA y los comités de ética en investigación (CEI), no puede garantizar que este tipo de ensayos cumplan con los criterios éticos, en parte porque se escapan al marco legal y regulatorio existente. Por ejemplo, cuando los participantes financian la investigación, la ley sólo exige que intervenga un CEI en las siguientes



circunstancias; (1) si se va a utilizar un producto regulado por la FDA; (2) si la institución en la que se realiza requiere que el protocolo haya sido aprobado por un CEI; o (3) si se realiza en un estado donde la ley estatal exige que los protocolos sean revisados por el CEI (como Nueva York, Maryland o Virginia). Esto quiere decir que estudios que involucren cirugías o células madre y que estén financiados por los pacientes podrían implementarse legalmente sin ser supervisados por un CEI.

Un problema que todavía es más grave es que aun cuando se requiera la supervisión por un CEI, los CEI pueden no tener la capacidad para evaluar la calidad científica de los estudios en los que se paga por participar. Sobre todo, si no hay CEIs de referencia, o de entidades reguladoras que hayan emitido un juicio, como es frecuente que ocurra en este tipo de estudios.

Los CEIs que tienen dudas sobre la validez científica de la investigación, independientemente de la fuente de financiamiento, no deberían aprobar los protocolos. Sin embargo, hay evidencia de que, tanto reguladores como financiadores como CEIs han aprobado estudios de baja calidad, que no contribuyen a avanzar la ciencia. Es difícil que un sistema de supervisión de ensayos clínicos débil, como el actual, logre supervisar adecuadamente los ensayos en que el participante tenga que pagar, que tienen un mayor riesgo de ser de calidad científica deficiente y de acarrear problemas éticos.

Los autores concluyen que, si bien no se debe prohibir tajantemente la realización de estos estudios, sí tienen que superar un umbral ético considerable, y en este momento el sistema de supervisión no tiene la capacidad para garantizar que estos estudios tengan la calidad científica necesaria y se implementen éticamente.

Fuente originaria: Fernandez Lynch H, Joffe S. Pay-to-participate trials and vulnerabilities in research ethics oversight. JAMA Published online September 23, 2019 doi:10.1001/jama.2019.14703  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2752236>

### La participación gratuita de los pacientes en los ensayos clínicos

Comisión de Evaluación de Protocolos de Investigación Clínica (CEPIC), Comité de Bioética Dr. Vicente Federico Del Giúdice, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas  
*Medicina (Buenos Aires)*, 2010; 70:581-583

Resulta sorprendente el contenido de una carta a Medicina (Buenos Aires) que enjuicia la exigencia de gratuidad para los pacientes que participen en ensayos clínicos de la investigación clínico-farmacológica [1]. Luego de una comparación claramente inapropiada entre el atraso sufrido por la física, producto de la obediencia al principio de autoridad, y la gratuidad que se les debe a quienes se prestan a colaborar con los estudios clínicos, Moles afirma que uno de los requisitos que hay que cumplir es que el paciente no pague absolutamente nada. En realidad, el sujeto no participa de manera gratuita puesto que pone su cuerpo, asume riesgos y se somete a procedimientos más frecuentes o invasivos que los requeridos para las necesidades asistenciales.

El autor plantea su duda ante la condición de gratuidad, sosteniendo que los sujetos ingresan voluntariamente en

protocolos, ejerciendo su autonomía. Definir autonomía y establecer sus alcances no es fácil. Se suele sostener que es la capacidad de autonomía, la condición que hace libre al sujeto. Pero, ser capaz requiere de conocimiento.

Es inapropiado aferrarse al respeto por la autonomía como a un elemento incuestionable para validar cualquier propuesta que el sujeto de investigación acepte. Su libertad sólo es relativa, dada la relación asimétrica con el investigador y su vulnerabilidad. La investigación implica incertidumbre, y el paciente suele aceptar los riesgos que involucra un protocolo consintiendo la propuesta de un médico que le inspira confianza. La particularidad de la situación de estos sujetos y de su autonomía motivó la Declaración de Helsinki, luego que se aprobara el Código de Nuremberg. Éste se centraba en el requerimiento del consentimiento del paciente y en la responsabilidad del investigador. Helsinki estableció la necesidad de preservar un adecuado balance riesgo/beneficio, dado que la autonomía no es un resguardo suficiente.

El autor menciona la “culpa expiada”. Si hubiera alguna culpa que expiar, la gratuidad parece un precio insignificante que no compensaría los riesgos que asume el participante de un protocolo. El investigador no puede ignorar sus responsabilidades ni considerar que otorga la gratuidad como un beneficio.

Otra comparación inadecuada: participar voluntariamente en un protocolo y rechazar una quimioterapia. La estimación previa del balance costo/beneficio en una investigación incluye una cuota de imprecisión, y no se le pueden asegurar beneficios al paciente (primordialmente, los ensayos clínicos tienen como objetivo obtener conocimiento aplicable a futuros pacientes). La decisión de no realizar un tratamiento probado es diferente, ya que los riesgos son mejor conocidos y la incertidumbre es menor.

Moles sostiene que los centros pequeños o los investigadores convocados para llevar a cabo un protocolo pueden verse perjudicados por sus costos y desistir de su realización. Pero ¿acaso es el paciente el que debe contribuir económicamente a la realización del estudio? ¿Cómo compatibilizar esta pretensión con la práctica de la investigación patrocinada por la industria en la que el resto de los eslabones de la cadena obtiene réditos económicos? Afirma que el retraso de un protocolo puede ser trasladado al costo del producto. La información de costos ofrecida por la industria ha sido puesta en entredicho por diferentes autores [2, 3]. Los costos de comercialización, administración y publicidad pesarían más que los de investigación y desarrollo, y son más cuestionables éticamente.

Es apropiado promover el pensamiento crítico, pero no lo es reclamar que la ética se desvincule de la ideología. Es imposible separar ética y convicciones; con ellas, cada individuo construye su cosmovisión y toma posición para dar respuesta a sus interrogantes. Además, la misma lógica de la ciencia -y los abusos que en su nombre se han consumado históricamente- condujo a diversos eticistas a sostener que la exposición al riesgo de los sujetos de investigación es indeterminable. Aunque se intenta evitar el desbalance entre los riesgos presentes y los beneficios hipotéticos, la gratuidad para el paciente no compensa esos riesgos. Cuestionarla es un ejercicio intelectual que no autoriza a negarla renunciando al precepto ético de protección a

los sujetos de investigación. Ellos contribuyen a mejorar las condiciones de salud de sus semejantes (e inclusive benefician a la industria farmacéutica) sin recibir, quizá, más que una gratificación personal por su contribución al progreso de la medicina.

### Referencias

1. Moles A. La participación gratuita de los pacientes en los ensayos clínicos. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 395.
2. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic* 2002; 227: 27-41.
3. Scherer FM. The pharmaceutical industry-prices and progress. *N Engl J Med* 2004; 351: 927-32.

