

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 24, número 4, noviembre 2021



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)

Novedades sobre el covid

Evaluación de la extensión y legibilidad de los documentos de consentimiento informado para los ensayos de la vacuna covid-19 Emanuel EJ, Boyle CW	1
Abundancia de investigación deficiente durante la pandemia covid-19: un llamado a la calidad Bramstedt KA	2
Restricciones al uso de placebo en los nuevos ensayos clínicos con vacunas covid 19 Bonati, M.	2
Por qué no deberíamos "usar simplemente la edad" para priorizar la administración de la vacuna covid-19 Smith MJ	3
Desafíos para los biobancos en los países de ingresos medianos y bajos durante el covid-19: ¿es hora de reconceptualizar la guía de ética de la investigación para pandemias y emergencias de salud pública? Singh S, Cadigan RJ, Moodley K.	4
Los ensayos de provocación con las vacunas contra el coronavirus ¿tienen un problema de generalización que los distinga de otros? Eyal N, Gerhard T	6
Revisión del Comité de Ética en Investigación del Reino Unido de los primeros estudios de desafío en la infección humana por SARS-CoV-2 que se realizan en el mundo. Davies H	6
Desafíos y propuestas para que la investigación clínica sobre covid-19 sea ética: un análisis del status quo en los comités de ética de investigación alemanes Faust A, Sierawska A, Krüger K. et al.	7
Comparación de los estudios covid - 19 registrados en las plataformas de ensayos clínicos: un análisis desde la perspectiva de la ética de la investigación Buruk B, Guner MD, Ekmekci PE, Celebi AS	8

Globalización y Ensayos Clínicos

Ensayos de la vacuna covid-19 en países de medianos y bajos ingresos: ¿cuál es el beneficio? Ariel Franco JV, Kopitowski K is	8
--	---

Ensayos Clínicos y Ética

¿Sabemos realmente cuántos ensayos clínicos se realizan de forma ética? Por qué las prácticas de revisión del comité de ética en investigación deben fortalecerse y qué pasos iniciales podrían lograrlo Yarborough M.	10
Para alcanzar mayor independencia de la influencia comercial en la investigación Lexchin J, Bero L A, Davis C, Gagnon M.	11
Los médicos y el acceso ampliado a los medicamentos en investigación: un estudio de métodos mixtos sobre las opiniones y experiencias de los médicos en los Países Bajos Bunnik EM, Aarts N.	13
Creación de un servicio de consulta sobre ética de la investigación: cuestiones a considerar Taylor HA, Porter KM, Paquette ET et al.	13
Cobayas humanas en Brasil: las autoridades investigan 200 muertes en el estudio de un medicamento experimental contra la covid-19 Diogo Magri	14

El Consejo Nacional de Salud aclara a la sociedad brasileña lo ocurrido con el estudio irregular con proxalutamida CNS	15
Estudio con proxalutamida en el hospital militar de Rio Grande do Sul Salud y Fármacos,	17
Cadena de hospitales de Brasil acusada de ocultar muertes de Covid y dar medicamentos no probados Tom Phillips, Flávia Milhorance	18
Colombia. Ivermectina: la historia de un fraude Sergio Silva Numa	19
EE UU. Estudio de Sesen Bio fue implementado incorrectamente y hubo efectos secundarios preocupantes Salud y Fármacos	20
EE UU. Penn Medicine se disculpa en nombre del famoso médico que realizó experimentos con reclusos de la prisión de Holmesburg Robert Moran	21
EE UU. El ensayo clínico con vitamina D para niños podría no ser ético Michael Cook	23
La FDA llama la atención a Kaleido Biosciences Salud y Fármacos	24

Comités de Ética en Investigación

Filósofos en los comités de ética de la investigación: ¿qué creen que están haciendo? Un análisis empírico-ético Charlotte Gauckler	24
Confianza de los miembros del comité australiano de ética de investigación en seres humanos para revisar los protocolos de investigación genómica Pysar, R., Wallingford, C.K., Boyle, J. et al.	25
Analizar y optimizar el consentimiento informado en cooperación con comités de ética e investigadores médicos Matic I et al.	25
Cuando los CEIs se niegan a participar en investigación sobre los CEIs únicos Klitzman R, Appelbaum PS, Murray A, Pivovarova E, Stiles DF, Lidz CW.	26

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Los reguladores de todo el mundo hacen un llamado a la transparencia de los datos de los ensayos clínicos Kari Oakes	26
Investigación de medicamentos: financiamiento público, ganancias privadas Rev Prescrire 2020; 40 (443): 696-699	27
Censura informativa debido a que la falta de datos sobre la calidad de vida no se evaluó adecuadamente en la mayoría de los ensayos controlados aleatorios de oncología Olivier T, Haslam A, Prasad V	31
La frecuencia de cambios en las recomendaciones médicas: un análisis transversal de revistas de oncología de alto impacto, 2009-2018 Haslam A, Gill J, Crain T. et al.	32
Un análisis de 5 años de ensayos aleatorios en gastroenterología y hepatología revela 52 reversiones médicas Yopes MC, Mozeika AM, Liebling S. et al	32
Características y desperdicio de investigación en los ensayos clínicos aleatorizados de cáncer gástrico Lu J, Xu B-b, Shen L-l, et al.	33

EMA y Health Canada publican los datos clínicos que respaldan las autorizaciones de la vacuna Covid-19 Moderna EMA, 2 de marzo de 2021	34
Brasil. Reglamento (UE) N° 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano: oportunidades de innovación y desafíos éticos Ribeiro MA	34
Las agencias reguladoras de los países europeos no protegen los intereses de los pacientes: nuevo informe Till Buckner	35
La ley europea podría lograr que se dieran a conocer más resultados de los ensayos clínicos Salud y Fármacos	36
Europa confirma la fecha para el nuevo reglamento de ensayos clínicos Redacción Médica, 2 de agosto de 2021	37
Guía pionera en Europa para impulsar los ensayos clínicos pediátricos Diario Médico, 14 de octubre de 2021	37
EE UU. La FDA dice que hay que incluir a más pacientes con cáncer terminal en los ensayos Mike Bassett	38
EE UU. Recopilación de resultados notificados por los pacientes durante los ensayos clínicos oncológicos Bridget M. Kuehn	39
Reino Unido. MHRA anuncia un proceso agilizado de revisión de ensayos clínicos Kari Oakes	39

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Los hispanos necesitados recurren a ensayos clínicos pagados Jorge Carrasco	40
Un filántropo financia un ensayo clínico y expertos cuestionan sus intenciones Salud y Fármacos	41
Valores y creencias tradicionales sudafricanas relacionadas con el consentimiento informado y las limitaciones al principio de respeto por la autonomía en las comunidades africanas: un estudio cualitativo transcultural Akpa-Inyang F, Chima SC	42
Consentimiento para participar en la investigación: comprensión y motivación entre los alumnos alemanes Reetz J, Richte G, Borzikowsky C, Glinicke C, et al.	43
La matriz CORBEL para el consentimiento informado en estudios clínicos: un acercamiento multidisciplinario de la Research Infrastructures Building Enduring Life-science Services Colombo C, Mayrhofer MTh, Kubiak C, et al.	43
Consentimiento informado electrónico, personalizado y a largo plazo en la investigación clínica: opiniones de las partes interesadas De Sutter E, Borry P, Geerts D et al.	44
Experiencias de los pacientes después de retirarse de los ensayos clínicos oncológicos Ulrich CM, Knafl K, Foxwellet AM, et al.	45
Percepciones del acceso post ensayo entre los participantes en el estudio y las partes interesadas, mediante entrevistas semiestructuradas y fotovoces Ngwenya N, Iwuji C, Petersen N, Myeni N, Nxumalo S, Ngema U, Seeley J.	46

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

Análisis del brazo control de los ensayos clínicos aleatorizados que lograron que la FDA aprobara productos oncológicos Talal Hilal T, Bassam Sonbol M, Prasad V	46
Uso de inmunoterapia de segunda línea en grupos de control de los ensayos clínicos aleatorizados de cáncer de riñón:una revisión sistemática Sharp J, Raza Khaki A, Prasad V	47
Rendimiento insuficiente de los ensayos oncológicos de fase III contemporáneos y las estrategias de mejora Shen C, Ferro EG, Xu H, et al	48
El próximo paso en la inmoralidad: cobrar para crear y curar enfermedades Kamran Abbasi	48
Los ensayos clínicos remotos y la integridad de los datos Salud y Fármacos	50
Impacto ambiental y ensayos clínicos Salud y Fármacos	51
Una empresa nueva quiere cambiar la forma como se hacen los ensayos clínicos Salud y Fármacos	51
¿Reemplazará la evidencia del mundo real a los ensayos clínicos? Morris Panner	51
La FDA pide la repetición de los estudios de bioequivalencia tras descubrir que dos CROs de la India habían entregado datos 'inválidos' Zachary Brennan	52
Cuarta muerte en un ensayo de terapia génica Salud y Fármacos	54
Bluebird detiene los ensayos de terapia genética después de que dos pacientes desarrollaran cáncer ECSalud, 18 de febrero de 2020	54
Bluebird bio: La FDA suspende los estudios de Lenti-D en la adrenoleucodistrofia cerebral Kellaher C.	55

Novedades sobre el covid

Evaluación de la extensión y legibilidad de los documentos de consentimiento informado para los ensayos de la vacuna covid-19

(Assessment of length and readability of informed consent documents for covid-19 vaccine trials)

Emanuel EJ, Boyle CW

JAMA Netw Open. 2021;4(4):e2110843. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.10843

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: pandemia, autonomía, principios éticos, consentimiento informado, comprensión, integridad de la ciencia

Puntos clave

Pregunta. Los documentos de consentimiento informado para los ensayos de la vacuna covid-19 ¿Son accesibles y comprensibles por el público en general?

Hallazgos. Este estudio para mejorar la calidad analizó cuatro documentos de consentimiento informado de cuatro ensayos importantes de vacuna covid-19, y encontró que todos eran demasiado largos y difíciles de entender, que exceden el lenguaje que puede entender una persona con nueve años de escolarización (de EE UU) y requirió una media de 35 minutos para poder leer el documento completo. Se logró reducir la extensión de los documentos en más del 50% utilizando un lenguaje más comprensible con un nivel de lectura de séptimo u octavo grado.

Significado. Los resultados sugieren que los documentos de consentimiento informado pueden fallar en el intento de explicar el ensayo de manera sucinta a los participantes con cualquier nivel de lectura, y que es posible mejorarlos para que sean más entendibles a los participantes.

Resumen

Importancia. El consentimiento informado es una parte necesaria para que la investigación biomédica en humanos sea ética. Los ensayos de la vacuna covid-19 son ensayos que han inscrito a más de 100.000 participantes. Los documentos de consentimiento deben ser concisos y comprensibles para garantizar que los voluntarios que participen estén bien informados.

Objetivo. Evaluar si los documentos de consentimiento informado de los ensayos de la vacuna covid-19 logran ser concisos y comprensibles, para que si fuera necesario prepare un documento más corto y legible.

Diseño, entorno y participantes Este estudio recopiló y analizó los documentos de consentimiento informado que se han utilizado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados de fase III de la vacuna covid-19 para determinar cuantitativamente su legibilidad y la longitud y, en base a este análisis, crear un documento de consentimiento informado considerablemente más accesible. El análisis se realizó entre octubre de 2020 y enero de 2021.

Principales indicadores de resultados y medidas. Los indicadores principales de resultados fueron el número de palabras, el tiempo de lectura (medido a las velocidades de lectura de 175-300 palabras por minuto), la complejidad del lenguaje (medido con Flesch-Kincaid Grade Level Assessment), y su legibilidad (medido utilizando la escala de facilidad de lectura de Flesch Reading Ease Score). Los resultados secundarios incluyeron la claridad con que se informaba para que los sujetos que habían recibido placebo pudieran acceder a la vacuna si demostrara ser segura y eficaz. El estudio también analizó el número de palabras y la legibilidad de un documento de consentimiento mejorado.

Resultados. Los cuatro documentos de consentimiento informado tenían una media (rango) de 8.333 (7.821 a 9.340) palabras y requería una media (rango) de 35 (32,6 a 38,9) minutos para leerlos, a una velocidad de 240 palabras por minuto. Todos los documentos excedieron la complejidad del lenguaje de una persona que hubiera concluido el noveno grado y obtuvieron una puntuación inferior a 60 en la escala de facilidad de lectura, lo que los clasifica como difíciles. Solo un documento especificó que los participantes en el grupo placebo podrían recibir la vacuna. Se logró escribir un documento con menos de 3.000 palabras con un nivel de lectura de los que han completado el séptimo y octavo grado, y una puntuación de legibilidad formal que lo clasificaba como “no difícil”.

Conclusiones y relevancia. Estos hallazgos sugieren que los documentos de consentimiento informado para la vacuna covid-19 eran demasiado largos, difíciles de leer y excedían el noveno grado en complejidad del lenguaje. Fue posible crear un documento de consentimiento informado más breve y legible para estos ensayos.

Nota de Salud y Fármacos: El estudio de Emmanuel y Boyle es una llamada de atención a los patrocinadores, investigadores, comités de ética de investigación y reguladores para que reevalúen cómo se redactan, revisan y utilizan los formularios de consentimiento, así como todo el proceso de obtención del consentimiento. Se ha escrito mucho sobre los problemas del consentimiento, pero este estudio deja claro que se pueden redactar consentimientos informados que sean entendibles por la población general.

Abundancia de investigación deficiente durante la pandemia covid-19: un llamado a la calidad (The carnage of substandard research during the covid-19 pandemic: a call for quality)

Bramstedt KA

Journal of Medical Ethics 2020;46:803-807 <https://jme.bmj.com/content/46/12/803>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: revisión por pares, integridad de la ciencia, desperdicio en investigación, revisión por pares, revistas médicas

Cuando se publicó este artículo se estaban realizando más de 1200 estudios de investigación relacionados con covid-19 en todo el mundo. Muchos involucraban a niños y adultos mayores de 65 años. También había numerosos estudios para probar vacunas en investigación en voluntarios sanos. Ningún equipo de investigación está exento de las presiones y de la velocidad a la que se está llevando a cabo la investigación relacionada con covid-19. Y esto puede aumentar el riesgo de errores honestos y de mala conducta. Hasta la fecha, se han identificado 33 artículos que se consideran inadecuados y se han retractado, retirado o señalado con preocupación. Asia es la fuente de la mayoría de estos manuscritos (n = 19; 57,6%), y China es el subgrupo asiático que más artículos contribuye (n = 11; 57,9%). Este documento explora estos hallazgos y ofrece una guía para hacer investigación responsable durante las pandemias.

Nota de Salud y Fármacos. Este estudio se publicó en octubre de 2020, para diciembre de 2020 se estimaba que se habían publicado 200.000 artículos relacionados con Covid. La mayor parte de las revistas aceleraron el proceso de revisión por pares, y en octubre de 2021 el número de estudios covid que se habían retractado era 190. Retraction Watch mantiene una lista, que puede consultar en este enlace <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>

El problema con las publicaciones que acaban siendo retractadas es que pueden influir en el tratamiento que reciben los pacientes, quienes pueden verse perjudicados. La revisión acelerada de todos estos estudios covid que se están haciendo en el mundo también pone presión sobre los comités de ética en investigación, que con frecuencia aprueban los ensayos sin tener a los especialistas que se requieren para evaluar este tipo de estudios (que según Bramstedt deberían incluir el conocimiento de un microbiólogo, un neumólogo, y un inmunólogo).

Como soluciones a este grave problema se propone que la revisión de los protocolos covid sea mucho más estricta y que

Restricciones al uso de placebo en los nuevos ensayos clínicos con vacunas covid 19 (Restrictions on the use of placebo in new covid-19 vaccine trials).

Bonati, M.

Eur J Clin Pharmacol (2021). <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03203-z>Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

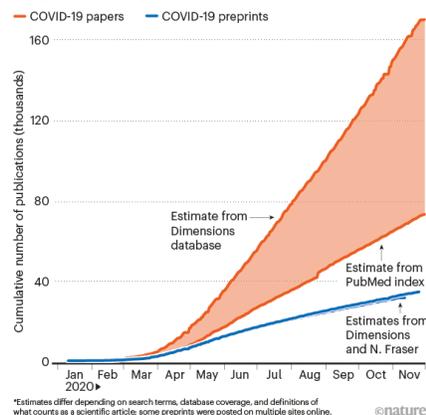
Tags: principios éticos, control con placebo, falta de ética, explotación

Todo ser humano tiene derecho a la salud y a recibir atención médica utilizando las intervenciones más adecuadas. Es un derecho humano, consagrado en la Declaración Universal de Derechos Humanos (artículo 25) y en la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (artículo 1). Si bien no se

todos los investigadores tomen cursos sobre la integridad en el proceso de investigación. Los investigadores también deberían tener acceso a expertos en ética que los puedan asesorar en caso necesario.

CORONAVIRUS CASCADE

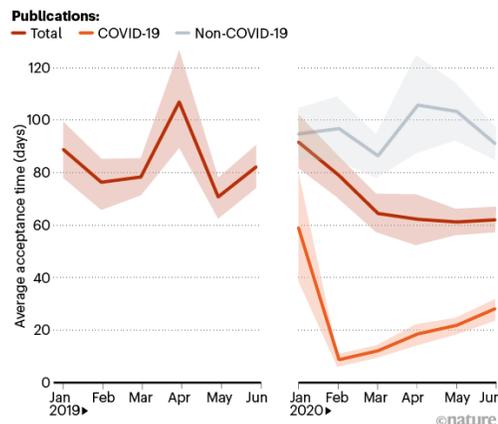
One estimate suggests that more than 200,000 coronavirus-related journal articles and preprints had been published by early December.



Sources: Journal papers: Dimensions & Nature tabulations; Preprint (for PubMed estimate); Preprints: Dimensions; N. Fraser & B. Kramer <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12033672> (2020)

FASTER REVIEW AT MEDICAL JOURNALS

COVID-related publications were peer reviewed quickly at 11 medical journals — but other research took longer than usual to be published.



cumple, debería ser el objetivo de los formuladores de políticas públicas a nivel local, nacional e internacional.

Como respuesta a la pandemia se desplegó una enorme cantidad de recursos, y en muy poco tiempo tuvimos ocho vacunas que se considera que son suficientemente seguras y eficaces para ser aplicadas a un gran número de gente.

En este contexto, con la presencia de vacunas efectivas, ¿es ético seguir usando placebo en los ensayos de vacunas contra el SARS-CoV-2? Se acepta que los ensayos deben ser controlados y, si es posible, aleatorizados y ciegos. Sin embargo, al probar la eficacia y la seguridad de los medicamentos, el grupo control debe permitir comparar la eficacia y seguridad del nuevo producto con las de un producto establecido con valor terapéutico probado, y no con un placebo. Actualmente, se están haciendo ensayos clínicos fase III con 32 vacunas. Catorce de los 37 ensayos de fase 3 con vacunas covid-19 registrados en Clinical Trial.gov están activos y están reclutando personas para probar una vacuna contra placebo. Rediseñar los ensayos en curso para incluir una vacuna eficaz como comparador activo es difícil y, según algunos, no es necesario, aunque si se debe informar a los participantes sobre la posibilidad de abandonar el ensayo y obtener una vacuna eficaz fuera del estudio.