### Ensayos clínicos por conglomerados y consentimiento informado

*Salud y Fármacos*, 21 de octubre de 2019

A medida que aumenta el interés en utilizar datos del mundo real para tomar decisiones regulatorias y mejorar la atención médica se espera que aumente el número de ensayos clínicos pragmáticos. Los ensayos clínicos pragmáticos evalúan los efectos de las intervenciones de la forma en la que éstas son utilizadas usualmente, con los actores y escenarios típicos. Las unidades de estudio pueden ser servicios de emergencia, clínicas, distritos de salud u otros grupos, así como también pacientes individuales, proveedores de salud, o miembros de la comunidad. La efectividad de la intervención se evalúa utilizando indicadores de importancia para los involucrados tales como muerte, discapacidad severa, satisfacción de los usuarios, costos, calidad de atención, y calidad de vida.

Uno de los aspectos que genera discusión, desde el punto de vista ético, es cómo se puede garantizar la autonomía de los pacientes mediante la obtención del consentimiento informado. En este tipo de ensayos se sobrepone la investigación (cuyo objetivo es probar una hipótesis) y los cuidados para la salud (cuyo objetivo principal es curar o aliviar el sufrimiento), y tanto los investigadores como los comités de ética (CEIs) tienen dificultades para determinar cuándo y para qué tipo de actividades se requiere el consentimiento del paciente. Un artículo publicado en el *Journal of Medical Ethics* describe la estrategia utilizada en un centro estadounidense [1] y los resumimos a continuación.

**Descripción del ensayo clínico.** The Comprehensive Post-Acute Stroke Services (COMPASS) evaluó la eficacia comparativa de un programa comprensivo centrado en el paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular y ha sido dado de alta y devuelto a su hogar con el programa de atención habitual. Cuarenta centros de investigación de Carolina del Norte fueron asignados de forma aleatoria para implementar la intervención o seguir ofreciendo el tratamiento habitual. Los gerentes de cada uno de los hospitales, así como los abogados, los responsables de los departamentos de investigación y los médicos del departamento de neurología consintieron que el ensayo clínico se hiciera en su centro, pero los pacientes tuvieron que dar su propio consentimiento informado.

La intervención consistió en:

1. Llamada telefónica dos días después del alta para evaluar si el paciente requiriera de más atención médica y establecer la visita de seguimiento.
2. A los 7-14 días tras el alta, un proveedor de salud evaluó al paciente utilizando la escala que mide la capacidad funcional post accidente cerebrovascular y estableció un plan de recuperación.
3. A los 30-60 días el equipo de investigación realizó una llamada telefónica para preguntar por su plan de recuperación y resolver cualquier preocupación o dificultad que estuviera enfrentando. También se les entregó información educacional y se les informó de una encuesta que se les haría a los tres meses post-alta hospitalaria.
4. A los 90 días se les hizo una encuesta por teléfono para evaluar su salud general.

Los grupos control recibieron la atención habitual, los materiales educativos y la encuesta a los 90 días de haber recibido el alta.

El respeto a la autonomía del paciente conlleva la necesidad de obtener el consentimiento informado, a pesar de que todos los componentes de la intervención COMPASS son de riesgo mínimo, es decir la probabilidad de perjudicar o incomodar a los participantes no es superior a la que enfrentan en el transcurso de sus tareas diarias o cuando se someten a un examen físico o psicológico de rutina.

### Consentimiento informado

El Comité de Ética elaboró un plan para proteger a los participantes. El primer paso consistió en listar, uno por uno, los ítems de información que se iban a recopilar de cada participante, y analizar si se requería el consentimiento para acceder a cada uno de los ítems, si este debía solicitarse por escrito, la forma en que se podría obtener el consentimiento. También se obtuvieron las opiniones de todos los grupos interesados, incluyendo pacientes.

Se llegó a la conclusión de que los participantes no tenían que consentir para recibir cualquiera de los tratamientos, porque ambas pautas estaban contempladas como apropiadas por los sistemas públicos de salud de EE UU (Center for Medicare and Medicaid Services). Sin embargo, se determinó que los participantes debían recibir información sobre el ensayo clínico por conglomerados y que, en el momento correspondiente, debían dar su consentimiento informado para participar en actividades del estudio que no estuvieran directamente relacionadas con el tratamiento.

Pacientes con historia de accidente cerebrovascular dijeron que no se debía solicitar el consentimiento informado al momento del alta, porque los pacientes suelen estar abrumados con muchas otras cosas, pero dijeron que sí era un buen momento para proveer información escrita sobre el estudio COMPASS que incluyera información sobre si el hospital que le estaba otorgando el alta al paciente estaba en el grupo experimental o en el grupo control. Estos pacientes participaron activamente en la revisión de todos los documentos del proyecto. Luego el CEI aprobó todos los materiales informativos.

Los pacientes en el grupo que recibió la intervención otorgaron el consentimiento informado durante la primera visita de seguimiento después de haber recibido el alta hospitalaria. Los

pacientes firmaron el consentimiento informado y otra forma permitiendo a los investigadores acceder a su historia clínica. Los pacientes que no otorgaron el consentimiento recibieron el tratamiento médico incluido en la intervención, pero los investigadores no pudieron utilizar los datos de sus historias clínicas.

El consentimiento del grupo control se obtuvo a los 90 días después del alta hospitalaria, es decir, cuando se les iba a aplicar la encuesta telefónica sobre su situación de salud. En este caso el consentimiento fue oral. Durante esa misma llamada los pacientes otorgaron permiso para que los investigadores accedieran a sus historias clínicas.

Otro aspecto importante de este proceso fue escoger al Comité de Ética de uno de los centros incluidos en el estudio para actuar como supervisor y coordinador. Esto es importante para asegurarse de que todos los centros implementan el mismo proceso. En este caso, el centro seleccionado fue Wake Forest, y una vez que su CEI aprobó el estudio los otros centros participantes aceptaron la decisión de ese CEI.

1. Andrews JE et al. Ensuring respect for persons in COMPASS: a cluster randomised pragmatic clinical trial. *J Med Ethics* 2018; 44:560-566. De libre acceso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073919/>

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

### Organizaciones que ayudan a las CROs a que ayuden a las farmacéuticas innovadoras

*Salud y Fármacos*, 23 de octubre de 2019

Las empresas conocidas como Organizaciones de Investigación por Contrato (Contract Research Organizations CROs) llevan a cabo una gran variedad de actividades para las empresas farmacéuticas innovadoras. Algunas de estas actividades sí se pueden caracterizar como investigación, pero muchas otras son tareas administrativas relacionadas con diferentes actividades relacionadas con los ensayos clínicos. Los protocolos de los ensayos clínicos los suelen preparar investigadores de las farmacéuticas innovadoras, pero a veces las CROs también intervienen, y luego la industria delega en las CROs muchas de las tareas administrativas relacionadas con la implementación de los ensayos y a veces todo el ensayo. El análisis de los datos también lo suelen hacer los científicos de las farmacéuticas.

Si la administración de un ensayo clínico se puede llamar investigación, es debatible. Se trata de gestionar la aprobación del ensayo por la agencia reguladora, contratar a los investigadores, recibir el medicamento que se va a testar y mantenerlo en buenas condiciones, reclutar pacientes, asegurarse que han entendido el consentimiento informado y conocen los derechos y obligaciones que adquieren al aceptar su participación (aunque a veces se limitan a verificar que han firmado el consentimiento informado), aplicar los principios de inclusión/exclusión, asegurar que los instrumentos que se usan estén en correcto estado y bien calibrados, revisar los expedientes clínicos y todo el papeleo administrativo, identificar los efectos secundarios y velar porque el paciente sea atendido si su salud empeora, facilitar su salida del ensayo si lo desea, y clasificar y remitir los efectos adversos a los investigadores y a los patrocinadores. Se puede sugerir que todas estas actividades son administrativas y por tanto no es investigación propiamente dicha.