En el contexto actual, donde hay vacunas eficaces, el uso de placebo es injusto. Sin embargo, este parece ser un tema de reflexión solo para una parte del mundo donde el acceso a la vacunación está garantizado y la mayoría de la población está vacunada: los países de altos ingresos. Lamentablemente, solo el 1,2% del suministro mundial de vacunas se ha utilizado en países de bajos ingresos y solo el 14% en los países de ingresos medianos bajos, que representan casi el 40% de la población mundial. Para ser justos y cumplir con el artículo 15 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO que aborda la distribución de beneficios, “en particular con los países en desarrollo” se deben compartir las vacunas con todos los habitantes del mundo. Ofrecer la posibilidad de participar en ensayos de vacunas controladas con placebo no debe ser la oportunidad para recibir la vacuna. Solo se debe pensar en hacer ensayos clínicos con grupos placebo cuando los participantes no serían elegibles para recibir la vacuna fuera del ensayo (es decir, actualmente en los niños).

Por qué no deberíamos "usar simplemente la edad" para priorizar la administración de la vacuna covid-19

(Why we should not 'just use age' for covid-19 vaccine prioritization)

Smith MJ.

Journal of Medical Ethics Published Online First: 09 July 2021. doi: 10.1136/medethics-2021-107443

<https://jme.bmj.com/content/medethics/early/2021/07/09/medethics-2021-107443.full.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)*

Tags: equidad, acceso, grupos de riesgo, comorbilidades, pandemia, profesionales de la salud, trabajadores esenciales, destechados, grupos prioritarios, diálisis renal, centros de vacunación masiva

Uno de los factores de riesgo de experimentar un caso grave de covid es la edad avanzada. Si creemos que es importante utilizar los limitados suministros de vacunas covid-19 para proteger a los más vulnerables y prevenir muertes, entonces las dosis disponibles se deben asignar prioritariamente a los adultos mayores. Sin embargo, debemos resistirnos a la conclusión de que la edad debe ser el único criterio para la priorización de la vacuna covid-19 o que no se debe priorizar a ninguno de los grupos más jóvenes (por ejemplo, los menores de 60 años) hasta que todos los adultos mayores hayan sido vacunados. Este artículo analiza los argumentos que se esgrimen con frecuencia para abandonar los esquemas 'complejos' de priorización de vacunas en favor de 'solo usar la edad' (p. ej., priorizar a los de 80 años o más y luego ir disminuyendo en bandas de edad de 5 años, hasta que toda la población haya tenido la oportunidad de vacunarse), y articula las razones éticas por las que estos argumentos no son convincentes.

A continuación, algunos de las ideas que se expresan en este artículo

- Ningún país ha utilizado únicamente el criterio de la edad para decidir a quién vacunar, la mayoría de los países también han priorizado a los profesionales de la salud, las personas con algún problema de salud subyacente (inmunosuprimidos, pacientes que reciben diálisis) y los trabajadores esenciales. Algunos también han priorizado a la población mayor institucionalizada.
- Todas las comunidades han tenido que decidir entre vacunar rápidamente al mayor número de gente, o priorizar a los

grupos en mayor riesgo de exposición, transmisión y posibilidad de tener un desenlace insatisfactorio.

- Se ha propuesto vacunar a las personas jóvenes que residen en barrios con una incidencia elevada de covid grave (hospitalizaciones y muertes).
- Muchos están de acuerdo en que hay que vacunar a los destechados, tanto si viven en albergues como si no.
- Se cuestiona la razón para vacunar a los pacientes en diálisis, y no a otros que sufran enfermedades que tengan un riesgo semejante de sufrir un covid grave. También se han preguntado las razones para proteger a los destechados que viven en albergues, y no a otros grupos que tienen riesgos parecidos. Parece que estas medidas se han tomado de forma arbitraria para facilitar la selección, pero es una política que se podría considerar discriminatoria.
- Utilizar centros de vacunación masiva es la forma más rápida de vacunar a un gran número de gente, pero no suelen incorporar el criterio de equidad, y podrían no maximizar los beneficios de la vacuna al no priorizar a las comunidades más vulnerables. Es decir, si bien es importante vacunar rápido, no es el objetivo principal.
- El objetivo principal de las vacunas es prevenir las muertes, las hospitalizaciones, los casos graves de enfermedad, la infección y la transmisión de las infecciones. Por lo tanto, el primer paso sería identificar a los grupos en mayor riesgo de morir si contrajeran la infección (esto incluye, entre otros, a los pacientes trasplantados, a los que tienen cánceres hematológicos, y a los que tienen enfermedad renal).

- Hay que preguntarse si un plan de vacunación determinado prioriza la velocidad de la vacunación versus la equidad (en cuyo caso hay que incluir a un mayor número de grupos de riesgo), o lo contrario. Los programas que promueven la equidad son difíciles de diseñar y de implementar.
- Priorizar la vacunación teniendo únicamente en cuenta la edad, facilita la vacunación, pero no favorece la equidad. Es una solución fácil a un problema complejo.

Desafíos para los biobancos en los países de ingresos medianos y bajos durante el covid-19: ¿es hora de reconceptualizar la guía de ética de la investigación para pandemias y emergencias de salud pública?

(Challenges to biobanking in LMICs during covid-19: time to reconceptualise research ethics guidance for pandemics and public health emergencies?)

Singh S, Cadigan RJ, Moodley K.

Journal of Medical Ethics, doi: 10.1136/medethics-2020-106858

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: muestras biológicas, PIMB, acceso a muestras en biobancos, prioridades de salud pública, Ébola, AstraZeneca, Sudáfrica, innovación

Los biobancos pueden promover la realización de investigaciones importantes en el campo de la salud que pueden generar importantes beneficios para la sociedad. Sin embargo, recopilar, almacenar y compartir muestras y datos de humanos para hacer investigación presenta numerosos desafíos éticos. Estos desafíos se agravan cuando los esfuerzos de los biobancos apuntan a facilitar la investigación sobre emergencias de salud pública e incluyen el intercambio de muestras y datos entre países de ingresos bajos / medianos (PIMB) y países de ingresos altos (HIC).

En este artículo, exploramos los desafíos éticos para los biobancos de covid-19, ofrecemos ejemplos de lo sucedido con dos brotes previos de enfermedades infecciosas en países de ingresos bajos y medianos donde las actividades de los biobancos contribuyeron a perpetuar las desigualdades globales. Nos centramos en cómo el imperativo ético de promover el bien común durante las emergencias de salud pública puede entrar en conflicto con la protección de los intereses de los participantes en el biobanco. Discutimos las condiciones bajo las cuales hacer investigación con la información de los biobancos sin exigir el consentimiento informado durante emergencias de salud pública es éticamente permisible, siempre que exista una guía para prevenir la biopiratería y la explotación de las comunidades vulnerables. También destacamos la necesidad de establecer colaboraciones entre los biobancos de los países de ingresos bajos y medianos para promover el desarrollo de capacidades y la distribución de beneficios. Finalmente, ofrecemos orientación para promover la supervisión ética de los biobancos, y la investigación con los biobancos durante la pandemia de covid-19 o en futuras emergencias de salud pública.

Temas que discute el artículo:

- Parece razonable que durante la pandemia se relajen los criterios para utilizar los biobancos de covid 19 y se prioricen los objetivos de salud pública relacionados con el control de la pandemia. Pero ¿cómo hay que hacerlo? ¿hasta qué punto?
- Los criterios éticos que se utilizan en los biobancos están alineados con los principios de ética de la investigación, que protegen al individuo. En cambio, la ética en salud pública se centra en los beneficios para la población y el bien común. En caso de epidemia o de pandemia, estos dos acercamientos

entran en conflicto. Sin embargo, ambos marcos conceptuales apuestan por la solidaridad y la reciprocidad, y se pueden aplicar en caso de emergencias de salud. Ambos principios subrayan la importancia de las relaciones. La solidaridad exige que los individuos reconozcan los objetivos comunes y tengan interés en promover los intereses de otros; mientras que la reciprocidad exige encontrar el equilibrio entre los riesgos y beneficios que exigimos a los demás, y nos reta a encontrar elementos de beneficio mutuo y equidad en estas relaciones. En el contexto de una pandemia, estos principios nos llevan a compartir los datos y las muestras, para facilitar el diagnóstico, y el desarrollo de medidas preventivas y terapéuticas para la población global. Pero también debemos considerar como se distribuirán los beneficios que resulten de tales acciones.

- Es frecuente que los PIMB compartan datos y muestras con los países de altos ingresos y no reciban nada a cambio. Por otra parte, los países de altos ingresos generan muchos beneficios a partir de lo que les han entregado los países con menos recursos ¿Cómo se compensan estos actos? Cuando no se comparten las vacunas con los PIMB que han contribuido a su desarrollo se genera desconfianza. Por lo tanto, hay que prestar atención a como se recaban, procesan, almacenan y comparten las muestras durante las emergencias de salud pública.
- En 2007, el gobierno de Indonesia se negó a compartir muestras del virus H5N1 con la OMS, a no ser que esta se comprometiera a compartir las vacunas generadas a partir de esas muestras. El gobierno dijo que eventualmente las muestras que tiene la OMS llegan gratuitamente a manos de las grandes empresas ubicadas en los países de altos ingresos, quienes desarrollan y patentan productos, y les ponen precios inasequibles para los PIMB. Los PIMB tienen poco poder de negociación, y se promueve la inequidad.
- Durante la epidemia de Ébola en África Occidental entre 2014 y 2016, se enviaron más de 30.000 muestras, principalmente a laboratorios ubicados en países de altos ingresos. Estas muestras se compartieron sin la participación de los gobiernos y sin obtener el consentimiento informado de los pacientes. Algunos consideran que se trató de biopiratería. Esto daña la soberanía de los países sobre su propio genoma y su capacidad para proteger los recursos genéticos. Después de la epidemia, la OMS quiso hacer un inventario de las muestras, pero los países de altos ingresos y algunos PIMB se negaron a cooperar. Una de las preocupaciones fue que se manipularan mal las muestras y que se utilizaran para bioterrorismo. Al final, los investigadores de Sierra León, Guinea y Liberia

(países de donde salieron las muestras), no pudieron acceder a estas muestras y hacer sus propios estudios.

- Con el covid han pasado cosas parecidas, por ejemplo, a pesar de que la vacuna de AstraZeneca se estudió en Sudáfrica, el país ha pagado por cada dosis de vacuna el doble que los países europeos.
- Los biobancos de covid deben tener en cuenta una serie de consideraciones éticas, incluyendo: consentimiento informado, involucramiento de la comunidad, procesos para compartir muestras y datos, y manipulación segura de las muestras.
- El proceso de toma de consentimiento informado en condiciones de pandemia se complica por la gravedad de los pacientes o por las cuarentenas. Los países tienen que establecer legislación al respecto.
- Los comités de ética locales han sido laxos, y han permitido la recopilación de muestras para biobancos sin obtener el consentimiento informado. Sin embargo, se debería permitir que los pacientes no aceptaran que se recogieran sus muestras, y habría que informar a los usuarios de los sistemas de salud y a las comunidades que se están almacenando muestras. Además, los biobancos deben encontrar la forma de anonimizar las muestras.
- Hay que establecer mecanismos para evitar la biopiratería y la explotación de las poblaciones vulnerables.
- Involucrar a las comunidades es especialmente importante cuando se trata de grupos vulnerables.
- Si durante la pandemia se relajan las regulaciones de los biobancos (por ejemplo, el consentimiento informado), el personal de los biobancos debe fortalecer las condiciones bajo las cuales se accede, se almacenan y se comparten las muestras.

Recuadro 1. Preguntas para promover la supervisión ética de los biobancos y la investigación con datos de los biobancos durante la pandemia de covid-19 u otras emergencias de salud pública

Respetar a los participantes de la investigación y promover el beneficio social

¿Es factible obtener el consentimiento informado (para la obtención de las muestras), o hacerlo retrasaría significativamente el progreso de la investigación?

¿Se ha hecho una evaluación riesgo-beneficio para determinar la conveniencia de relajar la protección de los sujetos humanos de investigación para facilitar la investigación propuesta? Por ejemplo, ¿los riesgos de no obtener el consentimiento informado se ven superados por los beneficios sociales que probablemente se acumulen a partir de la investigación propuesta? ¿Es probable que las comunidades locales reciban alguno de estos beneficios?

¿Existe una participación equitativa de participantes a fin de garantizar una distribución justa de los posibles beneficios y cargas de la investigación, incluso entre los países de altos ingresos y los PIMB?

Si renuncia al consentimiento, ¿se ha distribuido información para que los participantes sepan que se está haciendo investigación con los biobancos?

¿Qué actividades de participación comunitaria se planean?

¿Qué legislación específica del país permite recolectar, almacenar y compartir muestras para uso en investigación sin consentimiento informado? ¿Qué mecanismos adicionales existen, si los hay, para proteger la privacidad de los participantes en la investigación, como la anonimización de muestras y datos?

¿Qué procesos de supervisión y seguimiento se han establecido para las investigaciones aprobadas durante la emergencia de salud pública?

Intercambio de muestras y datos

¿Existen planes claros para compartir muestras y datos para acelerar la investigación?

¿Las colaboraciones de investigación entre los PIMB y los países de altos ingresos, conllevan una participación adecuada en los beneficios y en el desarrollo de capacidades?

¿Se pueden compartir los datos a través de un sistema seguro de gestión de datos en línea para facilitar la colaboración en lugar de la transferencia de datos que luego originarán patentes?

¿Qué mecanismos existen, como acuerdos para la transferencia de materiales (MTAs) y acuerdos para la transferencia de datos (DTAs), para garantizar que los recursos no se compartirán con terceros no autorizados?

¿Qué legislación existente, si la hay, orienta el intercambio de muestras y datos, y esta legislación tiene en cuenta las emergencias de salud pública?

Manejo seguro de muestras biológicas de enfermedades infecciosas

¿Cómo se recolectarán de manera segura las muestras biológicas de los participantes en la investigación, especialmente en contextos donde los recursos de protección personal pueden ser escasos?

¿Qué medidas existen para garantizar un entorno de trabajo seguro para los investigadores y el personal de laboratorio?

¿Qué medidas de bioseguridad existen?

Los ensayos de provocación con las vacunas contra el coronavirus ¿tienen un problema de generalización que los distinga de otros? (*Do coronavirus vaccine challenge trials have a distinctive generalizability problem?*)

Eyal N, Gerhard T.

J Med Ethics. 2021, 7 de junio. doi: 10.1136/medethics-2020-107109.Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: cobayas humanas, pandemia, ensayos donde se infecta a humanos

A pesar del éxito de los ensayos clínicos convencionales para desarrollar las vacunas contra covid-19, en el Reino Unido están a punto de comenzar ensayos clínicos en humanos que son desafiantes que podrían proveer más información sobre estas y otras vacunas, y otras estrategias contra el covid. Una crítica a estos ensayos clínicos desafiantes con vacunas contra el covid-19 es que no aportarán información sobre grupos de población cruciales. Por razones de seguridad, estos ensayos excluirán a las poblaciones de edad avanzada o con comorbilidades que pueden

tener casos graves de covid-19, sin embargo, una vacuna debería proteger a estas poblaciones (quizás de forma especial). Le damos la vuelta a este cliché. La verdad es que tanto los ensayos que son desafiantes como los ensayos clínicos habituales tiene limitaciones intrínsecas de generalización, los primeros pueden acelerar la protección de los participantes de alto riesgo incluso sin desafiarlos con el virus, y los ensayos de desafío son una estrategia importante que facilita la obtención de resultados generalizables a los grupos de alto riesgo, bajo cualquiera de las estrategias de investigación.

Revisión del Comité de Ética en Investigación del Reino Unido de los primeros estudios de desafío en la infección humana por SARS-CoV-2 que se realizan en el mundo.

(UK Research Ethics Committee's review of the global first SARS-CoV-2 human infection challenge studies).

Davies H

J Med Ethics. 2021 doi: 10.1136/medethics-2021-107709<https://jme.bmj.com/content/early/2021/10/13/medethics-2021-107709.info>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: estudios donde se infecta a humanos, pandemia, covid, comité de ética en investigación. OMS

Este documento describe los preparativos del Comité de Ética en Investigación (CEI) del Reino Unido y la revisión de los primeros estudios mundiales difíciles de infecciones humanas por SARS-CoV-2. Para enmarcar nuestra revisión, usamos la guía de la OMS y el plan de revisión ética de la Autoridad de Investigación Sanitaria del Reino Unido. Los criterios de la OMS cubrían la mayoría de los temas que nos preocupaban, pero recomendaríamos un criterio más que dirija a los CEIs a considerar diseños de investigación alternativos. ¿Podrían responderse igualmente bien las preguntas de investigación con estudios menos intrusivos? El comité se reunió virtualmente, asegurando una amplia representación de las naciones del Reino Unido y que los solicitantes pudieran asistir fácilmente. Trabajamos en colaboración con los solicitantes, pero, aunque reconocemos que tal proximidad podría generar acusaciones de 'colusión', hicimos todo lo posible para mantener la 'distancia moral' y todas las decisiones fueron tomadas únicamente por el comité. Los procesos y las políticas que existían anteriormente facilitaron la capacitación y la revisión, pero incluso con esta preparación, la revisión llevó tiempo, lo que podría haber obstaculizado una respuesta rápida a la emergencia. La revisión de los diversos estudios de seguimiento ahora será más rápida, y una vez que la pandemia haya remitido, nuestro grupo podría volver a reunirse en caso de futuras emergencias. En conclusión, hemos intentado tomar decisiones de buena fe. Sabemos que existe controversia y desacuerdo, y que personas razonables pueden sentir que hemos tomado la decisión equivocada. Proporcionamos un análisis más detallado, basado en la guía de la OMS, que se incluye en este artículo como material complementario disponible en línea (Vale la pena acceder a estos materiales).

Actividades en preparación para la revisión ética

- El gobierno anuncio su apoyo a los estudios complicados para la investigación de vacunas SARS-Covid 19.
- La Autoridad de Salud estableció un CEI at hoc. Se invitó a participar en este CEI a miembros de CEIs que hubieran participado en la revisión de ensayos clínicos de Fase I, principalmente de vacunas, tanto legos como especialistas.
- La Autoridad de Salud organizó varios seminarios de formación para todos los miembros del CEI: (1) el primer seminario fue sobre los ensayos difíciles; (2) el segundo fue diseñado para determinar las preguntas que se deberían responder al evaluar el protocolo, y las posibles respuestas que se generarían. La idea era hablar sobre cómo discutir el tema, no tanto de las respuestas específicas. Para facilitar este proceso se llevó a cabo un debate titulado "En esta casa se considera que los estudios difíciles en humanos con SARS CoV2 no son éticos"; y después de eso se revisó un protocolo de un ensayo de desafío ficticio. Todos los miembros del CEI recibieron artículos a favor y en contra de este tipo de estudios.

La revisión

- Utilizamos todos los recursos de los que pudimos disponer. Estaba claro que no debíamos trabajar de forma aislada. Involucramos tanto a legos como a especialistas, y nos alegró constatar que el equipo de investigación había interactuado mucho con la comunidad.
- Hicimos mucho hincapié en el análisis de métodos alternativos que pudieran aportar los mismos resultados.

- El centro de la evaluación fue el balance riesgo-beneficio. Para eso consultamos con expertos en salud pública, infecciones virales, metodología etc.
- El primer estudio de desafío era para establecer los niveles de infección que se podían utilizar en otros estudios. Por lo tanto, quisimos saber de qué se trataban estos otros estudios, y como contribuirían a entender la infección por SARS-CoV2, las correlaciones con la inmunidad, cómo contribuirían al desarrollo de la vacuna, como se incorporaría en los programas de salud pública y mejoraría los tratamientos.
- También nos quisimos asegurar de que los resultados fueran generalizables a poblaciones más amplias; cuestionamos si se podían justificar estos estudios dado que hay vacunas con una eficacia superior al 90%; y si los resultados seguirían siendo válidos a medida que fueran surgiendo otras variantes del virus.
- Encontrar formas de mitigar los posibles daños también fue importante, sobre todo porque los voluntarios podían experimentar casos graves. Analizamos la información sobre las cuarentenas, las hospitalizaciones y admisiones en las salas de cuidados intensivos, las muertes y los casos de covid persistente. Tuvimos en cuenta todos los tratamientos disponibles, y la experiencia del equipo de investigación y de los que cuidarían a los voluntarios.
- Pusimos mucho énfasis en la claridad de la forma de consentimiento informado, que incluyó una explicación del estudio y un test para ver si lo habían entendido. Se consideró la posibilidad de postponer el estudio para hacerlo cuando hubiera suficientes camas de cuidados intensivos disponibles, en caso de que algunos paciente las necesitaran.
- Se consideró que la guía de la OMS es útil para este tipo de estudios.

Desafíos y propuestas para que la investigación clínica sobre covid-19 sea ética: un análisis del status quo en los comités de ética de investigación alemanes (*Challenges and proposed solutions in making clinical research on covid-19 ethical: a status quo analysis across German research ethics committees*)

Faust A, Sierawska A, Krüger K. et al.

BMC Med Ethics 2021; 22 (96) <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00666-8>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: valor social, relación riesgo-beneficio, consentimiento informado, selección justa de participantes, grupos vulnerables, pandemia, emergencia de salud pública

Resumen

Antecedentes: Durante la pandemia de covid-19, el intento de la comunidad de investigación biomédica de centrar la atención en la lucha contra el covid-19 generó varios desafíos para la ética de la investigación. Sin embargo, sabemos poco de la relevancia práctica que estos desafíos tuvieron para los Comités de Ética en Investigación (CEIs).

Métodos: Realizamos una encuesta cualitativa a los 52 CEI alemanes sobre los desafíos que habían tenido que enfrentar para revisar las propuestas de los estudios relacionados con el covid-19, y sus posibles soluciones. Se hicieron anónimas las respuestas y analizamos los textos para identificar los temas y hacer una síntesis de los desafíos y sus posibles soluciones, y las agrupamos bajo principios establecidos para la ética de la investigación clínica.

Resultados: La tasa de respuesta general fue del 42%. Los 22 CEIs que respondieron informaron que hasta el 21 de abril de 2020 habían evaluado 441 propuestas de estudios relacionados con el covid-19. Para revisar estas propuestas, los CEIs indicaron que tuvieron que enfrentar un amplio espectro de desafíos relacionados con: (1) valor social (por ejemplo, falta de coordinación), (2) validez científica (por ejemplo, planificación provisional del estudio), (3) relación riesgo-beneficio favorable (por ejemplo, dificultad para evaluar los beneficios), (4)

consentimiento informado (por ejemplo, medidas estrictas de aislamiento), (5) revisión independiente (por ejemplo, falta de tiempo), (6) selección justa de los participantes del ensayo (por ejemplo, inclusión de grupos vulnerables) y (7) respeto por los participantes en el ensayo (por ejemplo, seguridad de los datos). Las soluciones mencionadas fueron diversas, desde una mejor coordinación local / nacional, pasando por recibir orientaciones sobre las modificaciones a los procedimientos para obtener el consentimiento, hasta la forma de establecer prioridades entre los estudios clínicos.

Conclusiones: los CEIs, al revisar estudios covid enfrentan a un amplio espectro de desafíos urgentes. Algunos de los retos relacionados con el consentimiento informado se conocen bien por la experiencia que se ha ido acumulando al hacer investigación en entornos de cuidados intensivos, pero se complican un poco por las medidas para protegerse de la infección. Otros desafíos, como revisar varios estudios clínicos al mismo tiempo, que potencialmente compiten por el reclutamiento de pacientes internos con covid-19, son exclusivos de la situación actual. Algunas de las soluciones propuestas para abordar algunos desafíos, se podrían llevar a la práctica con relativa facilidad. Otras requieren más investigación conceptual y empírica. Nuestros hallazgos, junto con el creciente volumen de literatura sobre la ética de la investigación relacionada con covid-19, y una mayor participación de las partes interesadas, deberían informar el desarrollo de una guía práctica para investigadores, financiadores, CEIs y otros órganos de supervisión.

Comparación de los estudios covid - 19 registrados en las plataformas de ensayos clínicos: un análisis desde la perspectiva de la ética de la investigación

(Comparison of covid-19 studies registered in the clinical trial platforms: A research ethics analysis perspective)

Buruk B, Guner MD, Ekmekci PE, Celebi AS

Developing World Bioeth. 2021;1-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515393/>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: registros de ensayos clínicos, OMS, clinicaltrials.gov, criterios éticos, conflictos de interés, producto comparador, divulgación de datos

Resumen

Antecedentes: el tratamiento de la enfermedad por coronavirus (covid-19) se debe basar en métodos científicos, como los resultados de los ensayos clínicos. Ocasionalmente, los ensayos que involucran a sujetos humanos y los que requieren un análisis riesgo-beneficio pueden enfrentar desafíos por las limitaciones de tiempo durante la pandemia.

Metodología: Este estudio utiliza la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS y Clinicaltrials.gov, donde se registran la mayoría de los ensayos clínicos relacionados con covid-19, para analizar la información que recopilan en referencia a los diferentes criterios éticos, incluyendo el diseño del estudio, los conflictos de interés, la inscripción de trabajadores de la salud, las ubicaciones del estudio, los centros de investigación, el diseño y temas relacionados con los participantes.

La discusión se basa en tres aspectos: la calidad de la información que se espera producir, su relevancia para los problemas importantes de salud y la creación o evaluación de intervenciones, políticas o prácticas que promuevan la salud individual o pública.

Resultados: Hubo diferencias significativas entre las dos plataformas con respecto al medicamento en investigación, el comparador, la aprobación del comité de ética / junta de revisión institucional, el plan para compartir datos individuales de los participantes, la fase del estudio, el centro de investigación, el medicamento en investigación y cuestiones relacionadas con el diseño. Ambas plataformas carecían de información suficiente para evaluar los conflictos de interés, la información de los patrocinadores y la gestión de los grupos vulnerables.

Conclusión: Con este análisis, quisimos definir un conjunto mínimo de criterios éticos que se puede utilizar para estandarizar la información entre ambas plataformas de ensayos clínicos.

Globalización y Ensayos Clínicos

Ensayos de la vacuna covid-19 en países de medianos y bajos ingresos: ¿cuál es el beneficio?

(Covid-19 vaccine trials in low and middle-income countries: what's the benefit?)

Ariel Franco JV, Kopitowski K

BMJ Blog, 25 de junio 2021

<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/06/25/covid-19-vaccine-trials-in-low-and-middle-income-countries-whats-the-benefit/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: pandemia, acceso a vacunas, cobayas humanas, acceso post ensayo, CIOMS

Los países de medianos y bajos ingresos en donde se hicieron los ensayos de las vacunas covid que se han aprobado no están recibiendo las dosis de vacuna que se esperaba

Hay una gran inequidad en la distribución de vacunas en todo el mundo. El 85% de las dosis se han administrado en países de ingresos altos y medianos altos, mientras que solo el 0,3% ha llegado a países de ingresos bajos [1]. EE UU está vacunando a población de muy bajo riesgo (adolescentes), mientras el virus se propaga libremente en otros países de medianos y bajos ingresos (PIBM), como India, y afecta a los grupos más vulnerables. Se ha criticado que los países de altos ingresos hayan acumulado un excedente inhumano de vacunas mientras otros países luchan por llegar a acuerdos para vacunar a grupos muy prioritarios, es lo que se ha llamado nacionalismo de vacunas [2,3]. Además, he explicado cómo los países de medianos y bajos ingresos utilizan vacunas para las que tenemos poca información, más allá de los comunicados de prensa [4].

En los PIBM se hicieron grandes ensayos controlados aleatorios de fase III para vacunas que ahora se distribuyen ampliamente en países de altos ingresos (PAI). Entre los PIBM con el mayor número de ensayos de fase III están India, Sudáfrica, Argentina y Brasil [5]. Los tres últimos acogieron los ensayos de vacunas de Pfizer / BioNTech y posteriormente autorizaron su uso, pero recibieron muy pocas vacunas y demasiado tarde. En mayo de 2021: Argentina (45 millones de habitantes) no había establecido ningún acuerdo de compra, Sudáfrica (58 millones de habitantes) recibió 325.000 dosis (y les han prometido 4,5 millones adicionales) y Brasil (211 millones de habitantes) recibió 1,6 millones de dosis (y le han prometido 100 millones) [6,7]. Según se informa, las negociaciones con las empresas de vacunas han sido problemáticas en algunos de estos países [8,9].

A medida que aumenta la brecha entre la proporción de personas vacunadas en los países de altos ingresos y en los PIBM, provocando que estos últimos controlen peor la pandemia, los PIBM se convierten en un lugar atractivo para hacer los ensayos de fase III de otros candidatos a vacunas. En el análisis de Dal-Ré et al, se describen una serie de oportunidades para hacer ensayos cruzados controlados con placebo en estos entornos, destacando que el uso de placebo podría ser razonable si el

"estándar de atención" (en este caso, el uso de vacunas eficaces) no se puede implementar a gran escala [10].

En su análisis, Dal-Ré y sus colegas dicen que los participantes en la investigación y sus comunidades anfitrionas deberían beneficiarse de la investigación. Iyer y col. van más allá y afirman que estos países deberían tener prioridad para cualquier vacuna resultante [11]. Estas recomendaciones se alinean con las guías éticas internacionales para las investigaciones relacionadas con la salud que involucran a seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) [12]. Sin embargo, la definición de lo que constituye un "beneficio" para la comunidad sigue no siendo correcta.

Tenemos que definir quién debería beneficiarse de los ensayos de vacunas respetando el principio de justicia y entendiéndolo como igualdad, reciprocidad y beneficencia. Estos beneficios podrían limitarse a los participantes en el ensayo (o incluso al subconjunto de participantes en alto riesgo de covid) o ampliarse a toda la comunidad [13]. Teniendo en cuenta que no se podrá controlar la pandemia de covid-19 hasta que una gran proporción de la comunidad esté inmunizada, si restringimos el beneficio a los participantes en el ensayo, ni siquiera el participante recibirá una atención óptima en un contexto en que siguen aumentando los casos y sigue habiendo escasez de vacunas en la comunidad.

Aun cuando el participante no se vea afectado por la covid debido a la inmunización, la creciente ocupación de las camas de las UCIs y las restricciones de atención podrían provocar daños graves si el participante se ve afectado por otra enfermedad crítica. Por lo tanto, al establecer los que se deberían beneficiar en PIBM debemos utilizar la definición más amplia. Las empresas farmacéuticas y las agencias reguladoras deben establecer salvaguardas éticas para garantizar el beneficio a la comunidad, incluyendo establecer acuerdos de compra y distribución prioritarios antes de la realización de los ensayos de vacunas. De lo contrario, estaríamos afirmando que las personas que viven en países de PIBM son buenas para los experimentos, pero malas para los negocios.

Juan Víctor Ariel Franco es Editor en Jefe de Medicina Basada en Evidencia del BMJ y Profesor Titular del Departamento de Investigación del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina).

Karin Kopitowski es Directora del Departamento de Investigación del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y ex directora del Comité de Revisión Institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina).

Conflicto de intereses: JVAF ninguno declarado (declaración completa disponible en este enlace [https://ebm.bmj.com/pages/wp-](https://ebm.bmj.com/pages/wp-content/uploads/sites/21/2021/02/Juan-Franco-COI-2021.pdf)

[content/uploads/sites/21/2021/02/Juan-Franco-COI-2021.pdf](https://ebm.bmj.com/pages/wp-content/uploads/sites/21/2021/02/Juan-Franco-COI-2021.pdf)). KK ninguno declarado.

References

- Holder J. *Tracking Coronavirus Vaccinations Around the World*. The New York Times. 2021. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html> (accessed 11 Jun 2021).
- Torjesen I. *Covid-19: Pre-purchasing vaccine-sensible or selfish?* *BMJ* 2020;**370**:m3226. doi:[10.1136/bmj.m3226](https://doi.org/10.1136/bmj.m3226)
- Jecker NS, Wightman AG, Diekema DS. *Vaccine ethics: an ethical framework for global distribution of COVID-19 vaccines*. *J Med Ethics* Published Online First: 16 February 2021. doi:[10.1136/medethics-2020-107036](https://doi.org/10.1136/medethics-2020-107036)
- Ariel Franco JV. *Covid-19: The lack of vaccine trial data creates another layer of inequality* – The BMJ, 2021. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/04/09/covid-19-the-lack-of-vaccine-trial-data-creates-another-layer-of-inequality> (accessed 11 Jun 2021).
- Covid 19 Vaccine Tracker. *Trials & Approved Vaccines by Country*. <https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country/> (accessed 11 Jun 2021).
- Reuters. *Pfizer to supply 4.5 mln doses of COVID-19 vaccine to South Africa by June*. Reuters, 2021. <https://www.reuters.com/world/africa/pfizer-supply-45-mln-doses-covid-19-vaccine-south-africa-by-june-2021-05-02/> (accessed 11 Jun 2021).
- Moraes R. *Brazil buys 100 million more doses of Pfizer's COVID-19 vaccine*. Reuters, 2021. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/brazil-buys-100-million-more-doses-pfizers-covid-19-vaccine-2021-05-12/> (accessed 11 Jun 2021).
- Davies M, Ruiz I, Langlois J, et al. *Pfizer plays hardball in Covid-19 vaccine negotiations* – Statnews 23 de febrero, 2021. https://www.statnews.com/2021/02/23/pfizer-plays-hardball-in-covid19-vaccine-negotiations-in-latin-america/?utm_campaign=rss (accessed 11 Jun 2021).
- Grainger J. *Pfizer: 'Incompatible legal framework' blocked vaccines for Argentina*. *BATimes Newspaper*. 2021. <https://batimes.com.ar/news/argentina/pfizer-incompatible-legal-framework-blocked-vaccines-for-argentina.phtml> (accessed 11 Jun 2021).
- Dal-Ré R, Bekker L-G, Gluud C, et al. *Ongoing and future COVID-19 vaccine clinical trials: challenges and opportunities*. *Lancet Infect Dis* Published Online First: 18 May 2021. doi:[10.1016/S1473-3099\(21\)00263-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00263-2)
- Iyer AA, Millum J, Grady C, et al. *Avoiding exploitation in multinational covid-19 vaccine trials*. *BMJ* 2021;**372**:n541. doi:[10.1136/bmj.n541](https://doi.org/10.1136/bmj.n541)
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*. CIOMS 2017. <https://play.google.com/store/books/details?id=s8RcAQAACAAJ>
- Tarantola D, Macklin R, Reed ZH, et al. *Ethical considerations related to the provision of care and treatment in vaccine trials*. *Vaccine* 2007;**25**:4863–74. doi:[10.1016/j.vaccine.2007.03.022](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.03.022)

Ensayos Clínicos y Ética

¿Sabemos realmente cuántos ensayos clínicos se realizan de forma ética? Por qué las prácticas de revisión del comité de ética en investigación deben fortalecerse y qué pasos iniciales podrían lograrlo

(Do we really know how many clinical trials are conducted ethically? Why research ethics committee review practices need to be strengthened and initial steps we could take to strengthen them)

Yarborough M.

J Med Ethics 2021;47:572–579. DOI:10.1136/medethics-2009-106014

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8011810/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: problemas éticos, comités de ética de investigación, ensayos no éticos, valor social, ensayos clínicos Fase I, diseño de ensayos clínicos, estudios preclínicos, ensayos de marketing

Resumen

Los Comités de Ética de Investigación (CEIs) desempeñan un papel fundamental en el control de los ensayos clínicos. Esta función pretende garantizar que solo se ejecuten aquellos ensayos que cumplan con ciertos umbrales éticos. Dos de estos umbrales consisten en que los beneficios potenciales de los ensayos sean razonables en relación con los riesgos y que los ensayos sean capaces de aportar suficiente valor social. Si bien no se debe esperar que los CEIs ejecuten su función de guardián a la perfección, se debe esperar que rutinariamente lo hagan de forma adecuada.

Este artículo revisa una variedad de ensayos, y muestra que un número considerable de ensayos con problemas desde el punto de vista ético están siendo aprobados por los CEIs. Muchos de los ensayos son ensayos de fase temprana en los que hay evidencia de que los beneficios pueden no ser razonables en comparación con sus riesgos, y muchos otros son ensayos de fase más avanzada que según la evidencia disponible se puede afirmar que carecen de suficiente valor social. La evidencia se refiere a asuntos tales como estudios preclínicos metodológicamente inadecuados, incapaces de respaldar las inferencias que los miembros de CEIs deben hacer sobre las perspectivas de beneficio potencial necesario para compensar los riesgos en los ensayos de fase temprana y en los ensayos de fase más avanzada, el sesgo de patrocinio que puede provocar que el diseño, la realización, el análisis y el informe de resultados sean incorrectos. El análisis de la evidencia deja claro que hay que fortalecer las prácticas de los CEIs para que puedan ejercer adecuadamente su función de guardián. El artículo también explora las opciones que los CEI podrían utilizar para mejorar su capacidad para filtrar los ensayos.