Es interesante ver que ahora las CROs parecen necesitar otras empresas para mejorar su trabajo. No se ha inventado el nombre para este nuevo tipo de empresas. Fassbender nos ofrece un ejemplo de ellas [1]. Se trata de Signant Health que se presenta como una empresa centrada en los pacientes: "Nuestro intenso epicentro en la experiencia del paciente, el conocimiento del área terapéutica y nuestra presencia en todo el mundo facilita que podamos ayudar a cientos de patrocinadores y CROs (incluidas

las 20 primeras grandes farmacéuticas) a ampliar el universo donde pueden reclutar a participantes para desarrollar el medicamento, ampliar las oportunidades para los pacientes y mejorar la calidad de los datos, ayudándoles a desarrollar terapias que cambian la vida a nuestras familias y a las comunidades en todo el mundo" [2]. Es difícil aceptar que Signant Health conoce todas las áreas terapéuticas.

Estos nobles objetivos no son criticables; pero se puede cuestionar la existencia de una empresa que ayuda a otra empresa (CRO) para que ésta mejore el trabajo que hace para una tercera (la empresa innovadora), que al menos debería verificar la calidad del trabajo que le reporta la CRO y por el cual paga. No se entiende como las empresas que trabajan para desarrollar terapias innovadoras no estén centradas en los pacientes y se necesiten otras empresas que les ayuden a hacerlo.

Algo está fallando en el proceso de I & D. Se ha documentado que el promedio de medicamentos auténticamente innovadores que han estado llegando al mercado anualmente, durante los 20 últimos años, está entre 6 y 9, oscila dependiendo de las fuentes que se usen (incluyendo las mismas farmacéuticas). Hay que recordar que algunos de estos pocos medicamentos innovadores cuando se empiezan a usar en "el mundo real" acaban con una advertencia de caja negra de la FDA o los tienen que retirar del mercado. Al mismo tiempo, hoy hay miles de ensayos clínicos de medicamentos y dispositivos médicos, y los pacientes que participan en ellos son muchos más miles. ¿Necesitaremos nuevas corporaciones que ayuden a las que ayudan en el proceso de I +D para conseguir unos pocos medicamentos a un gran costo?

Fassbender explica que según el programa de Signant Health Partner, la empresa hace una inversión importante cuyo objetivo es "facilitar que las CROs atiendan mejor a los patrocinadores, específicamente en lo que se refiere a los datos del paciente, la experiencia del paciente, los suministros clínicos y las soluciones a la calidad de las medidas de impacto", y cita la explicación que dio Ken Billard, vicepresidente de desarrollo comercial de Signant Health: "Estamos invirtiendo en personas y optimizando los procesos para apoyar a las CROs en actividades como capacitación adicional, aportes científicos, la preparación de propuestas competitivas, y las relaciones de gobernanza", y en última instancia fortalecemos a las CROs, para que éstas finalmente beneficien a los patrocinadores [1].

¿Quieren estas afirmaciones, y otras que se pueden leer en la noticia de Fassbender, sugerir que las CROs hasta ahora no han estado haciendo lo que se supone que deben hacer, y que las innovadoras que las contratan no han auditado la cantidad de trabajo cada vez mayor que hacen las CROs en el proceso de desarrollar los medicamentos innovadores?

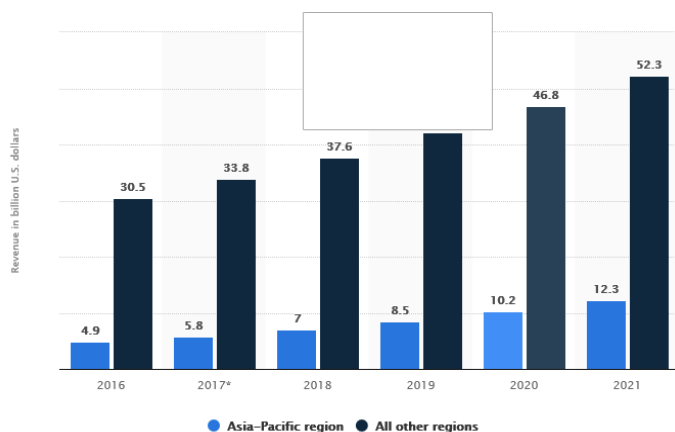
Ken Billar termina diciendo: “Al definir mejor las actividades de las CROs en el proceso de preparar la propuesta y la entrega de los servicios, creemos que podemos evitar fallos en la comunicación y reducir los deslices que suceden cuando varias entidades trabajan juntas.”

Hay otras preguntas que necesitan respuesta: ¿Podría ser que el poco beneficio terapéutico que aportan los nuevos medicamentos esté relacionado con la delegación de funciones o tercerización que desde hace unas décadas ha invadido el proceso innovador, y con los problemas que tienen las CROs? ¿Cuál es el impacto económico de su participación en el gasto de I & D? Los altos costos de los medicamentos ¿se deben a la terciarización? ¿Por qué estas empresas de apoyo a las CROs no trabajan directamente con las farmacéuticas innovadoras?

La realidad es que hay muy poca documentación sobre las CROs y menos de las ayudantes de las CROs. Por ello no es posible contestar a estas preguntas. Un estudio con datos de América Latina e India llegó a la conclusión de que las CROs funcionan por debajo del radar de las agencias reguladoras [3].

Se sabe que el personal de las CROs no es muy estable, y que las declaraciones de muchas de ellas son grandilocuentes. Y hay evidencia de que el reclutamiento de sujetos humanos para participar en experimentación no ha conseguido que los sujetos de los países de medianos y bajos ingresos entiendan las obligaciones y los derechos que adquieren, ni que sean conscientes de los peligros que corren al participar en experimentación clínica. Es decir hay un cuestionamiento serio sobre la ética de las CROs.

**Proyección de los ingresos de las CROs de 2016 a 2021 por regiones** (en miles de millones de US\$)  
<https://www.statista.com/statistics/817599/revenue-forecast-for-pharma-cros-by-location/>



Se pueden ver más cuadros en <https://infogram.com/cro-earnings-report-1h7g6kqyxdo06oy>

Al mismo tiempo Fassbender en otra noticia [4], citando a David Windle de la empresa de inversiones Jefferies, indica que la gran industria farmacéutica está buscando la contratación de CROs debido a que tiene medicamentos prometedores en proceso de desarrollo y dinero para gastar. Actualmente, las grandes farmacéuticas externalizan entre 40% a 45% de su trabajo, aunque Windley espera que el porcentaje aumente hasta un 50% [4]. Las pequeñas farmacéuticas terciarizan hasta un promedio de 65%-70%, y las nuevas empresas casi el 90% [4].

Es posible que el lector se quede confundido con la información que se presenta, de un lado se afirma que el trabajo de las CROs tiene deficiencias que deben ser conocidas para que surjan empresas como Signant Health, pero eso no es obstáculo para que las grandes farmacéuticas las sigan contratando y utilicen los datos que coleccionan.

#### Referencias

1. Melissa Fassbender. Signant Health develops new program to work more closely with CROs. *Outsourcing*, 15 de agosto de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/08/15/Signant-Health-develops-new-program-to-work-more-closely-with-CROs>
2. Signant Health. Introducing Signant Health. 23 de marzo de 2019. [https://signanthealth.com/company/?gclid=EAlaQobChMlZyYbxeCy5QIVVA9bACh1sfgf1EAAAYASABEgK4pPD\\_BwE](https://signanthealth.com/company/?gclid=EAlaQobChMlZyYbxeCy5QIVVA9bACh1sfgf1EAAAYASABEgK4pPD_BwE)
3. Rachele Amalia, et al. Putting Contract Research Organizations on the radar. SOMO 2011.
4. Melissa Fassbender. CRO earnings roundup: Big pharma picking up biotech slack? *Outsourcing*, 9 de agosto de 2019. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/08/09/CRO-market-update-Big-pharma-picking-up-biotech-slack>

**Los nuevos medicamentos se prueban en personas sanas. No siempre funcionan igual en pacientes del mundo real.** (*New medications get tested on healthier people. The results don't always work on real-world patients.*)

John Fauber,

*Milwaukee Journal Sentinel*, 7 de agosto de 2019

<https://www.jsonline.com/story/news/investigations/2019/08/07/clinical-drug-trials-choose-healthier-people-test-skew-results-prescription-medication-side-effects/1902260001/>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA ha aprobado 21 medicamentos biológicos, pero 13 (62%) han recibido la advertencia más estricta de la agencia, conocida como caja negra.

Cuando se trata de los riesgos y beneficios de los medicamentos biológicos que tratan enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la psoriasis, hay dos tipos de pacientes: personas en mejores condiciones de salud que se escogen para probar los medicamentos en ensayos clínicos; y pacientes del mundo real que los usan cuando salen al mercado.

Por lo tanto, los resultados de los ensayos clínicos que la FDA usa para declarar que los medicamentos son seguros y eficaces pueden mostrar menos riesgos. Pero cuando una mezcla más amplia de personas empieza a utilizarlos, pueden surgir efectos secundarios peligrosos.

Una investigación de Milwaukee Journal Sentinel descubrió que de los 21 medicamentos biológicos que obtuvieron la aprobación

de la FDA, 13 - 62% - han recibido la advertencia más estricta de la agencia, conocida como "caja negra". En la mayoría de esos casos, las advertencias se agregaron después de que los medicamentos estuvieran en el mercado.

El problema de utilizar sólo pacientes más sanos para los ensayos farmacológicos ha existido durante mucho tiempo.

Pero los médicos dicen que es especialmente preocupante cuando los ensayos involucran medicamentos biológicos que son inmunosupresores potentes y pueden dejar a los pacientes susceptibles a infecciones y otros efectos secundarios.

En esos casos, los resultados observados en los ensayos pueden ser mucho mayores, para bien o para mal, en pacientes del mundo real.

"Es algo que se ha permitido que vaya aumentando", dijo John Kirwan, profesor emérito de enfermedades reumáticas de la Universidad de Bristol en el Reino Unido. "Solíamos excluir sólo a las personas que estaban realmente enfermas".

Hay razones por las que los investigadores se centran en pacientes más saludables: pueden ser menos propensos a abandonar un ensayo o, debido a otras afecciones médicas, a usar medicamentos que podrían confundir los resultados del estudio.

En 2017, la FDA aprobó el medicamento para la artritis reumatoide Kevzara, basándose en ensayos clínicos que excluyeron a las personas por tener 35 condiciones que podían afectar su salud.

Entre los excluidos: pacientes que pesaban más de 242 libras; que tuvieron varios tipos de cáncer en los últimos cinco años; con problemas de abuso de alcohol o drogas en los últimos cinco años; con diabetes no controlada; o con antecedentes de no responder a ningún otro medicamento biológico.

Los pacientes también podían ser excluidos si tenían una historia de enfermedad cardíaca, renal, cerebral, gastrointestinal, pulmonar u hormonal que, en opinión de los investigadores, afectará negativamente su participación en los ensayos.

Caleb Alexander, un experto en la seguridad de los medicamentos de la escuela de salud pública Bloomberg de Johns Hopkins, dijo que algunas exclusiones son comprensibles, como excluir a pacientes con cáncer activo, VIH o que hayan recibido un trasplante de órgano y estén tomando un medicamento contra el rechazo que suprime al sistema inmune.

"¿Excluyendo a alguien que pesa más de 250 libras?" dijo. "Eso es una quinta parte de EE UU".

Desde 2017, se han entregado 2.100 informes a la FDA por "eventos adversos" en personas que usan Kevzara, según un análisis de Journal Sentinel. Entre los informes: 600 fueron considerados graves y hubo 28 muertes.

Si bien la base de datos de la FDA tiene limitaciones, incluyendo la falta de verificación de los informes, la posibilidad de que haya alguno duplicado y la posibilidad de que se hayan usado otros medicamentos, es la base de datos de reacciones adversas a

medicamentos de venta con receta más grande que está disponible al público. En todo caso, dicen los expertos, subestima los incidentes potencialmente peligrosos.

Ashleigh Koss, portavoz de Sanofi, que comercializa el medicamento con Regeneron Pharmaceuticals, dijo que los informes de la FDA no deben considerarse como indicador único de la seguridad de ningún medicamento.

Koss explicó que Kevzara se probó en una población controlada "generalmente representativa" de los pacientes con artritis reumatoide.

"Los criterios de exclusión incluyen ciertas condiciones que pueden confundir los resultados del estudio o afectar negativamente la participación del paciente en el estudio", dijo. "Sin tales criterios, puede ser difícil diferenciar los riesgos atribuibles a las condiciones excluidas / el estilo de vida versus el producto en investigación".

### **Problemas más probables en pacientes del mundo real**

Un artículo de 2018 en la revista JAMA Dermatology encontró que los pacientes con psoriasis que no habrían sido elegibles para participar en ensayos clínicos tenían dos o tres veces más probabilidades de sufrir un efecto secundario grave durante el año después de tomar un producto biológico que aquellos que eran elegibles para participar en el ensayo.

Los medicamentos tampoco funcionaron tan bien en ellos.

Al mismo tiempo, los pacientes en ensayos clínicos pueden obtener mejor atención médica que los pacientes del mundo real, lo que también puede afectar los resultados del estudio.

Antes de tomar medicamentos biológicos, se supone que las personas deben someterse a pruebas de detección de infecciones, como tuberculosis, hepatitis B y hepatitis C, todo lo cual puede provocar efectos devastadores si se reactivan. En los ensayos clínicos, este examen es una práctica estándar.

Pero un estudio publicado en enero por el Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety descubrió que los médicos sólo examinaron al 26% de los pacientes del mundo real para detectar esas infecciones.

"Se necesitan urgentemente protocolos de seguridad más sólidos para prevenir eventos graves de seguridad del paciente en esta población de alto riesgo", concluyó el estudio.

En 2015, la FDA aprobó Cosentyx para tratar la psoriasis en base a un ensayo clínico que excluyó a candidatos por 12 razones de salud.