Este artículo es de libre acceso, y a continuación resumimos algunos de los puntos más importantes que nos recuerda el autor:

- Ni en EE UU ni en la Unión Europea se pueden realizar ensayos clínicos de Fase I sin que hayan sido autorizados por las respectivas agencias reguladoras. Estas agencias analizan la seguridad de la molécula en base al resultado de la investigación preclínica, pero no revisan la información sobre eficacia. Las agencias reguladoras solo analizan la eficacia de una molécula cuando estudian las solicitudes de comercialización de un nuevo producto, que suelen contener los resultados de los ensayos clínicos de Fase III. Sin embargo, los CEIs deben analizar el riesgo-beneficio de todas las moléculas que se testan en humanos, y eso incluye los datos de eficacia en la investigación preclínica.
- Hay muchos estudios preclínicos que utilizan un marco conceptual equivocado (construct), y tienen poca validez externa y externa. Los resultados de estos estudios, con frecuencia, no son confiables. Esto debería preocupar a los CEIs. Uno de los problemas importantes que se conoce desde 1950 es que muchas de las líneas celulares que se utilizan en los estudios oncológicos están contaminadas y/o mal etiquetadas. Se estima que este problema afecta al 25% de los estudios patrocinados por los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH).
- Los meta-análisis de estudios preclínicos afirman que la mayoría de resultados de estudios preclínicos son falsos por problemas de diseño, y esto afecta a todos los campos de investigación.
- Un análisis retrospectivo de la información preclínica disponible (4445 estudios) para 160 moléculas neurológicas que se probaron en humanos concluyó que solo 8 de las 160 moléculas deberían haberse utilizando en ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, los CEIs aprobaron los ensayos clínicos con las 160 moléculas.
- Los estudios preclínicos sirven para generar hipótesis, no para confirmarlas, y con frecuencia sus resultados son falsos-positivos. Los CEIs deberían solicitar información que confirme la validez de los resultados de los ensayos preclínicos. No se deberían realizar ensayos clínicos en humanos en base a los resultados de los estudios preclínicos, porque muchos de ellos son irreproducibles. La evidencia de los ensayos preclínicos equivale a lo que se aprende de un informe de un caso clínico, y nunca se cambian las pautas de tratamiento en base a informes de caso.
- Los manuales del investigador no incluyen suficiente información para evaluar la calidad de los resultados de los estudios preclínicos. Tampoco incluían referencias a las publicaciones de estos estudios en revistas científicas para el 90% de los estudios. Es decir que los manuales del investigador son insuficientes para que el CEI pueda valorar el riesgo beneficio de las nuevas moléculas.
- Lo que interesa comprobar durante los ensayos clínicos de fase más avanzada es si la nueva molécula alarga la vida, reduce el sufrimiento y los síntomas que afectan la calidad de vida. Pero los intereses de los patrocinadores, sobre todo los de la industria farmacéutica pueden ser otros: lograr la aprobación

regulatoria u obtener una base de datos que permita publicar artículos que aumenten las prescripciones del nuevo producto.

- Los CEIs deben cuestionar como los intereses económicos de los patrocinadores influyen en la planificación, el diseño, la implementación y la diseminación de los resultados de los ensayos clínicos. La sociedad tiene interés en evitar la aprobación de medicamentos inefectivos y las prescripciones de medicamentos caros cuando otros productos más antiguos pueden aportar el mismo valor. Los CEIs pueden evitar la realización de los ensayos clínicos que no aporten valor a la sociedad.
- Hay evidencia de que ha habido patrocinadores que al presentar las solicitudes de comercialización han excluido información sobre la seguridad de los nuevos productos.
- Los patrocinadores, al planificar, diseñar, implementar, analizar los datos e informar los resultados de los ensayos clínicos están pensando en cómo aumentar las prescripciones de su nuevo producto.
- Muchas empresas farmacéuticas contratan a compañías que se dedican a planificar las publicaciones de los ensayos clínicos y logran que se publiquen en revistas de alto impacto. A veces profesionales reconocidos figuran como autores pero no han tenido nada que ver con el diseño del ensayo y el análisis de

los datos; y no aparecen los nombres de los empleados de la empresa que conceptualizaron y se responsabilizaron de la implementación y diseminación de los resultados del ensayo clínico. Se estima que solo el 40% de los autores académicos han tenido algo que ver con el análisis de los datos y una tercera parte con el diseño de los ensayos.

- Los patrocinadores deben aprobar todas las publicaciones, los investigadores no son los dueños de los datos.
- La mayoría de las solicitudes de comercialización y de las publicaciones de ensayos clínicos están sesgadas: solo se publica cierta información y se exageran los beneficios.
- El objetivo de una proporción elevada de ensayos clínicos es marketing.
- Los CEIs están permitiendo que se recluten miles de personas para participar en ensayos clínicos que carecen de valor social.
- ¿Cómo pueden los CEIs controlar el sesgo de patrocinio? Se ha sugerido anexas una forma al consentimiento informado diciendo que no hay garantía de que los datos del estudio en que está participando sean analizados de forma adecuada, ni de que los resultados se diseminen de forma precisa.

Este artículo está muy bien documentado e incluye 68 referencias

Para alcanzar mayor independencia de la influencia comercial en la investigación

(Achieving greater independence from commercial influence in research)

Lexchin J, Bero L A, Davis C, Gagnon M.

BMJ 2021; 372 :n370 doi:10.1136/bmj.n370

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: conflictos de interés, sesgos, patrocinio de la industria, diseño de ensayos clínicos, diseminación de resultados, promoción, publicidad, integridad de la ciencia

La industria farmacéutica y de dispositivos médicos financia la mayor parte de los ensayos clínicos. Dado que los resultados de estos ensayos determinan si los medicamentos y dispositivos médicos serán reembolsados por los sistemas públicos de salud y por las aseguradoras privadas, hay mucho en juego, incluyendo mucha presión para que los resultados sean favorables. En el cuadro se presentan algunos ejemplos de los sesgos que introduce el patrocinio de la industria y sus consecuencias.

Los autores de este estudio parten de la base de que la industria farmacéutica trasnacional seguirá financiando los estudios y ofrecen algunas ideas para controlar sus efectos negativos. A continuación, los puntos más importantes

Algunas ideas para reducir el sesgo en la investigación clínica

- Priorizar los proyectos de investigación con más probabilidades de contribuir a mejorar la salud de los pacientes y la salud pública. Esto se podría lograr estableciendo un proceso público para priorizar las áreas de mayor necesidad y otorgarles el mayor nivel de financiamiento. Habría que centrarse en enfermedades olvidadas que aporten pocos beneficios comerciales, y para las que no hay tratamientos efectivos.

- Reformar el sistema de patentes y desarrollar alternativas para incentivar el desarrollo de productos. Esto ayudaría a evitar que el único estímulo a la investigación fuese la posibilidad de obtener recursos financieros, y el nuevo sistema podría estimular el desarrollo de medicamentos y dispositivos que aporten valor terapéutico (mayor eficacia y seguridad que los existentes).
- Aumentar el financiamiento público para la investigación y el desarrollo de medicamentos, al menos hasta la fase de estudios clínicos. Estos productos pasarían a formar parte del dominio público. Un ejemplo es el Instituto Mario Negri de Italia.
- Crear asociaciones para el desarrollo de productos, como la iniciativa de medicamentos para enfermedades olvidadas (Drugs for Neglected Diseases Initiative DNDi).
- Limitar los vínculos financieros entre los investigadores y los financiadores. Por ejemplo, un instituto de investigación podrá supervisar el diseño, la implementación y la diseminación de resultados de los ensayos clínicos patrocinados por la industria – así habría menos contacto entre la industria y los investigadores. Es importante eliminar la influencia de la industria en los ensayos pivotales. (Nota de Salud y Fármacos: pensamos que este instituto podría tener conflictos de interés de tipo financiero)

- Las revistas médicas podrían negarse a publicar ensayos clínicos gestionados por la industria.
- Hay que reflexionar sobre las autorías de los artículos y las declaraciones de conflictos de interés.
- Publicar todos los detalles del estudio y los datos, para que los puedan analizar los investigadores independientes.
- Eliminar o gestionar los conflictos de interés. Poner a disposición del público lo que la industria paga a los profesionales de la salud, a los investigadores y a los académicos.
- Muchas agencias reguladoras, incluyendo la FDA y la EMA, se financian con los pagos de la industria. Las agencias reguladoras deberían estar financiadas por el gobierno.

Problemas	Consecuencias
Financiamiento de la agenda de investigación	
Se priorizan los medicamentos que interesan a los mercados en donde se obtienen mayores beneficios	Se invierte poco en los productos y problemas de salud que afectan principalmente a los países de medianos y bajos ingresos
Planificación, financiamiento, implementación e interpretación de los ensayos	
Los ensayos patrocinados por la industria pueden utilizar comparadores inferiores, comparadores activos en dosis inferiores, o medidas de impacto de menor interés clínico	Es más probable que los ensayos aporten resultados estadísticamente significativos que favorecen al producto del patrocinador
Los miembros de los comités de ética en investigación pueden tener conflictos de interés con los patrocinadores	Se aceptan diseños de inferior calidad que pueden poner en riesgo a los participantes y que aumentan la probabilidad de que el ensayo no aporte resultados válidos desde el punto de vista científico
Los investigadores principales, incluyendo los académicos tienen relaciones financieras con los patrocinadores	Es más probable que los ensayos se implementen y se analicen de forma que favorezcan los resultados que desea el patrocinador
Si los resultados son negativos puede ser que no se apruebe la comercialización del medicamento o que se vendan menos	Los comunicados que hacen los patrocinadores no enfatizan los aspectos negativos del ensayo
Los patrocinadores utilizan escritores fantasma para generar múltiples artículos explicando los resultados del ensayo	Los resultados del ensayo se interpretan de forma que sus publicaciones favorecen al patrocinador
Diseminación y publicación de los ensayos	
Los editores de revistas tienen relaciones financieras con las empresas; las revistas sacan dinero de los anuncios y de las ventas de separatas	Influyen en lo que se publica
Los ensayos clínicos que aportan resultados negativos no se publican o si se publican les dan un giro para resaltar aspectos positivos	La literatura está distorsionada, pero influye en la práctica médica y en las revisiones sistemáticas
Relaciones entre la industria y la academia	
En EE UU, el 46% de los profesores que no están en departamentos clínicos (por ejemplo, que se dedican a las ciencias básicas) tienen relaciones con la industria	Las prioridades comerciales podrían estar influyendo en las agendas de investigación de los centros académicos
Los acuerdos de publicación entre investigadores y la industria limitan la independencia de los autores	Distorsionan la literatura científica pues aumenta la posibilidad de que las publicaciones utilicen un lenguaje o hagan interpretaciones científicas que favorezcan al patrocinador; impiden el avance de la ciencia al poner límites a la libertad académica
Las instituciones académicas tienen vínculos o intereses financieros en empresas privadas o públicas	Puede interferir con la misión de los centros médicos académicos de avanzar la ciencia médica
Cambios a la cultura regulatoria institucional como resultado de reformas que favorecen los intereses financieros	Se es más permisivo con la interpretación de señales de seguridad y se tiene mayor confianza en las estrategias rápidas de desarrollo y aprobación, que aceptan mayor nivel de incerteza para apoyar la aprobación regulatoria

Los médicos y el acceso ampliado a los medicamentos en investigación: un estudio de métodos mixtos sobre las opiniones y experiencias de los médicos en los Países Bajos

(*The Role of physicians in expanded access to investigational drugs: A Mixed-methods study of physicians' views and experiences in The Netherlands*)

Bunnik EM, Aarts N.

Journal of Bioethical Inquiry 2021;18:319–334 (2021)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11673-021-10090-7>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: acceso a medicamentos en experimentación, acceso post-ensayo, uso compasivo, prescriptores

Resumen

Los médicos tratantes desempeñan un papel clave en ampliar el acceso a los medicamentos en investigación, ya que tienen que identificar las opciones de tratamientos en investigación, evaluar su balance riesgo - beneficio, informar a sus pacientes y presentar una solicitud a las autoridades reguladoras. Este estudio es el primero en explorar las experiencias y los dilemas morales de los médicos, y su objetivo es entender las condiciones bajo las cuales los médicos deciden si solicitan un mayor acceso para sus pacientes, así como identificar los obstáculos y facilitadores existentes en los Países Bajos. En este estudio de métodos mixtos, se realizaron entrevistas semiestructuradas (n = 14) y se

aplicó un cuestionario (n = 90) a médicos especialistas de todo el país. Los resultados se analizaron temáticamente.

Por lo general, los encuestados utilizan el acceso ampliado cuando están "contra la pared" y en general están muy de acuerdo con los requisitos clásicos. Indican obstáculos prácticos relacionados con el reembolso, la cantidad de tiempo y esfuerzo necesarios para hacer la solicitud y la falta de familiaridad con el proceso regulatorio. Algunos médicos se oponen moralmente a ampliar el acceso, apelando a los riesgos de seguridad, la falta de evidencia y a sentirse incómodos ofreciendo "falsas esperanzas". Si se quisiera lograr que el acceso de los pacientes que no responden a los tratamientos existentes o estos ya no están disponibles tuvieran un acceso más consistente e igualitario a los tratamientos experimentales habría que ver como se resuelven estas preocupaciones morales y los obstáculos prácticos.

Creación de un servicio de consulta sobre ética de la investigación: cuestiones a considerar

(*Creating a research ethics consultation service: issues to consider*)

Taylor HA, Porter KM, Paquette ET et al.

Ethics & Human Research, 2021; 43: 18-25.

<https://doi.org/10.1002/eahr.500101>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: asesoría ética, expertos en ética, ética en investigación, consultores

Este artículo aporta consejos prácticos para las organizaciones interesadas en crear un servicio de consulta sobre ética de la investigación. Un sistema de consulta riguroso puede servir para desarrollar capacidad entre los investigadores para identificar y considerar los problemas éticos que enfrentan al realizar su investigación. La determinación de si se debe establecer un servicio de consulta ética debe comenzar con una evaluación de las necesidades institucionales, y para ello hay que hacer tres preguntas clave:

¿Cuáles son los recursos actualmente disponibles para que los equipos de investigación resuelvan las preocupaciones éticas que surgen durante su investigación?

¿Hay demanda o se percibe la necesidad de requerir más recursos?

¿Existe apoyo institucional (financiero y de otro tipo) para establecer y mantener un servicio de consulta sobre temas éticos?

Si surge la decisión de establecer el servicio de consulta, se deben identificar los actores institucionales relevantes, hablar con ellos y contratar al personal con las habilidades necesarias. El siguiente paso es crear un servicio de consulta y establecer la infraestructura para procesar y responder a las solicitudes. La sustentabilidad a largo plazo de este servicio dependerá de que se pueda establecer una fuente estable de financiamiento y un mecanismo de retroalimentación constructivo para asegurar que el servicio satisface las necesidades institucionales que se propuso abordar.

Cobayas humanas en Brasil: las autoridades investigan 200 muertes en el estudio de un medicamento experimental contra la covid-19

Diogo Magri

El País, 15 de octubre de 2021

<https://elpais.com/sociedad/2021-10-14/cobayas-humanas-en-brasil-las-autoridades-investigacion-200-muertes-en-el-estudio-de-una-droga-experimental-contra-la-covid-19.html>

La Unesco advierte de que este podría ser uno de los “episodios más serios y graves de infracción ética” en la historia de América Latina.

Zenite Gonzaga Mota, de 71 años, comenzó a sufrir los síntomas de la covid-19 a principios de febrero. Después de una semana tratándose en casa, sintió que le faltaba el aire y su hija, Alzenira, la llevó a un centro de urgencias de Itacoatiara, en el Estado brasileño de Amazonas, a 270 kilómetros de Manaus, capital de la región. Días después, la mujer se convirtió en cobaya humana en un estudio irregular para probar en pacientes de covid la proxalutamida, un medicamento experimental que se aplica para algunos tipos de cáncer. Pero ni ella ni sus familiares supieron que formaba parte de un experimento que ha situado a Brasil en el centro de un escándalo científico. La Comisión Nacional de Ética de la Investigación (CONEP, por sus siglas en portugués) investiga la muerte de unos 200 pacientes ingresados en diferentes centros que participaban en el estudio, y la familia de Zenite ha presentado una denuncia para que se aclare si su muerte se debió a la proxalutamida.

La mujer sufría un descenso de la saturación de oxígeno y se le diagnosticó una infección pulmonar, por lo que el médico recomendó su ingreso en el hospital regional José Mendes, en su ciudad, para tratarla con antibióticos. Poco después de entrar en el centro hospitalario, el Grupo Samel, dedicado a la atención médica y hospitalaria, anunció, a través de su presidente, Luiz Alberto Nicolau, que la ciudad de Itacoatiara sería la primera en beneficiarse “de un medicamento estadounidense para el tratamiento del cáncer que funciona excepcionalmente contra la covid-19”. Se trataba de la proxalutamida, que no está registrada en Brasil y no se utiliza en ningún tratamiento en el país. Según Nicolau, a petición del alcalde, Mario Abraham, Samel administraría el tratamiento a todos los pacientes de covid-19 ingresados en los hospitales municipales de Itacoatiara, un estudio que estaría coordinado por el médico Flavio Cadegiani, con “la expectativa de que sea algo muy importante para la ciudad”, según difundió la empresa en vídeos en las redes sociales.

Zenite pasó a tomar tres cápsulas de proxalutamida al día a partir del 11 de febrero, según el historial médico que mostró su sobrina para este reportaje. También inhalaba dosis diarias de hidroxiquina y tomaba ivermectina, fármacos de probada ineficacia para combatir el coronavirus. “Mi tía llegó bien al hospital el 6 de febrero. Se alimentaba sola e iba al baño sin ayuda. A veces inhalaba un poco de oxígeno con el balón, pero nada anormal en ese contexto”, dice Alessandra Mota, de 40 años, su sobrina, que la acompañó durante el mes que estuvo ingresada en Itacoatiara. Recibían los medicamentos en sobres y los familiares se encargaban de administrárselos a los pacientes.

Durante el tratamiento, según Alessandra, el equipo médico no hizo ningún seguimiento, ni para comprobar la cantidad ni la forma en que la paciente se tomaba los medicamentos, y mucho

menos para anotar algún resultado. “En cuanto empezó a tomar la medicación, sintió que le faltaba el aire”, declara su sobrina. Dice que también vio cómo Zenite alcanzaba las 170 pulsaciones por minuto, tenía sangre en la orina, hematomas en el pie y diarrea durante semanas. “No se nos explicó qué medicamento era ni que se trataba de un estudio. Solo nos dieron un papel que firmamos porque confiamos en los médicos”, dice Alessandra.

La familia intentó trasladar a la paciente a Manaus, pero la dirección del hospital de Itacoatiara denegó la petición varias veces. Cuando finalmente lo consiguió, Zenite fue trasladada en “estado de debilidad” a un hospital de la capital regional, donde murió el 13 de marzo.

La tía de Alessandra no fue la única cobaya humana en lo que supuestamente ha sido un estudio clandestino con proxalutamida. La CONEP estima que se produjeron al menos 200 muertes entre los participantes, ninguna de las cuales se analizó de forma adecuada.

La CONEP es un órgano del Ministerio de Sanidad que fiscaliza los protocolos de investigación con seres humanos. La comisión llegó a autorizar el estudio con proxalutamida a principios de este año, pero señala que el que se realizó en el Estado de Amazonas implicó a más personas de las que se habían aprobado inicialmente (645 participantes, cuando el número permitido era de 294), y se llevó a cabo con “pacientes de cuidados intensivos gravemente enfermos”, lo que tampoco había sido aprobado. “Hay indicios de irregularidades en el estudio, así como transgresiones de las normas vigentes sobre ética en investigación con seres humanos”, afirma el documento firmado por el coordinador de la CONEP, Jorge Venâncio, el 3 de septiembre.

Además de Itacoatiara, el organismo recibió denuncias del mismo experimento en Manaus, Maués y Parintins (ciudades del Estado de Amazonas, en el norte de Brasil), y otras tres ciudades del sur. Ninguno de ellos había sido autorizado por la Comisión.

El pasado 9 de octubre, investigadores de la Red Latinoamericana y del Caribe de Educación en Bioética de la Unesco hicieron público un documento en el que señalan que este podría ser uno de los “episodios más serios y graves de infracción ética” y de “violación de los derechos humanos” de pacientes en la historia de América Latina. “Es urgente que, si se demuestran las irregularidades, se investigue a todos los implicados —incluidos los equipos de investigación, las instituciones responsables y los patrocinadores, nacionales y extranjeros— y se les exija responsabilidades éticas y legales”, dice el texto.

El médico Flavio Cadegiani, responsable del estudio, replicó en una nota que las afirmaciones de los investigadores de la Unesco “se basan en falsas premisas”. “El medicamento en prueba no produjo eventos adversos graves”, aseguró. Según el médico, la

Comisión Nacional de Ética intentó invalidar el estudio “tras el interés que demostró el presidente Jair Bolsonaro en la proxalutamida”, una acusación indirecta de que el organismo sanitario reaccionó por motivaciones políticas. Bolsonaro citó el fármaco como un posible medicamento eficaz contra la covid-19 el 18 de julio. Sin embargo, subrayó que “esto existe en Brasil, pero aún no está probado científicamente”.

Cadegiani también ha destacado el hecho de que el organismo de Sanidad aprobara otros 25 estudios con el mismo medicamento: “Al fin y al cabo, si existiera la más mínima sospecha de que la proxalutamida provocara la muerte de alguien, la CONEP nunca habría aprobado absolutamente ningún otro estudio con el fármaco”.

El Consejo Nacional de Salud aclara a la sociedad brasileña lo ocurrido con el estudio irregular con proxalutamida

(CNS elucida à sociedade brasileira fatos sobre estudo irregular com proxalutamida)

CNS

Comunicado de prensa, 15 de octubre de 2021

<http://www.susconecta.org.br/nota-publica-cns-elucida-a-sociedade-brasileira-fatos-sobre-estudo-irregular-com-proxalutamida/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)*

Tags: ensayo no ético, Cadegiani, Conep, CNS, Proxa-Rescue AndroCoV, control con placebo, Brasil, antiandrógenos, comité de ética de investigación

Tras repetidos ataques a la Comisión Nacional de Ética en Investigación (Conep), por el rol de la comisión y la validez de los estándares de ética en investigación vigentes en el país, el Consejo Nacional de Salud (CNS) se comunica con el público para aclarar los hechos, y explicar cómo están oficialmente documentados:

Según informan los medios de comunicación, el Dr. Flávio Adsuara Cadegiani es responsable de la investigación “Proxalutamida para pacientes hospitalizados por covid-19. El ensayo Proxa-Rescue AndroCoV” tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la proxalutamida en la lucha contra el covid-19. El protocolo de investigación fue aprobado por la Conep el 27/01/2021, después de haberle hecho ajustes al formulario de consentimiento y a otras partes del protocolo, y fue registrado en Plataforma Brasil bajo el número CAAE 41909121.0.0000.5553.

Al igual que éste, hay otros protocolos con la misma sustancia (o con otros productos antiandrogénicos similares) que también fueron evaluados y aprobados por la Conep. Las evaluaciones de la Conep tienen en cuenta el fundamento teórico de los protocolos y su adecuación a los requisitos éticos que deben cumplir los ensayos clínicos para que se puedan hacer en el país. Por tanto, la interpretación de que la investigación fue interrumpida por persecución política o intereses ocultos es errónea. Hay que subrayar que la investigación fue interrumpida por incumplimiento de las normas y no por motivación política. Tanto es así que otros estudios con el mismo fármaco no fueron interrumpidos, porque cumplían con los estándares de ética en la investigación del país.

A pesar de que la autorización para iniciar el estudio se otorgó a una sola institución ubicada en Brasilia, el investigador afirma que la autorización cubrió a todo el territorio nacional. El

Luiz Alberto Nicolau, presidente del Grupo Samel, que considera que el caso está motivado políticamente, asegura incluso que las muertes son de personas que recibieron placebo, algo que la CONEP afirma que la empresa no ha demostrado.

La familia de Zenite ha presentado una demanda contra el Grupo Samel y el Ayuntamiento de Itacoatiara por un “tratamiento irregular”, y exige que se aclare el caso. “Vi a mi tía llegar al hospital con la esperanza de que mejoraría en cinco días. En la sala donde estaba ingresada había muchas personas que morían tras recibir este tratamiento. Fue un campamento de terror, y sé que no solo por la covid-19. Lo que queremos es que se investigue”, dice la sobrina.

dictamen que emitió la Conep para autorizar el estudio es explícito en relación a los lugares donde se va a realizar y, no dice en ningún lugar que otorga una autorización amplia para realizar la investigación en todo el territorio nacional. Tampoco podría, porque cada centro debe contar con un Comité de Ética de Investigación (CEP), al que se debe notificar y quién debe autorizar la realización de la investigación en la institución a la que está vinculado. Al parecer, esto no sucedió en ninguno de los lugares donde se realizó la investigación.

La comunidad de investigadores de todo el país sabe que cualquier modificación al protocolo de investigación requiere una nueva autorización del Sistema CEP / Conep, es algo bien conocido, y cualquier estudiante de posgrado e investigador con una formación sólida lo sabe. Es más, esta norma no es una mera “burocracia” de nuestro país, sino un requisito adoptado a nivel internacional por investigadores de todo el mundo. La solicitud de modificación al protocolo (enmienda) para incluir otros centros de investigación y aumentar el número de participantes solo se entregó cuando el estudio ya estaba finalizado. Por tanto, el investigador implementó las modificaciones al protocolo sin la debida autorización de la Conep, realizó la investigación en centros no autorizados en el norte y sur del país, e incluyó un número de participantes mucho mayor al que había sido aprobado originalmente. El historial de modificaciones en la Plataforma Brasil (el sistema donde los protocolos se someten a análisis ético) muestra la secuencia de trámites en la Conep y la solicitud inoportuna de modificación al protocolo. Cabe señalar que no se trata de burocracia impuesta por el Consejo Nacional de Salud, sino que se adhiere a los lineamientos adoptados internacionalmente para evitar que vuelvan a suceder de atrocidades observadas en el pasado, cuando los fines justificaban los medios y no se respetó la dignidad del ser humano.

Sobre las muertes que se produjeron en el estudio y que fueron recogidas por el reciente manifiesto de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (Unesco), el investigador afirma que la mayoría ocurrieron en el

grupo placebo y, por tanto, no estuvieron vinculadas con la proxalutamida. Es una conclusión que no se podía anticipar durante la ejecución de la investigación, ya que el estudio era ciego, es decir, el investigador desconocía la medicación que recibían los participantes (proxalutamida o placebo). Desde un punto de vista ético, para analizar el exceso de muertes en uno de los grupos, había que abrir el ciego y verificar si las muertes se asociaban con la toxicidad del fármaco o si el grupo control estaba en desventaja por la supuesta eficacia de la proxalutamida. Durante la investigación nunca se abrió el ciego y, si la proxalutamida hubiera sido efectiva (como afirma el investigador), lo cierto es que se dejó morir PASIVAMENTE a las personas en el grupo de control sin tomar ninguna medida que pudiera beneficiarlas, como por ejemplo, administrarles el medicamento experimental. Cabe señalar que el cuestionamiento de la Conep no se relaciona con los resultados sobre la eficacia del producto en investigación, sino con la conducta ética del investigador y del Comité Independiente de Monitoreo de Datos, que en ningún momento interrumpió el ciego para investigar el exceso de muertes en uno de los grupos.

A pesar de las solicitudes que ha hecho la Conep para que se aclare la situación, el investigador nunca ha compartido los documentos sobre la trazabilidad de los medicamentos que se utilizaron en la investigación (cadena de distribución y dispensación), por lo que es imposible certificar qué producto recibió realmente el grupo de control. Así, no se descarta la hipótesis de que el grupo control haya recibido inadvertidamente un fármaco con potencial tóxico distinto al placebo, lo que explicaría la alta frecuencia de insuficiencia renal y hepática en este grupo.

Las muertes que se produjeron durante el estudio solo fueron notificadas a la Conep cuando esta solicitó un informe sobre el avance de la investigación. Según el investigador, la notificación de las muertes solo es obligatoria cuando existe la sospecha de que están relacionadas con el fármaco experimental. Esta es una interpretación errónea, y es una mala interpretación de las guías de la Conep sobre la notificación de los eventos adversos. Si el estudio era ciego (es decir, si el investigador no sabía a qué grupo se había asignado al participante en la investigación), cada muerte se tenía que considerar como un evento adverso grave que se debía notificar a la Conep. La obligación de notificar las muertes en un ensayo clínico aleatorio y ciego es bien conocida, y es algo que respeta toda la comunidad científica internacional. En este caso, no se siguieron los principios más elementales de Buenas Prácticas Clínicas, lo que demuestra el desconocimiento de las guías adoptadas internacionalmente para la realización de ensayos clínicos.

Según el investigador, el protocolo fue acompañado por un Comité Independiente de Monitoreo de Datos. Sin embargo, los informes y recomendaciones remitidas por este Comité a los investigadores no cumplen con los estándares internacionales, además de que fueron firmados por un investigador que trabaja para el patrocinador del estudio. El Comité de Monitoreo de Datos tiene que ser independiente, y no puede ser dirigido por un representante del patrocinador de la investigación. Se trata de un indudable conflicto de intereses que pone en tela de juicio la idoneidad del Comité y los lineamientos que aborda.

El Consejo Nacional de Salud tuvo acceso a la investigación del Ministerio Público de Amazonas, que ya está a disposición del público. Hay que destacar el Consentimiento Informado que se adjuntó a la encuesta que se aplicó a los participantes en la investigación que residen en Amazonas. Esta forma de consentimiento contradice profundamente el modelo aprobado originalmente por la Conep, pues elimina apartados que garantizan el respeto a los derechos de los participantes en la investigación, tales como la compensación y asistencia en caso de daño, el reembolso de gastos, y la provisión de métodos anticonceptivos durante la investigación, entre otros. La supresión de tales párrafos muestra que hubo intención de no informar adecuadamente a los participantes en la investigación sobre sus derechos, además de omitir la necesidad de anticoncepción. La proxalutamida es un fármaco antiandrogénico, cuyo efecto sobre la espermatogénesis y el feto es incierto, y su uso durante el embarazo está absolutamente contraindicado por la posibilidad de malformación. No informar a los participantes en la investigación sobre estos riesgos es inaceptable desde un punto de vista ético, ya que los expone a riesgos innecesarios.

Debido a la gravedad de los hechos y a que el investigador principal, a pesar de haber tenido muchas oportunidades, no ha aclarado suficientemente los aspectos cuestionados, la Conep ha denunciado la situación a la Fiscalía General de la Nación, y se han divulgado las razones a través de los medios de comunicación y están disponibles en este enlace https://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=0022580072&codigo_crc=18158CBC&hash_download=97ec9380511f1a1922ea2f639d3667261aad900d28626f6693321eb7d51d82b0aa33d8ac66d2747bf75add37faa161f8ec728c634a6423888fd937142451a20f&visualizao=1&id_orgao_acesso_externo=0

El investigador ha utilizado la supuesta filtración de datos de la investigación (atribuida, sin pruebas, a la Conep) para desviar la atención de hechos incuestionables y ampliamente documentados en la Plataforma Brasil, y de la investigación que está haciendo el Ministerio Público de Amazonas. Cabe señalar que el Consejo Nacional de Salud está investigando la supuesta filtración y, cuando se identifique al responsable tomará las medidas oportunas. Pero esto no debe ensombrecer las transgresiones éticas cometidas durante la implementación del protocolo de investigación, por lo que los hechos deben ser investigados por los ámbitos competentes y se deben comunicar al público. En la historia del Consejo Nacional de Salud, no se han documentado casos que hayan violentado las normas éticas y los derechos de los participantes en investigación como se ha hecho en este estudio. El Consejo Nacional de Salud defiende y defenderá siempre a los participantes en la investigación, y su derecho a que la investigación se realice de forma segura y respetando los estándares de ética en la investigación que tiene el país.

Nota de Salud y Fármacos: un artículo publicado en la Folha [1] afirma que el patrocinador no incluyó los datos recabados en Manaus en la solicitud de comercialización de este medicamento.

1. Ana Bottallo, Fernanda Canofre Procuradoria investiga estudo sem autorização com proxalutamida em hospital militar no RS . Médicos teriam administrado droga, 'nova cloroquina', sem aprovação do conselho de ética em pacientes com Covid-19. La Folha, 25.ago.2021 às 20h50Atualizado: 26.ago.2021

Estudio con proxalutamida en el hospital militar de Rio Grande do Sul

Salud y Fármacos,

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)***Tags: estudio no ético, Cadegiani, Zimmerman, Kintor, Bolsonaro, Manaus, Porto Alegre, ANVISA**

Según un artículo publicado en La Folha el 25 de agosto [1], el Ministerio Público Federal investiga el uso de proxalutamida en el tratamiento de pacientes covid internados en un hospital militar de Rio Grande do Sul. La Conep no aprobó esta investigación que tenía como objetivo documentar si ese medicamento era efectivo en pacientes críticos hospitalizados con covid. Al menos 50 personas ingresadas en el Hospital da Brigada Militar de Porto Alegre (HBMPA), al sur de Porto Alegre, participaron en el estudio, que también se realizó en otros dos centros, uno en Gramado (Rio Grande do Sul) y otro en Chapecó (Santa Catarina).

Los coordinadores del estudio fueron el endocrinólogo Flávio Cadegiani, del Instituto Corpometria, una clínica para adelgazar ubicada en Brasilia (DF), y el infectólogo Ricardo Zimmerman.

Según los informes, los participantes en la investigación fueron tratados con un comprimido de 300 mg del fármaco experimental por día, durante dos semanas. Al parecer, los participantes desconocían que estaban recibiendo un tratamiento experimental, pensaban que estaban utilizando un medicamento autorizado para otros usos y, aunque firmaron un consentimiento, nunca se les entregó una copia. Los investigadores tampoco se entrevistaron con los pacientes después de otorgarles el alta hospitalaria, algo imprescindible para monitorear la investigación médica.

La proxalutamida es un bloqueador de hormonas masculinas (antiandrógeno), que está desarrollando la farmacéutica china Kintor y que todavía no se ha comercializado en ningún lugar del mundo. Jair Bolsonaro consideraba que es "la nueva cloroquina", y su hijo y diputado federal Eduardo Bolsonaro lo promovió en las redes sociales, en marzo.

En la plataforma ClinicalTrials.gov hay cuatro estudios coordinados por Cadegiani: dos en el estado de Amazonas, uno de ellos en alianza con el Hospital Samel, en Manaus, y dos en Brasilia, en la sede del Instituto Corpometria, donde trabaja Cadegiani. Rio Grande do Sul y Santa Catarina no figuran en el registro.

Según la Conep, no se solicitó autorización para ampliar la investigación con proxalutamida en el Sur de Brasil, ni a nivel federal ni a los comités de ética locales. Cadegiani y Zimmerman se defienden haber hecho su investigación sin recibir la aprobación del comité de ética en investigación diciendo que aplicaron un reglamento publicado el 14 de abril de 2020, en el que la Conep recomienda que los Comités de Ética en

Investigación (CEPs) se ocupen con carácter de urgencia de todas las investigaciones relacionadas con covid-19. La nota, sin embargo, en ningún momento habla de realizar una investigación sin la aprobación de un CEP o de la Conep.

En cuanto al registro ante Anvisa, Cadegiani afirma que se trata de un "estudio clínico científico, no regulatorio, y sólo hay que registrar en Anvisa los estudios con fines regulatorios".

La fiscal Suzete Bragagnolo es responsable de investigación civil en el Ministerio Público Federal, y dijo que se centrará en analizar los aspectos de la investigación y en si el comité de ética cometió alguna irregularidad, pero no explorará si hubo intención político-ideológica en la realización del ensayo. Ella también informó formalmente al Consejo Regional de Medicina de Rio Grande do Sul (Cremers), que afirma conocer el caso y dice que investigará estas graves denuncias.

Anvisa aclaró que no se solicitaron importaciones de proxalutamida para realizar investigación clínica en Brasil, sino importaciones en forma de entrega urgente, entre el segundo semestre de 2020 y el primer semestre de 2021, para hacer investigaciones científicas, sin tener la finalidad de registrar el producto en el país. "La modalidad de importación conocida como envío urgente permite el ingreso de medicamentos a Brasil para el desarrollo de investigaciones científicas o tecnológicas en seres humanos". Los envíos aparecen en el sistema con fecha de 25 de agosto. Además, la agencia aclaró que, en la solicitud presentada, el importador "declaró que el medicamento no sería utilizado en investigación clínica".

La nota también dice que "Anvisa solo evalúa las solicitudes de autorización para estudios clínicos con el propósito de registrar el producto" y que "hasta el momento, ha aprobado solo dos solicitudes de estudios clínicos, con fines regulatorios, para el medicamento proxalutamida, patrocinado por la empresa Suzhou Kintor Pharmaceuticals, con sede en China".

La Conep está investigando a Cadegiani por otra investigación con proxalutamida. En este caso hizo enmiendas importantes al protocolo sin someterlas a revisión de la Conep o a un comité de ética. En realidad, el patrocinador no incluyó los resultados de Brasil en la solicitud del permiso de comercialización de la proxalutamida.

Fuente Original

1. Ana Bottallo, Fernanda Canofre Procuradoria investiga estudo sem autorização com proxalutamida em hospital militar no RS. Médicos teriam administrado droga, 'nova cloroquina', sem aprovação do conselho de ética em pacientes com Covid-19. La Folha, 25.ago.2021 às 20h50Atualizado: 26.ago.2021

Cadena de hospitales de Brasil acusada de ocultar muertes de Covid y dar medicamentos no probados*(Brazil hospital chain accused of hiding Covid deaths and giving unproven drugs)*

Tom Phillips, Flávia Milhorange

The Guardian, 29 de septiembre de 2021<https://www.theguardian.com/global-development/2021/sep/29/brazil-prevent-senior-hospital-chain-covid-accusations>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)***Tags: pandemia, Prevent Senior, coronavirus, Bolsonaro, kit covid, hidroxiclороquina, ivermectina**

El mes pasado, un grupo de médicos denunciadores entregaron un expediente de 10.000 páginas de acusaciones contra Prevent Senior.