Las exclusiones fueron por presión arterial alta no controlada; insuficiencia cardíaca congestiva; historia de cáncer; o cualquier problema metabólico, sanguíneo, renal, hepático, pulmonar, cerebral, hormonal, cardíaco, infeccioso o gastrointestinal que, en opinión de los investigadores, al tomar un fármaco inmunosupresor, comprometiera significativamente su sistema inmunológico o los pusiera en "riesgo inaceptable".



Desde 2015, ha habido 15.000 informes de eventos adversos graves con Cosentyx, incluidas 600 muertes, según la base de datos de la FDA.

En 2015, la FDA aprobó Cosentyx para tratar la psoriasis en base a un ensayo clínico que excluyó a las personas por 12 razones de salud.

El portavoz de Novartis, Eric Althoff, dijo que se ha recetado Cosentyx a más de 200.000 pacientes en todo el mundo y su seguridad está respaldada por cinco años de datos, incluso en pacientes del mundo real.

Althoff dijo que, si bien se excluye a algunos pacientes de los ensayos iniciales, los estudios de seguimiento "apuntan a expandir las poblaciones elegibles. Cosentyx se ha estudiado en uno de los programas clínicos más grandes jamás realizados, con más de 100 estudios en curso o concluidos".

Varios estudios del mundo real de Cosentyx, dijo, muestran que ha mantenido su perfil de seguridad.

El objetivo de diseñar ensayos clínicos que representen mejor los tipos de pacientes que finalmente recibirán un medicamento ha recibido mayor atención en los últimos años.

El año pasado, la FDA realizó un taller sobre el tema y señaló que, si bien excluir a los pacientes con problemas de salud puede reducir la cantidad de eventos adversos en un ensayo, también dificulta determinar si el medicamento beneficiará o perjudicará a ese tipo de pacientes.

Alexander, de Johns Hopkins, dijo que las compañías farmacéuticas harán lo que la FDA les exija: "En realidad es la FDA la que toma las decisiones".

### ¿Deben los ensayos clínicos tener en cuenta de los determinantes sociales de la salud? (*Should clinical trials account for social determinants of health?*)

Sara Heath

*Patient Engagement*, 1 de agosto de 2019

<https://patientengagementhit.com/news/should-clinical-trials-account-for-social-determinants-of-health>

Traducido por Salud y Fármacos

Nuevos datos de la facultad de medicina de Yale sugieren que los determinantes sociales de la salud pueden tener un impacto en los resultados de los ensayos clínicos, revelando que los pacientes que reciben la atención médica en áreas de bajos ingresos enfrentan disparidades de salud que no afectan a los pacientes que reciben servicios en zonas afluentes.

El estudio, publicado en el *Journal of the American Heart Association*, utilizó datos de un ensayo clínico de hipertensión que se realizó entre 1994 y 2002. El ensayo reclutó a decenas de miles de pacientes y buscó examinar la efectividad de tres medicamentos para la hipertensión.

Pero al analizar los resultados de la atención según los determinantes sociales de la salud, los investigadores de Yale aprendieron algo diferente. El lugar donde el paciente recibe su

atención médica, que puede estar vinculado a los factores sociales que enfrenta un paciente todos los días, tendrá un impacto en los resultados de su cuidado de atención, independientemente de los planes de tratamiento.

Para sacar esa conclusión, los investigadores de Yale analizaron los datos de 13.000 participantes en ensayos que tuvieron lugar en EE UU. Los investigadores querían controlar un determinado medicamento para el manejo de la hipertensión y analizar específicamente cómo el lugar de atención y el nivel de ingresos pueden afectar los resultados.

"Por lo general, en un ensayo aleatorio controlado en el que tratamos de equiparar la atención en todos los brazos de tratamiento y centros de investigación clínica, nuestro objetivo es aislar el efecto de un medicamento para comprender su eficacia", dijo en un comunicado la autora principal del estudio Erica Spatz, MD, profesora asociada de medicina de la facultad de medicina de Yale.

"Si bien los medicamentos son la base del control de la hipertensión, hay otros factores a los que debemos prestar atención que están afectando el control de la presión arterial y los resultados finales que nos interesan: enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, hospitalización y longevidad".

En general, el 7,8% de los participantes en los ensayos recibió atención en los sitios de ingresos más bajos y el 37,6% recibió atención en los sitios de ingresos más altos. Y estas disparidades condujeron a resultados de atención muy diferentes, observaron Spatz y su equipo.

Los pacientes que reciben atención en los sitios de ingresos más bajos tenían un 25% más de probabilidades de morir por cualquier causa y un 25% más de probabilidades de ser hospitalizados o morir debido a insuficiencia cardíaca.

Estos participantes tenían un 86% más de probabilidades de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y un 30% menos de probabilidades de recibir tratamientos de uso frecuente para el ataque cardíaco o el dolor en el pecho, como por ejemplo un procedimiento que abre los vasos sanguíneos que están cerca del corazón.

Estos resultados no sorprendieron a los investigadores de Yale, quienes saben que los determinantes sociales de la salud pueden acarrear inequidades en la salud.

Sin embargo, los hallazgos fueron una llamada de atención para diseñar ensayos clínicos. Los resultados del estudio sugieren que se debe prestar más atención a los determinantes sociales de la salud al diseñar ensayos de control aleatorio (ECA), que tienen como objetivo controlar cada aspecto de la atención para evaluar verdaderamente la eficacia de los medicamentos.

"Aunque la asociación del contexto socioeconómico con los resultados de la hipertensión está bien descrita, en este estudio, las diferencias en ciertos resultados clínicos son notables porque ocurrieron en el contexto de un ECA grande, que generalmente brinda a los participantes el mismo acceso a los recursos para el cuidado de la hipertensión por lo siguiente: (1) se asignan a protocolos estandarizados en los que los medicamentos del

estudio se proporcionan de forma gratuita y (2) proveyendo pautas específicas donde se intensifica el control de los medicamentos y se proveen visitas de seguimiento", dijeron los investigadores.

Los pacientes que recibieron atención en áreas de bajos ingresos tendieron a utilizar menos los servicios médicos, ya sea porque carecían del transporte y el apoyo social para llegar a la clínica, o porque no tenían el apoyo adecuado ni la exposición a estrategias de autocontrol.

Y aunque los pacientes que reciben atención en un área de bajos ingresos no necesariamente significa que ellos mismos tienen bajos ingresos, sí sugiere que los pacientes enfrentaron numerosos determinantes sociales de la salud que finalmente afectaron los resultados de su atención.

Estos resultados se dieron incluso cuando los pacientes que recibían atención en sitios de bajos ingresos tenían menos factores de riesgo para problemas relacionados con la hipertensión. Los pacientes que reciben atención en áreas de bajos ingresos tenían menos probabilidades de tener antecedentes familiares de enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2 o antecedentes de tabaquismo. En cambio, pueden haber sido los factores sociales que experimentaron estos pacientes los que influyeron en los resultados finales de su atención.

Estos hallazgos sugieren la necesidad de prestar mayor atención a los determinantes sociales de la salud al diseñar ensayos clínicos, dijeron los investigadores.

"Observamos disparidades en el control de la presión arterial, morbilidad por insuficiencia cardíaca, ESRD, mortalidad por todas las causas y revascularización coronaria a lo largo de los estratos socioeconómicos, incluso después de controlar el brazo de tratamiento con medicamentos, la demografía y las características clínicas", concluyó el equipo. "Estos hallazgos subrayan la importancia de medir el contexto socioeconómico de los ECA y sugieren la necesidad de invertir en estrategias para mitigar las disparidades socioeconómicas y lograr resultados más equitativos en el cuidado de la hipertensión".