Se ha acusado a uno de los proveedores de atención médica más grandes de Brasil de encubrir las muertes por coronavirus, presionar a los médicos para que prescribieran tratamientos ineficaces y probar medicamentos no probados en pacientes ancianos, todo como parte de esfuerzos, que tienen una fuerte carga ideológica, de ayudar al gobierno brasileño a resistir el cierre de las actividades por el Covid.

Prevent Senior, un seguro médico dueña de una cadena de hospitales con más de medio millón de afiliados. Es el epicentro de una investigación del Congreso brasileño relacionada con la crisis del coronavirus y la muy controvertida respuesta del presidente Jair Bolsonaro.

El mes pasado, un grupo de médicos denunciadores entregó a los investigadores un expediente de 10.000 páginas con una serie de acusaciones incendiarias contra la empresa con sede en São Paulo que presta servicios a personas mayores.

El expediente afirmaba que se había utilizado a los pacientes de edad avanzada como "conejiillos de indias humanos" para probar "remedios" covid no probados, y sin que los pacientes hubieran otorgado su pleno consentimiento.

El martes, la abogada que representa a esos denunciadores, Bruna Morato, compareció ante los responsables de la investigación del covid en Brasilia e hizo más denuncias.

Se hicieron las siguientes afirmaciones:

- Prevent presionó a los médicos con más experiencia para que administraran a pacientes un cóctel de medicamentos ineficaces, incluyendo el antipalúdico (hidroxiclороquina), y el antiparasitario (ivermectina), en lo que se denominó el "kit covid".
- la decisión de promover a la hidroxiclороquina como tratamiento covid supuestamente efectivo fue diseñada, en parte, para ayudar a los ideólogos del gobierno, quienes supuestamente querían usar dicha información para convencer a los brasileños de que no había necesidad de quedarse en casa durante la pandemia. Morato alegó que "La economía no podía detenerse, por lo que [el gobierno] necesitaba encontrar una forma de ofrecer esperanza a las personas que abandonaban sus hogares. Esta esperanza tenía un nombre: hidroxiclороquina".

- El uso de estos medicamentos no probados también fue parte de "una estrategia de reducción de costos" por parte de Prevent Senior. "Para un proveedor de salud es mucho más barato poner a disposición ciertos medicamentos, que admitir a esos pacientes", afirmó Morato.
- Las muertes por coronavirus se ocultaron para no comprometer los resultados de los experimentos de Prevent Senior, supuestamente diseñados para mostrar que los medicamentos incluidos en el "kit Covid" eran efectivos contra la enfermedad. "Esto es un fraude", dijo Randolfe Rodrigues el vicepresidente de la investigación.
- Supuestamente, los médicos que trabajaban con Prevent habían recibido instrucciones de reducir el suministro de oxígeno a los pacientes con covid que estaban gravemente enfermos y habían estado en cuidados intensivos durante más de 10 o 14 días. Morato dijo: "La expresión que escuché en numerosas ocasiones fue: 'Las muertes también liberan camas'".
- En un comunicado, Prevent Senior dijo que repudiaba las "acusaciones falsas" y que siempre había operado dentro de los lineamientos legales y éticos. La compañía negó que alguna vez hubiera ocultado o subestimado las muertes.

La empresa afirmó: "Prevent Senior siempre ha respetado la autonomía de sus médicos y nunca ha despedido empleados por sus convicciones técnicas".

Las acusaciones provocaron una gran indignación en Brasil, donde casi 600.000 personas han muerto por covid, un número que solo ha superado EE UU (con más de 100 millones de habitantes).

Daniel Dourado, experto en salud pública y abogado de la Universidad de São Paulo, dijo: "Este es un escándalo que en Brasil no tiene precedentes".

Dourado dijo que muchas de las acusaciones contra Prevent Senior todavía están por aclararse. Hay que hacer una investigación policial. Pero hay señales inquietantes de que Prevent Senior podría haber formado una "alianza" con algunos funcionarios gubernamentales y asesores informales "para crear una narrativa que se utilizó para engañar a la población brasileña para que se infectara" con Covid. "Estas acusaciones son extremadamente graves", añadió Dourado.

Christina Barros, miembro del grupo de trabajo sobre covid-19 en la Universidad Federal de Río de Janeiro, estuvo de acuerdo en la gravedad de las acusaciones, si se confirman.

Para Barros: "Si sucedió como se dice, es como decir a los pacientes... que los médicos que estaban frente a ellos no los estaban tratando. [Que en realidad] esos médicos estaban siguiendo un guion diseñado por una oficina administrativa

motivada ya sea por reducir los costos... o por prioridades políticas”.

"Dependerá de los investigadores definir el alcance de esto [pero] es muy grave".

Colombia. Ivermectina: la historia de un fraude

Sergio Silva Numa

El Espectador, julio de 2021

<https://www.elespectador.com/salud/ivermectina-la-historia-de-un-fraude/>

Uno de los estudios que soportaban la administración de ivermectina, defendida por tantos médicos, especialmente en Cali, resultó ser un fraude. Datos mal manejados y plagio fueron algunos problemas.

A principios de noviembre escribimos en *El Espectador* un artículo sobre la ivermectina, un medicamento que ha sido utilizado contra piojos y otros parásitos, y que ha tenido gran popularidad durante la pandemia. Lo habíamos titulado “Razones para desconfiar del experimento en Cali, en el que dieron ivermectina a 254 ancianos [1]”. En él explicábamos los motivos por los cuales no era prudente creer en los resultados de quienes habían llevado a cabo esa prueba en el Hospital Geriátrico y Ancianato San Miguel. Días antes, algunos medios lo habían resaltado y aplaudido porque, según sus líderes, la ivermectina era un éxito rotundo para tratar y prevenir el covid-19. Los problemas con ese experimento, sin embargo, eran notables.

El texto no cayó bien entre algunos profesionales de la salud que nos escribieron solicitando corregirlo. El principal error, a sus ojos, tenía que ver con las críticas al uso de la ivermectina. Para ellos la evidencia sobre ese medicamento mostraba que podía salvar a pacientes con el coronavirus. Como prueba, entre otras cosas, nos habían enviado dos metaanálisis (los estudios que analizan la evidencia disponible) que, efectivamente, lo sugerían [2].

Para entonces, ese fármaco ya era muy conocido en Colombia. Iván Ospina, alcalde de Cali, lo había promocionado abiertamente. También la gobernadora del Valle del Cauca, Clara Luz Roldán, que incluso le pidió a Iván Duque que aprobara la ivermectina para pacientes con covid-19. Hace un par de semanas, un columnista de este diario también la defendió [3].

Pero así como esa popularidad creció vertiginosamente aquí y en varios países de América Latina [4] pese al llamado de la Organización Mundial de la Salud (que pedía solo utilizarla en ensayos clínicos [5]), sus soportes han empezado a derrumbarse como un castillo de naipes. El último episodio ha dejado perplejo al mundo de la ciencia: uno de los estudios más robustos, citado por los defensores de la Ivermectina e incluido y citado en aquellos “metaanálisis” (también muy criticados por su metodología, sesgos y falta de transparencia [6]), es un fraude.

La historia es la siguiente. Ahmed Elgazzar, investigador de la Universidad de Benha en Egipto, había publicado, junto a su equipo, un artículo en el portal Research Square bajo el título de “Eficacia y seguridad de la Ivermectina para el tratamiento y profilaxis en la pandemia del covid-19”. No había sido revisado por pares, pero empezó a tener una buena aceptación, pues estaba basado en un “ensayo clínico controlado y aleatorizado”, que es uno de los mecanismos que ha ideado la ciencia para probar que un medicamento es seguro y efectivo. Elgazzar había reclutado a

400 pacientes con covid-19 y 200 contactos cercanos, a quienes asignaron al azar para darles Ivermectina o un placebo. Sus resultados eran sorprendentes: la Ivermectina podía reducir hasta en un 90% la mortalidad por covid-19. El artículo ha sido citado, al menos, treinta veces.

Cuando la investigación llegó a las manos de Jack Lawrence, un estudiante de maestría en Medicina en Londres, Reino Unido, para hacer una tarea, se encontró con algo sospechoso: la introducción era un plagio de otros artículos. En ocasiones, apuntó Lawrence en el texto que escribió resumiendo este enredo [7], parecía que hubiesen usado sinónimos para cambiar palabras claves, una vieja táctica de estudiantes descuidados.

Lawrence, reseña el diario inglés *The Guardian* [8], también había encontrado algo muy extraño en los datos manejados por los autores egipcios: “Afirmaron que realizaron el estudio entre el 8 de junio y el 20 de septiembre de 2020; sin embargo, la mayoría de los pacientes que murieron fueron ingresados en el hospital y murieron antes del 8 de junio”. Se trataría, además, de un gran problema ético.

Sus sospechas lo condujeron a contactar a Gideon Meyerowitz-Katz y a Nick Brown. El primero es un epidemiólogo australiano de enfermedades crónicas de la Universidad de Wollongong. El segundo, un analista de datos de la Universidad de Linnaeus (Suecia) con experiencia en revisar artículos científicos y en hallar errores. Tras analizar el caso, encontraron más vacíos y más graves.

Brown, que explicó en detalle los problemas en su blog [9], le resumió a *The Guardian* uno de los más inquietantes: “El error principal es que al menos 79 de los registros de pacientes son clones obvios de otros registros. Es difícil explicarlo como un error inocente, especialmente porque los clones ni siquiera son copias puras”.

El resto de los problemas es imposible condensarlos en esta página, pero para Meyerowitz-Katz lo que tenía ante sus ojos le mostraba datos “totalmente falsos”, lo que lo conducía a pensar en los metaanálisis que usan los defensores de la Ivermectina. “Debido a que el estudio de Elgazzar es tan grande y tan enormemente positivo, sesga enormemente la evidencia a favor de la Ivermectina. Si se elimina este estudio de la literatura científica, habrá muy pocos ensayos de control aleatorizados positivos de ivermectina para Covid-19. De hecho, si se deshace de esta investigación, la mayoría de los metaanálisis que han encontrado resultados positivos tendrán sus conclusiones completamente revertidas”, advirtió al diario británico.

Al alertar a Research Square, este portal no tuvo más remedio que retirarlo hace unos días [10] y anunciar que, por ahora, se encuentra en investigación. Gideon M-K, un epidemiólogo y

bloggero, también explicó esta situación en [11] una publicación reciente en la que reflexionaba sobre lo sucedido. “Han pasado más de seis meses desde que este estudio se puso en línea. Por todas las señales, los resultados de esta investigación se han utilizado para tratar a miles, o quizás incluso a millones, de personas en todo el mundo. ¿Y sin embargo, hasta ahora nadie se dio cuenta de que la mayor parte de la introducción estaba plagada?”, se preguntaba. “No estoy seguro de que este estudio sea fraudulento. Pero lo que sabemos es que nadie debió haberlo usado nunca como evidencia de nada”.

Referencias

1. Silva Numa, S. *Razones para desconfiar del experimento en Cali, en el que dieron ivermectina a 254 ancianos*. El Espectador, 5 de noviembre 2020. <https://www.elespectador.com/salud/razones-para-desconfiar-del-experimento-en-cali-en-el-que-dieron-ivermectina-a-254-ancianos-article/>
2. Kory P et al. *Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of covid-19*. Front Line Covid Critical Care Alliance <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>
3. Prado MF. *Más ivermectina, por favor*. El Espectador, 2 de julio de 2021. <https://www.elespectador.com/opinion/columnistas/mario-fernando-prado/mas-ivermectina-por-favor/>
4. Rodriguez Mega E. *Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials*. Nature, octubre 2020. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02958-2>
5. WHO. *WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials*. WHO, 31 de marzo de 2021 <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
6. Garegnani LI, Madrid E, Meza N. *Misleading clinical evidence and systematic reviews on ivermectin for COVID-19*. BMJ Evidence-Based Medicine Published Online First: 22 April 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111678
7. Lawrence J. *Why Was a Major Study on Ivermectin for COVID-19 Just Retracted?* GRFTR, July 15, 2021 <https://grftr.news/why-was-a-major-study-on-ivermectin-for-covid-19-just-retracted/>
8. Davey M. *Huge study supporting ivermectin as Covid treatment withdrawn over ethical concerns*. The Guardian, 15 de julio de 2021 <https://www.theguardian.com/science/2021/jul/16/huge-study-supporting-ivermectin-as-covid-treatment-withdrawn-over-ethical-concerns>
9. Brown N. *Some problems in the dataset of a large study of Ivermectin for the treatment of Covid-19*. Nick Brown's blog, 15 de julio de 2021 <https://steamtraen.blogspot.com/2021/07/Some-problems-with-the-data-from-a-Covid-study.html>
10. Research Square. *Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic* (Retractado en 19 de julio de 2021 por cuestionamientos a los datos) <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v4>
11. Gideon M-K; Health Nerd. *Is Ivermectin for Covid-19 Based on Fraudulent Research?* <https://gidmk.medium.com/is-ivermectin-for-covid-19-based-on-fraudulent-research-5cc079278602>

EE UU. Estudio de Sesen Bio fue implementado incorrectamente y hubo efectos secundarios preocupantes

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)

Tags: Sesen Bio, Cannel, FDA, SEC, declaraciones a inversionistas, fraude, Vicineum, Comisión de Bolsa y Valores, SEC, VISTA, Axsome Therapeutics, Acadia Pharmaceuticasl y FibroGen

Según informa Statnews en el artículo que resumimos a continuación [1], a principios de agosto de 2021, la FDA rechazó un ensayo clínico con un oncológico porque se habían violado las normas del estudio miles de veces, hubo mala conducta por parte de los investigadores, y el patrocinador no informó signos preocupantes de toxicidad de forma oportuna.

Desde 2018 el director ejecutivo de Sesen Bio, una pequeña empresa de biotecnología es Thomas Cannel, un veterinario, que había trabajado en una empresa que quebró, Orexigen Therapeutics.

Sesen Bio (antes conocida como Eleven Biotherapeutics y Viventia Bio), estaba desarrollando un fármaco contra el cáncer de vejiga, y en los informes a los inversionistas Thomas Cannell siempre se había mostrado optimista. Por eso, que la FDA rechazara el ensayo clínico sorprendió a los inversionistas. Sin embargo, los documentos internos de la empresa contrastan fuertemente con el optimismo de Cannell.

Los documentos internos de la empresa muestran que Vicineum, el producto de Sesen había provocado elevaciones peligrosas de las enzimas hepáticas, y se había asociado con insuficiencia orgánica y muerte. En 2016, un participante en un ensayo clínico sufrió una insuficiencia hepática grave relacionada con el

medicamento y murió en cuestión de semanas. Dos años más tarde, al presentar los resultados del estudio en una importante conferencia de urología, Sesen dijo que durante los ensayos clínicos no había habido muertes relacionadas con los medicamentos. Es más, en un documento de 46 páginas que Sesen entregó a la Comisión de Bolsa y Valores (SEC) el 30 de mayo de 2018 tampoco mencionaba esos problemas. Con estas omisiones, la empresa logró aumentar el valor de sus acciones en US\$40 millones.

El ensayo clínico VISTA tenía como objetivo determinar la eficacia de Vicineum en el tratamiento del cáncer de vejiga, reclutó a unos 130 pacientes, y durante la ejecución del ensayo se cometieron más de 2.000 violaciones al protocolo, 215 de ellas fueron clasificadas como "graves", según documentos de la empresa. Los monitores independientes informaron a la FDA que tres investigadores habían cometido infracciones atroces, consideradas como problemas de "incumplimiento grave" que "ponían en riesgo a los sujetos". Uno de los investigadores fue investigado por el comité disciplinario de su hospital, quien determinó que había tenido un comportamiento "vergonzoso, deshonesto o poco profesional". Otro investigador estuvo ingresando datos de forma retrospectiva. Los datos recopilados no debían incluirse en la información presentada a la FDA, pero Sesen los incluyó en la solicitud de aprobación de Vicineum.

En total, en los ensayos clínicos con Vicineum se han producido dos muertes, una en el ensayo VISTA y otra en un ensayo con pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y también ha habido un

caso grave de insuficiencia hepática. Según documentos internos de la empresa, estos tres eventos tuvieron una relación causal con el producto en investigación.

Sesen lleva más de una década desarrollando Vicineum, que está diseñado para funcionar como un dardo venenoso, que combina una toxina bacteriana con una proteína autodirigida destinada a adherirse a las células cancerosas, matando así los tumores sin dañar el tejido sano. Debido a que esa toxina, producida por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, puede ser mortal si llega al hígado, Vicineum debe administrarse directamente en el lugar del cáncer. Sin embargo, según documentos internos de la empresa, los ensayos clínicos demostraron que Vicineum se diseminaba por todo el cuerpo, produciendo efectos secundarios preocupantes. La FDA considera que el daño hepático es un problema particularmente grave, y es el problema de seguridad que con mayor frecuencia ocasiona la retirada de medicamentos del mercado.

Las declaraciones públicas de Sesen siempre han sido positivas, y sugerían que Vicineum estaba en camino de recibir el permiso de comercialización. A fines de 2020, la compañía presentó su solicitud a la FDA, acompañada de una declaración de Cannell que decía "nuestros sólidos datos clínicos y no clínicos... nos generan confianza". En febrero 2021, cuando la FDA otorgó a Vicineum una revisión prioritaria y optó por no realizar una audiencia pública sobre el medicamento, Cannell dijo que "con estas decisiones críticas de la FDA, hemos llegado a un punto de inflexión para la empresa". En junio, Cannell dijo que Vicineum estaba "en camino de convertirse en un fármaco de entre US\$1.000 y US\$3.000 millones"; y en julio afirmó que la compañía estaba "muy satisfecha con el resultado" de una reunión reciente con la agencia y que seguía "sintiéndose alentado por el nivel de participación de la FDA en las discusiones". Estas noticias hicieron que, durante este último año, el valor de las acciones se cuadruplicara.

Cannell, en un esfuerzo por explicar el rechazo del Vicineum y la exigencia de la FDA de que se haga un nuevo estudio, citó la amplia y tóxica cobertura mediática a la aprobación por parte de la FDA de Aduhelm, para la enfermedad de Alzheimer; y dijo que para una agencia bajo presión, reacia al riesgo, lo más fácil es pedir más información. Cannell sigue defendiendo su interpretación positiva de las reuniones anteriores con la FDA, y dijo que la FDA nunca señaló ninguna deficiencia en los datos de VISTA, y nunca envió a la compañía una carta disciplinaria.

En una declaración a STAT, Sesen Bio no negó las violaciones al protocolo, la mala conducta de los investigadores o la omisión de una muerte relacionada con el medicamento en su presentación de 2018. Pero en las declaraciones públicas siempre ha dicho que su producto no genera problemas hepáticos y que ha entregado toda la información relevante a la FDA.