### **Las pruebas genéticas y el desarrollo de medicamentos**

*Salud y Fármacos*, 21 de octubre de 2019

Melissa Fassbender entrevistó a Karmen Trzupsek, directora de servicios genéticos y ensayos clínicos para enfermedades raras y oftalmológicas en InformedDNA, para aclarar el papel actual de la genética en el desarrollo de ensayos clínicos. Esta entrevista se publicó en Outsourcing el 17 de julio de 2019 y a continuación resumimos los puntos más importantes.

El diagnóstico genético se utiliza cada vez más como biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de algunas enfermedades, y para predecir el éxito de los ensayos clínicos.

Por ejemplo, las pruebas genéticas se pueden utilizar para confirmar un diagnóstico clínico o para determinar el genotipo de pacientes con diversas patologías.

El análisis genético también puede contribuir a identificar a los subgrupos de pacientes que experimentarán una evolución más rápida de la enfermedad o una recurrencia. En los ensayos clínicos es importante asegurarse de que los grupos, intervención y controles, son similares en términos de la composición genética que puede influir en el pronóstico de la enfermedad.

Para la industria farmacéutica también es importante estudiar la genética de los pacientes para identificar a los subgrupos que pueden responder mejor a ciertos medicamentos. Por ejemplo, los primeros estudios con inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP) en pacientes con cáncer de mama avanzado, triple negativo, no mostraron beneficios claros. Sin embargo, cuando se probó el mismo producto con pacientes con cáncer de mama BRAC positivas, los resultados fueron muy positivos, y lograron que la FDA aprobara el olaparib. Es decir, hay una tendencia a pensar que la variabilidad en las respuestas al tratamiento no se debe al azar sino a que tienen una base genética.

En este momento, las pruebas genéticas están teniendo un mayor impacto en las áreas de oncología y enfermedades raras. Las pruebas genéticas permiten identificar a los grupos de personas predisuestos a desarrollar cáncer, y también puede utilizarse para determinar el perfil del tumor e identificar las mutaciones genéticas que se asocian con el crecimiento del tumor. Muchos de los éxitos recientes en oncología se basan en la genética.

El aumento del interés en las pruebas genéticas se debe a los avances científicos, que han acelerado y abaratado las pruebas genéticas, y a los cambios regulatorios que han logrado que la FDA apruebe dos terapias genéticas (Luxturna y Zolgensma). Además, las industrias que logran la aprobación de tratamientos para enfermedades raras (80% de las cuales son de origen genético) reciben generosos incentivos públicos, algunos de tipo fiscal, pero también apoyos para la investigación y otros relacionados con la protección de la propiedad intelectual.

Ahora, tanto las asociaciones de pacientes como la industria farmacéutica tienen mucho interés en promover las pruebas genéticas. El problema es que se ha avanzado más en la realización de pruebas genéticas que en la interpretación de los resultados (Hoy sólo se conoce la utilidad clínica del 2% de nuestros genes, y muchas de las pruebas genéticas estudian hasta 50 genes). Interpretar los resultados es una tarea compleja y es importante asegurarse de que quién entrega los resultados está debidamente entrenada para hacerlo adecuadamente. No se deben entregar los resultados directamente al paciente. Además, el consejero genético puede recomendar que otros miembros de la familia se hagan las pruebas.

**Diferencias sutiles en las células cerebrales sugieren el por qué muchas drogas ayudan a los ratones, pero no a las personas.** (*Subtle differences in brain cells hint at why many drugs help mice but not people*)

Jon Hamilton

NPR All Things Considered, 21 de agosto de 2019

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/08/21/753121107/subtle-differences-in-brain-cells-hint-at-why-many-drugs-help-mice-but-not-people>

Traducido por Salud y Fármacos

Los científicos han utilizado una variedad de medicamentos para tratar los trastornos cerebrales en ratones, incluyendo en los ratones murinos de Alzheimer, depresión y esquizofrenia. Pero en las personas, estos mismos tratamientos generalmente fallan.

Y ahora los investigadores comienzan a entender el por qué.

Una comparación detallada de los tipos de células que hay en el tejido cerebral de ratones y humanos encontró diferencias sutiles pero importantes que podrían afectar la respuesta a muchos medicamentos, informa un equipo el miércoles en la revista Nature.

"Si desea desarrollar un medicamento que se dirija a un receptor específico en una enfermedad específica, estas diferencias realmente importan", dice Christof Koch, autor del estudio y científico jefe y presidente del Instituto Allen para la Ciencia del Cerebro en Seattle.

Una diferencia clave involucra genes que hacen que una célula responda a la serotonina, un mensajero químico, dice Ed Lein, autor del estudio e investigador del instituto.

"Se expresan tanto en ratones como en humanos, pero no están en el mismo tipo de células", dice Lein. Consecuentemente, "la serotonina, cuando se libera en la corteza de las dos especies, tendrá una función muy diferente".

Potencialmente, eso es un gran problema porque los antidepresivos como el Prozac actúan sobre el sistema de la serotonina del cerebro. Por lo tanto, probar estos medicamentos en ratones podría ser engañoso, dice Lein.

La comparación fue posible debido a una nueva tecnología que permite a los científicos identificar rápidamente cuáles de los cientos de tipos de células cerebrales están presentes en un pedazo particular de tejido cerebral.

La tecnología lo logra detectando qué genes están activados en cada célula. Eso revela una firma genética que indica el tipo de célula.

"Puedes, de una sola vez, tener una comprensión más o menos integral de todos los tipos de células que forman una región del cerebro", dice Lein.

Esto también hace que sea mucho más fácil comparar el tejido cerebral de diferentes especies, dice.

"Ahora tenemos acceso a este excelente nivel de resolución del cerebro humano, y la capacidad de comparar y ver qué tan bueno es realmente un modelo de ratón o mono", dice Lein.

La lista de tipos de células también debería ayudar a los investigadores a ver qué sucede en los trastornos cerebrales humanos, dice Koch.

Muchas de enfermedades neurológicas, muchas de las enfermedades psiquiátricas que padecemos se deben a defectos específicos en tipos particulares de células", dice Koch.

Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson afecta las células cerebrales que producen una sustancia llamada dopamina. Y la epilepsia involucra células especiales que reducen la actividad cerebral.

Ahora, los investigadores tienen forma de asegurarse de que los tipos de células involucradas en una enfermedad en particular funcionan de la misma manera en las personas que en un modelo animal, dice Koch.

"La tecnología finalmente logró lo que hemos necesitado probablemente durante más de 40 años", dice Tomasz Nowakowski, profesor asistente de anatomía en la Universidad de California, San Francisco, que es coautor de la editorial que acompañó el estudio.

Para comparar las células cerebrales humanas y de ratón, los investigadores primero analizaron dieciséis mil células cerebrales humanas tomadas del giro temporal medio, una parte de la corteza, la capa más externa del cerebro. Luego observaron las células de la misma área del cerebro de un ratón.

"En cierto sentido, son muy parecidas", dice Koch, y señala que tanto los ratones como las personas tenían alrededor de 100 tipos de diferentes de células en esta región del cerebro.