Uno de los problemas que tienen los que invierten en estas empresas de biotecnología es que para tomar sus decisiones tienen que confiar en la información que ofrecen las empresas, pues la FDA es hermética con ese tipo de información. Este año ha habido casos parecidos con Axsome Therapeutics, Acadia Pharmaceuticals y FibroGen.

Sesen no se rinde. Suponiendo que la FDA quiera datos de otro ensayo pivotal, Cannell estima que Sesen podría volver a solicitar la aprobación de Vicineum en 2023.

Referencia

1. Garde D. Sesen Bio trial of cancer drug marked by misconduct and worrisome side effects, documents show *Statnews*, 18 de Agosto de 2021 <https://www.statnews.com/2021/08/18/sesen-bio-trial-of-cancer-drug-marked-by-misconduct-documents-show/>

EE UU. Penn Medicine se disculpa en nombre del famoso médico que realizó experimentos con reclusos de la prisión de Holmesburg

(*Penn Medicine apologizes for notorious doctor who conducted experiments on Holmesburg Prison inmates*)

Robert Moran

The Philadelphia Inquirer, 20 de Agosto de 2021

<https://www.inquirer.com/news/penn-medicine-albert-kligman-medical-experiments-holmesburg-prison-inmates-apology-20210820.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: Kligman, ensayos no éticos, prisioneros, placebo, Holmesburg

El decano de Penn Medicine pidió una disculpa por el trabajo del Dr. Albert Kligman, un exprofesor que fue un pionero en estudiar tratamientos contra el acné, pero que desde entonces se ha hecho famoso por realizar investigaciones médicas en reclusos, la mayoría de ellos negros, en la Prisión Holmesburg de Filadelfia.

La disculpa se incluyó en una declaración que hizo J. Larry Jameson, decano de Penn Medicine, y que se publicó en el Internet (Esta disponible en inglés en este enlace

<https://www.med.upenn.edu/evpdeancommunications/2021-08-20-283.html>)

Jameson también describió lo que está haciendo Penn Medicine para abordar los daños causados por la conducta de Kligman, "que ni ahora ni nunca ha sido moralmente aceptable".

Allen Hornblum, autor del libro publicado en 1998 *Acreas of Skin*, que detalla los horrores de los experimentos médicos llevados a cabo en la prisión de Holmesburg, dijo en un correo electrónico a *The Inquirer* que espera que Penn Medicine "cumpla con lo que dice su declaración: hacer las paces a través de cambios programáticos y nuevas contrataciones".

Hornblum dijo: "El Dr. Kligman fue uno de los investigadores mercenarios y menos éticos de la Guerra Fría, ya que estaba dispuesto a aceptar cualquier protocolo de investigación sin importar el peligro que representara para los desesperados

hombres y mujeres, con bajos niveles de educación que estaban reclusos en la cárcel del condado".

Hornblum agregó: "Durante décadas, Penn ha estado honrando al Dr. Kligman con conferencias y cátedras, a pesar de su horrendo historial de haber utilizado a niños y prisioneros institucionalizados. Aunque Penn finalmente se arrepintió, gracias a la creciente presión pública, esta parte de su historia es una vergüenza para la educación superior y para el emblema que tanto aprecian".

Un comité convocado por Jameson en 2019 reconoció que Kligman, quien murió en 2010, "hizo contribuciones innovadoras al campo de la dermatología" que se ven superadas por la forma en que realizó su investigación.

"Penn Medicine reconoce que el trabajo realizado por el Dr. Kligman fue terriblemente irrespetuoso con las personas, muchas de ellas eran hombres negros encarcelados, a quienes negó la autonomía y el consentimiento informado, que ahora la comunidad médica considera que son los pilares fundamentales para realizar una investigación ética", escribió Jameson.

"Penn Medicine se disculpa por el dolor que el trabajo del Dr. Kligman causó a las personas encarceladas, a sus familias y a nuestra comunidad en general. Si bien no podemos cambiar la historia, las acciones que como institución estamos anunciando hoy cambiarán aspectos significativos de la forma en que reconoceremos al Dr. Kligman y su investigación, y también dedicaremos recursos sustanciales a la investigación relacionada con el color de la piel, a la educación y al cuidado de los pacientes de poblaciones vulnerables y desatendidas", escribió Jameson.

Para abordar el legado de Kligman, Jameson anunció que se había suspendido la conferencia anual que se hacía en su honor y llevaba su nombre. La conferencia se suspendió el año pasado a la espera del informe del comité.

La "Cátedra Kligman II" pasa a llamarse Cátedra Bennett L. Johnson Jr. Johnson fue profesor de la universidad durante mucho tiempo, era de raza negra, trabajaba en el Departamento de Dermatología y fue director médico del Hospital de la Universidad de Pensilvania "y fue un firme defensor de la diversidad, la equidad y la inclusión", dijo Jameson.

La primera profesora en ocupar la cátedra de Bennett Johnson será Susan Taylor, que es la primera Vicepresidenta para la Diversidad, Equidad e Inclusión, pertenece al Departamento de Dermatología y ha realizado trabajos innovadores en dermatología de la piel de color, dijo Jameson.

Se dedicarán fondos a estudiar la "Diversidad y equidad en la investigación, la educación y los cuidados dermatológicos".

Jameson dijo que este compromiso financiero, que durará varios años, redirigirá los fondos que anteriormente estaban a nombre

de Kligman. Los fondos se destinarán a becas para estudiantes de escuelas secundarias urbanas "de todos los orígenes socioeconómicos, raciales y étnicos que quieran participar en Penn Academy for Skin Health (PASH), un programa que involucra a estudiantes de escuelas secundarias locales en investigaciones STEM innovadoras relacionadas con la dermatología, y una parte específica del programa se dedicará a investigar la piel de color", dijo Jameson.

Los fondos también se destinarán a apoyar un puesto de residencia para estudiar la diversidad en la dermatología, cuyo objetivo será capacitar a más dermatólogos interesados en las pieles de color y apoyar a los programas que apoyen a los residentes del oeste de Filadelfia, dijo Jameson.

Y con estos fondos se ofrecerán tres becas de investigación para dos estudiantes de medicina y un becario postdoctoral, para que hagan investigación relacionada con los trastornos de la piel en los pacientes de color, dijo Jameson.

En enero, dos dermatólogos, Adewole Adamson, profesora asistente de la Escuela de Medicina Dell de la Universidad de Texas en Austin, y Jules Lipoff, miembro de la facultad de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, escribieron un comentario solicitando que Penn cortara los lazos con Kligman.

"Creo que este anuncio es un paso en la dirección correcta. Ya es hora de que Penn se disculpe por las transgresiones de uno de sus destacados miembros de la facultad. Sin embargo, en la declaración hay algunos problemas, hay cosas que faltan o son preocupantes", dijo Adamson en un correo electrónico.

"Hay dos cátedras que llevan el nombre del Dr. Kligman, pero solo se le está cambiando el nombre a una. Deja dudas sobre el destino de la segunda cátedra. En Penn, hay laboratorios de investigación que llevan el nombre del Dr. Kligman. El comunicado de prensa no menciona si se mantendrán", dijo Adamson.

"El comunicado de prensa hace todo lo posible para dar a entender que lo que estaba haciendo el Dr. Kligman era 'legal'. Sin embargo, hubo una demanda presentada por las víctimas de sus experimentos que estaban en la prisión; esta demanda fue desestimada por el estatuto de limitaciones y no necesariamente debido a su legalidad", agregó Adamson.

"El comunicado de prensa se centra en los logros y la grandeza del Dr. Kligman, y no menciona por nombre a ninguna de las víctimas, como Leodus Jones, que luchó en nombre de los prisioneros de Holmesburg. El comunicado de prensa tampoco menciona las transgresiones específicas que perpetró el Dr. Kligman", dijo Adamson.

"La iniciativa de aumentar la diversidad en las residencias que financiarán ya estaba en vigor antes de que el comité hiciera esta declaración", dijo Adamson.

EE UU. **El ensayo clínico con vitamina D para niños podría no ser ético**(EE UU. *Vitamin D clinical trial for kids may be unethical*)

Michael Cook

Bioedge, 29 de agosto de 2021

<https://www.bioedge.org/bioethics/vitamin-d-clinical-trial-for-kids-may-be-unethical/13886>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)**Tags: ensayo no ético, uso de placebo, Vit-D-Kids, niños vulnerables, asma, desarrollo de los huesos**

Un ensayo clínico de la Universidad de Pittsburgh sobre los efectos de la vitamina D en niños con asma ha sido criticado por problemas éticos.

El ensayo Vit-D-Kids, con una muestra de 400 niños, pretendía estudiar si las dosis muy altas de vitamina D podían ayudar a los niños con asma grave. Los niños del grupo control recibieron sólo un placebo y nada de vitamina D; los niños del grupo experimental recibieron una dosis alta de Vit D.

Bruce Davidson, investigador en neumología y cuidados críticos en Seattle, que ayudó a realizar un estudio similar con niños en Qatar, pensaba que no era ético no dar vitamina D a los niños, que a menudo eran niños pertenecientes a minorías que residían en barrios pobres. Los investigadores, dijo, deberían haber comparado los niveles de mantenimiento de vitamina D con los niveles altos.

Pero Alan Fleischman, un bioeticista de la Facultad de Medicina Albert Einstein de Nueva York, dijo a Pittsburgh Post-Gazette hace un par de años que si bien administrar un suplemento de vitamina D a los niños con niveles bajos los ayudaría, según la regulación federal, darles un placebo sin vitamina D no es una violación ética. "Un ensayo con placebo es ético cuando a los niños no se les pide que renuncien a algo", dijo. Darles un placebo "no aumenta el riesgo de que los niños no reciban un fármaco activo".

La polémica no ha desaparecido, aunque el ensayo se ha cancelado. La revista Science [1] ha publicado un extenso artículo en el que discute nuevas perspectivas sobre las cuestiones éticas.

"Las ventajas para la sociedad de este ensayo, debido a sus problemas de diseño, probablemente fueron nulas. Y los riesgos superaron a los beneficios", dijo a Science Charles Natanson, médico y experto en diseño de ensayos que trabaja en el Centro Clínico de los NIH. "Este ensayo, en mi opinión, no cumplió con los estándares establecidos en The Belmont Report" (un documento de 1979 que estableció estándares para la investigación en seres humanos).

Jill Fisher, de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, se quejó de que el ensayo era un ejemplo de "racismo estructural" porque los niños pertenecientes a minorías ya estaban en riesgo de tener deficiencia de vitamina D. "No deberíamos decir: 'Es lamentable que existan estas disparidades nutricionales y de salud, pero responde a los intereses de la ciencia, que consisten en tener ensayos controlados con placebo'", dijo a Science.

El tema central de la controversia es la "atención habitual". Ello es un ejemplo de cómo aumenta el número de estudios en

humanos que rechazan de manera inapropiada que los grupos control reciban la "atención habitual", es decir los mejores tratamientos que los médicos utilizan en la práctica clínica. Para obtener resultados convincentes, muchos investigadores prefieren que los diferentes brazos del ensayo clínico reciban tratamientos muy divergentes. Pero comparaciones tan extremas impiden que los médicos sepan si el nuevo tratamiento es mejor o peor que la atención habitual.

"Es simplemente sentido común", dice Charles Natanson, médico y experto en diseño de ensayos en el Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud (en inglés NIH). "¿Por qué estudiar dos tratamientos en un ensayo que nadie hace fuera del ensayo?"

Michael Cook es editor de BioEdge

Referencia

1. Piller C. Failure to protect? Science 2021; 373(6556).
Doi:10.1126/scienc.abl8784

Nota de Salud y Fármacos. El artículo de Science aporta bastantes más detalles y pone en evidencia la presencia de conflictos de interés y el fracaso en proteger a los participantes de los ensayos clínicos de los NIH, las revistas revisadas por pares, los centros de investigación, y los CEIs. Entre los detalles que explica Science se encuentran los siguientes puntos:

Hace años que los investigadores sospechan que la vitamina D es esencial para el crecimiento de los huesos y para el desarrollo saludable de los niños, y también actúa como inmunomodulador, tanto en los niños como entre la población adulta.

Este estudio estaba financiado por el National Heart, Lung and Blood Institute, quién otorgó US\$4,3 millones, y también contó con el apoyo de una empresa productora de vitaminas y de la industria farmacéutica.

Todos los niños inscritos en el estudio eran asmáticos y tenían niveles bajos o deficiencia de vitamina D, la mayoría eran negros y miembros de otras minorías que residían en el área urbana.

Los niños asmáticos que reciben tratamiento con corticosteroides tienen mayor riesgo de tener problemas de crecimiento y problemas de los huesos, y la deficiencia de vitamina D aumenta su riesgo de fracturas. Sin embargo, las formas de consentimiento informado para los padres no informaban sobre estos riesgos, además eran demasiado complejas y confusas.

Los siete CEIs que aprobaron el estudio dijeron que los riesgos del estudio eran mínimos, y que las pruebas para detectar la deficiencia de vitamina D no se hacen de forma rutinaria. Es decir, de no haber sido por el ensayo, no se hubiera sabido que los niños tenían una deficiencia de vitamina D.

Al menos nueve niños, en ambos brazos del estudio, se rompieron algún hueso durante el ensayo, casi el doble de lo que se espera en los niños asmáticos durante el mismo periodo de tiempo. Estas fracturas no se informaron como posibles eventos adversos en la publicación en JAMA de los resultados de este ensayo, ni en el resumen de resultados que se publicó en el registro de ensayos clínicos.

El ensayo se interrumpió tras comprobar, en un análisis preliminar, que la vitamina D no prevenía los ataques de asma, sin embargo, los investigadores mantuvieron a algunos niños en el grupo placebo durante seis meses adicionales.

El ensayo comparó a los niños que no recibieron el tratamiento adecuado, con niños que recibieron cantidades excesivas de vitamina D (4000 unidades diarias, siete veces la dosis diaria recomendada) y algunos llegaron a tener niveles en sangre superiores a 100 ng/ml. Las guías del NIH dicen que los niveles superiores a 50ng/ml pueden ser peligrosos, y algunos estudios han sugerido que los niveles altos se asocian a algunos tipos de cáncer, a problemas cardiovasculares y aumentan el riesgo de muerte.

Cuando JAMA publicó los resultados del estudio se negó a publicar las cartas de los éticistas que criticaban la metodología.

La FDA llama la atención a Kaleido Biosciences

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)

Según Sheridan [1], la FDA ha llamado la atención a Kaleido Biosciences por probar una terapia contra el Covid 19 que modifica el microbioma en humanos sin haber presentado la documentación que requiere la agencia para que se puedan comenzar a hacer un ensayo clínico. Pero parece ser que esta empresa, desde que se fundó en 2015, ha hecho más de una docena de ensayos sin seguir el proceso formal de la FDA, y se refiere a estos ensayos como “no-IND” (IND=Investigational New Drug). Si los ensayos que son “no IND” tienen éxito, la empresa puede decidir si desarrolla un candidato que se pueda utilizar como fármaco, y entonces se realizan ensayos de fase 2 bajo IND, o como alimento médico, que sigue una regulación diferente.

En los estudios “no IND” se evalúa la seguridad, la tolerabilidad y los marcadores de efecto de los productos; y hasta ahora la FDA no había tenido ningún problema con la estrategia de Kaleido. De hecho, parece que la llamada de atención que ha hecho la FDA solo se refiere a las investigaciones para este posible tratamiento del covid -19. La agencia y Kaleido están en conversaciones para aclarar lo ocurrido.

Referencia

1. Sheridan K. *La FDA castiga a Kaleido Biosciences por probar un fármaco para el microbioma sin el papeleo adecuado (FDA dings Kaleido Biosciences for testing a microbiome drug without proper paperwork)*. Statnews, 7 de septiembre de 2021. <https://www.statnews.com/2021/09/07/fda-dings-kaleido-biosciences-for-testing-a-microbiome-drug-without-proper-paperwork/>

Comités de Ética en Investigación

Filósofos en los comités de ética de la investigación: ¿qué creen que están haciendo? Un análisis empírico-ético

(Philosophers in research ethics committees—what do they think they're doing? An empirical-ethical analysis)

Charlotte Gauckler

Medicine, Health Care and Philosophy 2021; 24: 609–619

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11019-021-10044-1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: comités de ética en investigación, funciones, papel del filósofo, Alemania

Resumen

Los comités de ética de investigación de Alemania generalmente no cuentan con miembros que sean filósofos, y cuando los hay no es porque lo exija el estatuto. Esto es interesante desde la perspectiva filosófica, porque la ética es una disciplina de la filosofía. Suscita la pregunta de qué papel juegan los filósofos en estos comités en los que podrían participar. Se realizaron ocho entrevistas semiestructuradas cualitativas para explorar la autopercepción de los filósofos con respecto a su contribución a los comités de ética de la investigación. Los resultados muestran que los participantes generalmente no se ven a sí mismos como expertos en ética. Son bastante unánimes en reconocer las competencias que creen que aportan al comité, pero no sobre si

se aportan competencias filosóficas o éticas aplicadas. En algunos casos, no ven una gran diferencia entre su papel y el papel del abogado.

En la discusión de este documento, menciono tres temas que se deberían abordar y que surgen de las entrevistas: (1) sostengo que la falta de voluntad de los entrevistados para llamarse a sí mismos expertos en ética podría deberse a que tienen una comprensión demasiado estrecha de la experiencia en ética; (2) sostengo que el desacuerdo que hubo entre los entrevistados en referencia a la relación entre la filosofía moral y la ética aplicada podría explicarse a nivel teórico o práctico. (3) Argumento que en los comités de ética de investigación hay cierta falta de claridad en la relación entre la ética y el derecho, y que es necesario seguir trabajando en eso. Concluyo que hay que investigar más estos tres temas.

Confianza de los miembros del comité australiano de ética de investigación en seres humanos para revisar los protocolos de investigación genómica

(*Australian human research ethics committee members' confidence in reviewing genomic research applications*)

Pysar, R., Wallingford, C.K., Boyle, J. et al.

European Journal of Human Genetics 2021

<https://doi.org/10.1038/s41431-021-00951-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: Australia, ensayos de genómica, genoma, comités de ética de investigación, genética, riesgos para participantes, evaluación ensayos de genómica

Resumen

Los comités de ética de la investigación en humanos (CEIs) están evaluando cada vez más protocolos de investigación genómica que incluyen complejas consideraciones éticas. Según se informa, muchos de los que no son expertos en genética se sienten inseguros cuando tienen que discutir temas de genómica; sin embargo, ningún estudio ha evaluado específicamente los niveles de confianza que tienen los miembros de los CEIs para hablar de genómica.

Este estudio utilizó encuestas en línea, que se administraron a los miembros de 185 CEIs australianos. El objetivo de la encuesta era explorar los niveles de confianza para discutir temas de genómica, los factores que pueden predecir el nivel de confianza y las necesidades que tienen los CEIs de recibir recursos relacionados con la genómica.