Pero una comparación más cercana de 75 de estos tipos de células cerebrales reveló pequeñas diferencias.

Nowakowsky está especialmente intrigado porque las células llamadas microglia tienen una firma genética ligeramente diferente en ratones y personas.

"Esas células son las células inmunes del cerebro", dice. "Y podría imaginarse que los estudios o las ideas sobre los trastornos neuroinmunes, por ejemplo, podrían verse enormemente afectados por esta diferencia".

Los trastornos neuroinmunes incluyen la esclerosis múltiple, el lupus sistémico y la esclerosis lateral amiotrófica. Pero cada vez hay más pruebas de que la microglia también juega un papel importante en la enfermedad de Alzheimer.

Y esa podría ser una de las razones por las que los medicamentos experimentales contra el Alzheimer han ayudado a los ratones, pero no a las personas.

## ¿Se pueden replicar los resultados de los ensayos clínicos utilizando datos del mundo real?

*Salud y Fármacos*, 21 de octubre de 2019

La FDA considera que los datos del mundo real (DMR) son los que se recaban rutinariamente y están relacionados con la salud del paciente y la prestación de servicios médicos. Según esta definición los datos procedentes de historias clínicas, las bases de facturación por servicios de salud, los registros de pacientes, los registros de productos para la salud, los datos generados por los pacientes – por servicios utilizados en el hogar, y los datos que se obtienen a través de tecnología móvil se considerarían datos del mundo real. El análisis de los datos del mundo real genera evidencia basada en el mundo real (EMR).

Comparada con la información que surge de los ensayos clínicos, la EMR refleja cómo las intervenciones de salud funcionan en el contexto clínico habitual. En EE. UU, al aprobarse la Ley de Curas del Siglo XXI, (21st Century Cures Act of 2016) la FDA tuvo que emitir directrices sobre el uso de la EMR en estudios de seguridad poscomercialización y de segundas indicaciones de medicamentos aprobados. Sin embargo, antes de que se pueda utilizar la EMR para complementar la información recopilada a través de los ensayos clínicos hay que establecer si se puede esperar que los estudios observacionales, retrospectivos, que utilizan datos del mundo real pueden responder las mismas preguntas que se responden a través de ensayos clínicos tradicionales. Para responder esta pregunta Bartlett et al. [1] analizaron los ensayos clínicos que se publicaron en las siete revistas con mayor impacto durante 2017, y estudiaron si la evidencia generada durante estos estudios se hubiera podido replicar utilizando datos observacionales procedentes de las historias clínicas o de las facturas por servicios de salud.

Los autores incluyeron los ensayos clínicos en humanos publicados en 2017 en el *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*, el *BMJ*, *Annals of Internal Medicine*, *JAMA Internal Medicine* y *PLoS Medicine*, que habían reclutado pacientes en EE UU.

La medida de impacto fue el número y porcentaje de ensayos clínicos cuyas intervenciones, indicaciones, criterios de inclusión y exclusión y principales medidas de impacto se hubieran podido obtener de los DMR, es decir, a partir de las historias clínicas de los pacientes o de los datos de facturación.

En total, los autores identificaron publicaciones de 429 ensayos clínicos y de estos 220 (51,3%) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y fueron incluidos en el estudio. De esos 220 ensayos clínicos, 147 consistían en intervenciones farmacológicas, 20 correspondían a procedimientos clínicos o quirúrgicos, 14 eran intervenciones con dispositivos médicos, 34 intervenciones educacionales o cambios de comportamiento, y 5 eran sobre otros tipos de intervenciones.

La mayoría de estos ensayos clínicos eran aleatorizados (92,7%), algo más de la mitad eran de doble ciego (55,4%) y el 39,5% eran controlados con placebo.

Los autores concluyeron que, de los 220 ensayos, 86 (39,1%) incluían una intervención que podría evaluarse utilizando estudios observacionales y DMR. Las intervenciones que no se podrían evaluar utilizando DMR eran las relacionadas con medicamentos que todavía no habían sido aprobados por la FDA, las educacionales o para cambiar el comportamiento, las intervenciones con dispositivos, las intervenciones que requerían información adicional (por ejemplo las intervenciones en pacientes con enfermedad de Crohn requieren el uso de algoritmos que incluyen síntomas clínicos y biomarcadores, y esta información no está disponible en las historias clínicas ni en los datos de facturación), las intervenciones con medicamentos de venta libre y otras intervenciones que no pudieron ser evaluadas.

Las intervenciones que se podrían evaluar (n=86) eran las de medicamentos aprobados por la FDA que se estudiaban para nuevas indicaciones o poblaciones (n=39), ensayos de eficacia comparativa (n=32) y ensayos de seguridad y eficacia postcomercialización (n=15).

Entre los 86 ensayos clínicos con intervenciones que se podrían evaluar con DMR (n=86), 62 (72,1%) eran para indicaciones que también se podrían evaluar utilizando las historias clínicas o la información de las facturas. De esos 62 ensayos, los DMR sólo permitirían verificar los criterios de inclusión y exclusión de 45 ensayos; y de esos, 33 ensayos incluyeron al menos una medida de impacto que podía ser evaluada utilizando DMR.

En resumen, de los 220 ensayos clínicos publicados en 7 revistas de alto impacto en 2017, sólo 33 (15%) generaron evidencia que podía replicarse a partir de datos observacionales. Los ensayos susceptibles de replicarse con DMR eran los de muestras grandes y que utilizaron varios centros de reclutamiento.

Según los autores, sus resultados podrían sobreestimar la probabilidad de replicar los resultados de los ensayos clínicos utilizando estudios observacionales, y recomiendan determinar la confiabilidad de los DMR para generar EMR que sea razonablemente consistente con los resultados obtenidos de los ensayos clínicos aleatorizados.

Esta información también sugiere que la EMR no podrá reemplazar los ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de medicamentos que todavía no están ampliamente disponibles en el mercado. Además, la información de las historias clínicas y de las facturas es insuficiente para replicar los ensayos clínicos. Sin embargo, si se mejora la captura de información en las historias clínicas, los estudios observacionales con DMR podrían ser muy útiles para conocer con mayor precisión el patrón de seguridad de los medicamentos aprobados.

1. Bartlett VL et al. Feasibility of using Real-World Data to replicate Clinical Trial Evidence. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912869. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869



**Intentar replicar ensayos clínicos con datos del mundo real también genera críticas del mundo real** (*Attempt to replicate clinical trials with real-world data generates real-world criticism, too*)

Matthew Herper [@matthewherper](#)

Statnews, 3 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/2019/07/03/replicate-clinical-trials-real-world-evidence/>

Traducido por Salud y Fármacos

Es una de las ideas más seductoras en medicina: la "evidencia del mundo real", incluyendo los datos de las historias clínicas electrónicas y los registros de pagos de los seguros, podrían reemplazar los estudios mucho más caros y lentos que actualmente se consideran el estándar de oro.

La FDA está obligada, por la Ley de Curas del Siglo 21, a explorar esta idea. Y a fines del mes pasado, una compañía de atención médica privada de Nueva York, Aetion, publicó los hallazgos de un estudio en el que se utilizó evidencia del mundo real para intentar replicar los resultados de un ensayo clínico aleatorio y controlado específico.

¿Funcionó? Depende de a quien le preguntes.

El cofundador de Aetion, el Dr. Sebastian Schneeweiss del Hospital Brigham and Women's, argumentó que el estudio fue "un gran logro". "Ha elevado la narrativa que ha pasado de consistir en que 'la evidencia del mundo real es mala' a que 'tengamos una conversación diferenciada sobre esto, tal vez hay algo realmente bueno en esto'", dijo.

Pero varios expertos que revisaron los datos tuvieron una reacción diferente, y dos dijeron que ninguna cantidad de información nueva los convencería de que el enfoque de Aetion es viable. Uno de ellos calificó el intento de "peligroso".

La FDA, que financió el estudio, tomó una postura intermedia. Una portavoz de la agencia dijo que existe una "justificación científica más sólida" para los ensayos controlados aleatorios, pero que "los esfuerzos recientes de utilizar un diseño riguroso y métodos estadísticos" podrían aumentar la probabilidad de obtener resultados válidos con evidencia del mundo real.

La FDA ha contratado a Aetion y Brigham para intentar duplicar los resultados de 30 ensayos aleatorios ya concluidos. La agencia también ha desafiado a Aetion a duplicar siete ensayos aleatorios que están actualmente en curso.

Sin embargo, los nuevos datos provienen de un intento separado de los investigadores de Aetion, uno en que iniciaron un plan piloto de replicar el estudio CAROLINA, que Boehringer Ingelheim y Eli Lilly estaban llevando a cabo para comparar su medicamento para la diabetes, Tradjenta, con un medicamento más antiguo, la glimepirida. Este plan fue financiado por la FDA y Brigham.

Los resultados del ensayo clínico no se han publicado, pero se presentaron en la reunión científica anual de la American Diabetes Association el 10 de junio. Mostraron que Tradjenta era "no inferior" cuando se trataba de reducir la combinación de

ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y muertes cardiovasculares.

Aetion llegó a la misma conclusión basándose en datos del mundo real.

Pero también hubo una diferencia. Si bien tanto el estudio de Aetion como CAROLINA mostraron que Tradjenta tampoco fue inferior en términos de episodios de hipoglucemia o bajo nivel de azúcar en la sangre, la reducción de la hipoglucemia fue mayor en el ensayo clínico que en la predicción de Aetion.

El portavoz de la FDA dijo que la agencia y los investigadores "analizarán detalladamente los resultados completos del ensayo cuando estén disponibles públicamente".

El Dr. Robert Califf, ex comisionado de la FDA y profesor de la Universidad de Duke dijo que Aetion "hace un trabajo cuidadoso" y que el documento "parece sólido". También dijo, como lo ha hecho en el pasado, que favorece un enfoque de investigación en que los ensayos controlados aleatorios se lleven a cabo de manera más económica y rápida, desarrollando la capacidad para llevarlos a cabo utilizando historias clínicas electrónicas.

Pero el Dr. Steven Nissen, director académico del Instituto del Corazón y Enfermedades Vasculares de la Familia Sydel y Arnold Miller de la Clínica Cleveland, fue menos halagador.

"No sabía si reír o llorar cuando leía esto", dijo Nissen. "El hecho de que obtuvieran la respuesta correcta no significa que sea una buena investigación. Y no es una buena metodología, y no sustituye a los ensayos clínicos prospectivos cuidadosos y reflexivos", dijo.

"¿Es inútil? No es completamente inútil para generar hipótesis, pero ciertamente no es algo que deba usarse para tomar decisiones regulatorias", agregó. "Y ciertamente no es el tipo de estudio que debería usarse para tomar decisiones clínicas. Punto final".

Un destacado experto en diabetes con puntos de vista similares, el Dr. David Nathan, dijo que la evidencia del mundo real simplemente no puede reemplazar a los ensayos clínicos tradicionales. En su opinión, la evidencia del mundo real sólo puede corregir sesgos que los investigadores ya entienden. Al asignar aleatoriamente a los pacientes a un tratamiento u otro, los ensayos clínicos se basan en la posibilidad de cancelar cualquier sesgo, sea o no sea conocido por los investigadores.

"Debemos tener mucho cuidado si queremos suplantar lo que ha generado grandes cantidades de datos importantes", dijo Nathan, director del Centro de Diabetes y Centro de Investigación Clínica del Hospital General de Massachusetts.

¿Cuántas veces Aetion tendría que replicar un ensayo clínico antes de que Nathan creyera en los resultados? "Un número infinito", dijo.

Nissen tuvo una respuesta similar a la pregunta de si alguna vez estaría de acuerdo en reemplazar los ensayos aleatorios controlados por datos observacionales". Absolutamente no", dijo.



“Ciento por ciento no. Es peligroso. ¿Con qué frecuencia nos han engañado las investigaciones observacionales a lo largo de los años?

Aun así, el estudio de Aetion es particularmente interesante porque representa un área donde la evidencia del mundo real podría ser útil: probar la seguridad de los medicamentos para la diabetes.

Después de que estallara una tormenta de controversias en torno al medicamento para la diabetes Avandia, la FDA ordenó que los fabricantes de medicamentos realizaran grandes ensayos clínicos para determinar si sus medicamentos podrían causar ataques cardíacos. Algunos en la industria se han quejado de que estos ensayos están retardando el desarrollo de nuevos medicamentos; también han demostrado que algunos nuevos medicamentos, como Jardiance de Lilly y Boehringer, previenen los ataques cardíacos.

Si fuera posible utilizar los bancos de datos de los seguros para controlar la seguridad de un medicamento para el corazón, podría ser una solución. Y el estudio de Aetion fue mucho más rápido que el estudio de CAROLINA. Tardó seis semanas en completarse, pero requirió cuatro años de datos de facturas de seguros para los dos medicamentos.

CAROLINA tardó ocho años, por lo que la utilización "evidencia del mundo real" podría reducir el tiempo para obtener los datos a la mitad, a un costo considerablemente menor.

El Dr. Harlan Krumholz, director del Centro de Investigación y Evaluación de Resultados del Hospital Yale en New Haven, dijo que le preocupaba que el uso de las facturas a los seguros, como hace Aetion, enfrente desafíos sustanciales. Pero no estuvo de acuerdo con la idea de que los datos observacionales nunca puedan cumplir el papel de los ensayos clínicos para comprender la seguridad de los medicamentos para la diabetes.

Señaló numerosos ejemplos, a lo largo de los años, en que sus propios estudios observacionales han replicado los resultados de los ensayos clínicos. Y dijo que el uso de sistemas electrónicos de historias clínicas podría facilitar el proceso, y que es factible obtener datos suficientemente buenos de los estudios observacionales. "Una vez que hemos establecido la eficacia, simplemente no podemos permitirnos hacer todos estos ensayos para recabar información de seguridad", dijo Krumholz.

La directora ejecutiva de Aetion, Carolyn Magill, espera que haya espacio para la evidencia del mundo real. "No estamos abogando por el reemplazo de los estudios aleatorios, y eso es realmente crítico", dijo. "Es sólo que también hay ejemplos en los que creemos que los datos pueden usarse de manera creíble para llegar al mismo resultado más rápidamente, a un costo menor y con menos interrupciones para los pacientes".

Sin embargo, va a ser difícil lograr que los médicos se pongan de acuerdo sobre cuándo pueden usarse los datos del mundo real.