145 miembros completaron total o parcialmente las encuestas. Todos informaron tener títulos de posgrado 94 (86%) y / o licenciatura 15 (14%). Los participantes eran principalmente investigadores (n = 45, 33%) y miembros legos (n = 41, 30%),

afiliados a servicios de salud pública (n = 73, 51%) o universidades públicas (n = 31, 22%). Más de la mitad había estado en su CEI ≥ 3 años. Cincuenta (44%) revisaban estudios genómicos ≤ 3 veces al año. Setenta (60%) habían recibido algún tipo de formación en genómica. Si bien la mayoría (94/103, 91%) tenía un alto nivel de alfabetización genómica basada en su familiaridad con los términos genómicos, las puntuaciones promedio de confianza en la genómica (GCS) fueron moderadas (5.7 / 10, n = 119). La regresión lineal simple mostró que la GCS se asoció positivamente con los años de servicio en el CEI, la frecuencia de revisión de protocolos de genómica, la realización de cursos autoadministrados de genómica y la familiaridad con los términos genómicos (p < 0.05 para todos). Por el contrario, los miembros legos y / o aquellos que confiaban en la opinión de otros al revisar los estudios genómicos tenían GCS más bajas (p < 0.05 para ambos). La mayoría de los miembros (n = 83, 76%) estuvieron de acuerdo en que les gustaría recibir más recursos para revisar los protocolos de investigación genómica, y preferían los cursos en línea y los materiales impresos.

En conclusión, incluso los miembros de CEIs que tienen altos niveles de educación y están familiarizados con los términos genómicos carecen de confianza para discutir sobre temas de genómica, lo que podría mejorarse con educación y / o recursos genómicos adicionales.

Analizar y optimizar el consentimiento informado en cooperación con comités de ética e investigadores médicos

(*Analysing and optimising Informed Consent in cooperation with ethics committees and medical researchers*)

Matic I et al.

AILA Review, 2021; 34 (1): 37 – 56

<https://doi.org/10.1075/aila.20007.mat>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 26(4)

Tags: Suiza, autonomía, proceso de obtención del consentimiento informado

Los investigadores médicos, antes de inscribir a participantes humanos en un proyecto de investigación, tienen la obligación ética y legal de informarles y obtener su permiso por escrito (consentimiento informado). El proceso de proveer información y obtener el consentimiento es complejo, y el participante "debe recibir información oral y escrita comprensible" (legislación suiza: Ley de Investigación Humana [Human Research Act o HRA] Art. 16). En este proceso participan varios grupos: los comités de ética que revisan y aprueban los proyectos de investigación y los documentos de consentimiento informado (CI), los investigadores médicos que escriben los documentos y hablan con los pacientes sobre su posible inscripción, y los pacientes, quienes deben ser informados de manera comprensible.

Desde el punto de vista lingüístico, surge la pregunta de qué percepciones de comprensibilidad subyacen al proceso de CI y

cómo se puede utilizar un lenguaje compartido, teniendo en cuenta que la relación entre estos actores es muy compleja.

Esta contribución presenta algunos hallazgos desde dos perspectivas (la de los comités de ética y la de los investigadores), al tiempo que considera las necesidades de las tres partes interesadas. En primer lugar, se presenta la conceptualización de comprensibilidad desde el punto de vista de tres comités de ética y se describe lo que hay que hacer para trabajar en su armonización. En segundo lugar, se analizan las limitaciones de la forma en que los investigadores comunican verbalmente la información de CI, y se discuten las medidas que se podrían implementar para mejorar la forma de informar al paciente.

Para implementar estas soluciones hay que utilizar un enfoque multidisciplinario, porque no se derivan únicamente del análisis lingüístico, sino que se han desarrollado en estrecha colaboración con miembros de comités de ética e investigadores médicos. Por lo tanto, el proyecto muestra cómo la experiencia de la

lingüística aplicada en cooperación con los profesionales puede generar un impacto importante, tanto en el análisis académico como en la optimización de los procedimientos profesionales.

Cuando los CEIs se niegan a participar en investigación sobre los CEIs únicos

(When IRBs say no to participating in research about single IRBs).

Klitzman R, Appelbaum PS, Murray A, Pivovarova E, Stiles DF, Lidz CW.

Ethics Hum Res. 2020 Jan;42(1):36-40. doi: 10.1002/eahr.500041. PMID: 31967411.

Traducido por Salud y FÁrmacos, publicado en *Salud y FÁrmacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: comités de ética centralizados, CEI central, secretismo, transparencia, CEIs comerciales

En respuesta a una política de los Institutos Nacionales de Salud y a los requisitos de la Regla Común (Common Rule) actualizada, un protocolo que se va a implementar en múltiples sitios debe ser revisado por un solo comité de ética en investigación (CEI), en lugar de por el CEI de cada uno de los sitios donde se realizara el estudio. El objetivo de esta estrategia de CEI único es aumentar la eficiencia en la revisión por los CEIs de varios sitios sin poner en peligro la protección de los sujetos de investigación. Sin embargo, no está claro en qué medida se están logrando estos objetivos conjuntos.

Para comprender mejor cómo funcionan los CEI únicos, reclutamos CEI únicos de tipo académico, gubernamental y comercial (N = 49) para participar en un estudio que involucra la observación de reuniones de revisión de protocolo y / o

entrevistas con sus miembros, presidentes y administradores. Veinte (40,8%) aceptaron participar, de los cuales el 50% estuvo de acuerdo tanto en conceder entrevistas como en aceptar las observaciones. Mientras que el 81,8% (9/11) de los CEI académicos y el 50% (4/8) de los CEI gubernamentales únicos participaron de alguna manera, solo el 23,3% (7/30) de los CEIs únicos de tipo comercial lo hicieron. Los cuatro CEI comerciales únicos más grandes se negaron a participar. Debido a que la evaluación de los CEI únicos es importante para informar el desarrollo, la implementación, el monitoreo y el perfeccionamiento de las políticas federales, se debe alentar a los CEI únicos a participar en investigaciones que analicen su funcionamiento.

Hay un CEI único que revisó el 89% de los ensayos clínicos con los medicamentos que la FDA aprobó en 2015. El CEI Advarra cubre a 3.500 centros de investigación.

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Los reguladores de todo el mundo hacen un llamado a la transparencia de los datos de los ensayos clínicos

(Global regulators issue call for clinical trial data transparency)

Kari Oakes

Regulatory Affairs Professional Society, 7 de mayo de 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/5/global-regulators-issue-call-for-clinical-trial-da>

Traducido por Salud y FÁrmacos y publicado en *Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas* 2021; 24(3)

Tags: ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, secretismo, agencias reguladoras, ICMRA, OMS, resultados de ensayos clínicos, integridad de la ciencia

Las autoridades reguladoras de todo el mundo solicitan que la industria farmacéutica sea más transparente en la forma en que informa y facilita el acceso a la información sobre los ensayos clínicos. En una declaración conjunta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) mencionaron la necesidad de tener "un acceso amplio a los datos clínicos de todos los medicamentos y vacunas nuevas".

Los datos relacionados con una terapia o con la vacuna "se deben publicar en el momento en que concluye la revisión regulatoria", dijeron, independientemente de si la decisión es positiva o negativa. "No hay forma de justificar que la información sobre la eficacia y seguridad de un medicamento que se encuentra disponible en el mercado o al que se le ha negado la salida al mercado" se mantenga confidencial.

Los dos organismos escribieron en su declaración que el "interés

primordial en defender la salud pública" y para ello solicitan a las empresas farmacéuticas que informen los resultados de los ensayos clínicos sin tachar información que de otro modo se consideraría confidencial por razones comerciales. La OMS y la ICMRA escribieron que la única información sobre los ensayos clínicos que se debe eliminar al divulgar los resultados públicamente son los datos de identificación personal y los datos de pacientes individuales.

"En cualquier caso, es poco probable que los datos agregados permitan la reidentificación de datos personales, y se pueden utilizar técnicas de anonimización", escribieron la OMS y la ICMRA. Asegurar la integridad de los datos es "una necesidad científica y una obligación ética". Los datos incorrectos o incompletos pueden perjudicar a los consumidores, si los reguladores toman decisiones basándose en premisas imperfectas y datos defectuosos.

Además, cuando no se publican los ensayos negativos, la literatura científica está incompleta. Esto posteriormente puede generar más problemas. Por ejemplo, cuando los investigadores y analistas de políticas realizan revisiones sistemáticas de la

evidencia disponible para sopesar el beneficio y el riesgo de las terapias, si no encuentran datos negativos en la literatura, la revisión puede concluir erróneamente que el balance beneficio-riesgo es positivo.

Además, la publicación de ensayos negativos puede agilizar el proceso de desarrollo al evitar la repetición innecesaria de estrategias fallidas, señalaron estos organismos.

La declaración señala la necesidad que surgió durante la emergencia de salud pública por la pandemia covid-19 de cooperar a nivel global para intercambiar información. Los registros de ensayos clínicos en EE UU, Canadá, la UE y Japón, así como la plataforma internacional de registros de ensayos de la OMS, han recibido el apoyo de múltiples partes interesadas, señalan los organismos.

La declaración de la OMS-ICMRA se produce la misma semana en que la administración Biden pidió la exención de la protección de la propiedad intelectual (IP) para las vacunas covid-19, para deleite de los grupos de defensa de la protección del consumidor y la salud pública. La propuesta fue condenada rápida y rotundamente por muchos grupos de la industria farmacéutica.

Entre otros reguladores globales, los miembros de ICMRA incluye a la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia Reguladora de Productos de Salud y Medicamentos del Reino Unido (MHRA).

Según el comunicado, que cita el ejemplo de la incapacidad de Roche para cumplir sus promesas anteriores de aumentar el acceso a los datos de los ensayos clínicos, a pesar de los esfuerzos multilaterales, "no todas las iniciativas anteriores han tenido éxito", y el fracaso se debe a la confianza en la buena voluntad o a la insuficiencia de recursos. Las negociaciones sobre una mayor transparencia han absorbido valiosos recursos de los reguladores, que luchan por garantizar que las empresas farmacéuticas compartan públicamente los datos de los ensayos clínicos tanto positivos como negativos.

En EE UU, a pesar de los requisitos establecidos en la Sección 801 de la Ley de Enmiendas de la FDA de 2007 (FDAAA) y formalizados en una regla final en 2016a, mayoría de los resultados de los ensayos clínicos registrados en

ClinicalTrials.gov no se publican en el sitio durante el año posterior a la finalización del ensayo. Según un estudio de 2020 publicado en The Lancet, más de un tercio de los resultados de los ensayos clínicos nunca llegan al sitio web [1].

Aunque la FDAAA prevé sanciones monetarias civiles por no informar los resultados de los ensayos clínicos, la FDA ha sido reticente a usar este poder. Sin embargo, el mes pasado, la agencia envió un aviso de incumplimiento a Acceleron, con sede en Massachusetts, por no informar los resultados de sus ensayos clínicos. Según el aviso, la firma tiene 30 días a partir de la emisión del aviso para corregir el defecto o enfrentar una multa civil de hasta US\$10.000 por día de incumplimiento.

Las acciones de la FDA contra Acceleron se produjeron tras finalizar una guía que detalla cómo y cuándo la agencia penalizará a las empresas que no registren o informen los resultados de los ensayos clínicos o no presenten las certificaciones requeridas.

Los organismos también señalaron que es probable que un beneficio adicional de un manejo más transparente de los datos clínicos sea una mayor confianza del público en las terapias y vacunas necesarias. La declaración busca tranquilizar a "algunas partes interesadas" en que se divulguen los datos completos de los ensayos clínicos, y citan los grandes beneficios para la salud pública que podrían resultar de un proceso más abierto.

"La ICMRA y la OMS instan a la industria farmacéutica a comprometerse, en plazos breves y sin esperar cambios legales, a proporcionar el acceso voluntario y sin restricciones a los datos de los resultados de los ensayos en beneficio de la salud pública", escribieron los dos organismos.

Ver el documento completo:

http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/joint_statement_on_transparency_and_data_integrity

Referencia

1. Devito NJ et al. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *The Lancet* 2021;395 (10221), P361-369, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)33220-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)33220-9/fulltext)

Investigación de medicamentos: financiamiento público, ganancias privadas

Rev Prescrire 2020; 40 (443): 696-699

Traducido por Dolores Rey, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: financiamiento público, innovación, precios exorbitantes, pembrolizumab, Keytruda, tenofovir, Viread, adalimumab Humira, onasemnogene abeparvovec-xioi, Zolgensma, I+D

- Las compañías farmacéuticas suelen hacer referencia al alto costo de investigación y desarrollo (I+D) para justificar los exorbitantes precios que cobran por los nuevos medicamentos. Sin embargo, no son los únicos los únicos financiadores de la I+D.
- Una cuarta parte de los nuevos medicamentos autorizados en EE UU se originaron a partir de investigaciones financiadas

por el sector público. El financiamiento público de la investigación básica también desempeña una función esencial en el descubrimiento de nuevos medicamentos en Europa.

- Se invierten miles de millones de euros de fondos públicos en la I+D de los medicamentos nuevos. Asimismo, las compañías farmacéuticas reciben miles de millones en ventajas fiscales, por ejemplo, el crédito fiscal para la investigación en Francia.
- Sin embargo, los gobiernos y los ciudadanos reciben muy poco a cambio de la generosidad de sus gobiernos, a juzgar por las crecientes sumas que los sistemas de salud destinan a la

compra o el reembolso de medicamentos excesivamente costosos.

- No son pocos los ejemplos de medicamentos con precios exorbitantes que se descubrieron con la ayuda de fondos públicos: pembrolizumab (Keytruda) en los Países Bajos, tenofovir (Viread y otras marcas) en Bélgica, adalimumab (Humira y otras marcas) en el Reino Unido y onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma) en Francia.
- En muchos países, se está empezando a denunciar el hecho de que los ciudadanos paguen dos veces por los medicamentos: primero, al financiar su I+D, y, después, al pagar precios descomunales para comprar o reembolsar medicamentos a través de los sistemas nacionales de seguro médico.

El costo exorbitante de medicamentos nuevos supone un peso enorme para los gastos en salud de todos los países, incluso de aquellos más ricos. Las compañías farmacéuticas suelen aludir a las considerables sumas que destinan a la I+D de medicamentos nuevos para justificar los desmesurados precios que cobran. No obstante, ¿se justifican estos precios cuando la investigación es parcialmente financiada por el erario y cuando las compañías farmacéuticas reciben ayuda estatal de distintas formas? Diversos estudios e informes proporcionan información acerca del respaldo económico directo e indirecto que reciben estas compañías del erario (a) [1-3].

Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos financiada por el Estado

En 2016, las 20 compañías farmacéuticas más importantes generaron alrededor de US\$500.000 millones por las ventas de sus medicamentos a nivel global. Sus gastos en I+D alcanzaron, según lo informado, US\$100.000 millones, menos que sus ganancias de US\$120.000 millones [4]. Sin embargo, estas compañías no son las únicas que financian dicha investigación.

El papel crucial de los fondos públicos en la investigación básica en EE UU. Numerosos estudios han cuantificado la contribución del sector público a la I+D de los medicamentos nuevos. Según un estudio de 2018, los 210 medicamentos aprobados por la FDA entre 2010 y 2016 recibieron financiamiento público, del cual un 90 % se proporcionó en la etapa de investigación básica [5, 6].

Otro estudio analizó las aprobaciones de medicamentos de la FDA entre 1998 y 2007 [2, 7]. Entre los 252 productos aprobados que contenían un principio activo nuevo, el 24% habían sido descubiertos por científicos de una universidad, o por un centro de investigación financiado por una organización sin fines de lucro [2, 7]. En dos tercios de los casos, la licencia se transfirió primero a una compañía de biotecnología y, el otro tercio a una empresa farmacéutica [2, 7]. La FDA otorgó el estatus de revisión prioritaria al 60% de los medicamentos que se originaron en un centro público de investigación. Según los autores, esto evidencia que era más probable que el sector público descubriera medicamentos que ofrecieran beneficios clínicos y terapéuticos sustanciales, en comparación con los productos existentes [2, 7].

Otro estudio siguió esta línea de trabajo y analizó los medicamentos aprobados por la FDA entre 2008 y 2017 que

contenían uno o más principios activos nuevos [8]. Una cuarta parte de los 248 medicamentos aprobados habían recibido el respaldo económico del sector público; el 19% se originó en investigaciones del sector público y el 6 % en compañías creadas a partir de un programa de investigación financiado por el Estado. Entre estos medicamentos, el 68 % recibió una aprobación acelerada, comparado con 47 % de los que no habían recibido esta ayuda, y el 45 % de los que recibieron financiamiento público fueron los primeros de su clase farmacoterapéutica en contraste con el 26 % de los otros, ambos son indicadores de su mayor potencial terapéutico [8].

En Europa también. En un estudio de los 94 productos farmacéuticos que contenían un nuevo principio activo y que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó entre 2010 y 2012, el 17 % se había originado en investigaciones del sector público o una asociación público-privada [2].

Otro estudio demostró que, en el Reino Unido, entre 2000 y 2012, el gobierno y las organizaciones benéficas británicas financiaron alrededor del 40% de todos los gastos de I+D [3]. Además, en el campo de la investigación oncológica, su contribución excedió a la del sector privado en 22 de los 30 años transcurridos entre 1982 y 2012 [3].

Según este estudio, los centros públicos de investigación del Reino Unido cumplieron una función decisiva en el descubrimiento de medicamentos como abiraterona, alemtuzumab, adalimumab e infliximab [3].

Seis de los diez medicamentos de mayores ventas a nivel internacional son anticuerpos monoclonales. El método para generarlos se desarrolló en el Consejo de Investigación Médica del Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge (Reino Unido), financiado por el Estado. Su inventor, quien recibió el premio Nobel de medicina en 1984, no patentó la técnica ya que no estaba de acuerdo con ese principio [3].

Financiamiento público también para el desarrollo de medicamentos nuevos. Un estudio estadounidense analizó los 1.541 medicamentos aprobados por la FDA entre 1990 y 2007 y concluyó que, en alrededor del 10% de los casos, el sector público también había contribuido en la fase de desarrollo (y, por lo tanto, no solo en la investigación básica). A pesar de ello, toda la propiedad intelectual generada durante esta fase se había transferido a compañías farmacéuticas [2].

La contribución del sector público al desarrollo de medicamentos también se evidencia en la creciente proporción de medicamentos “biológicos” que desarrollan las compañías de biotecnología que se asocian con las universidades. Las grandes compañías farmacéuticas compensan su escasa I+D intentando comprar pequeñas o medianas compañías biotecnológicas que están desarrollando medicamentos prometedores, o buscando una asociación más sólida con centros académicos de investigación. GSK, por ejemplo, invirtió la mitad de su presupuesto de I+D en un programa para establecer acuerdos con centros académicos y compañías de biotecnología. Otras compañías farmacéuticas se han establecido cerca de centros académicos para formar asociaciones y externalizar ciertas tareas, como la investigación de moléculas con potencial terapéutico [2].

Miles de millones en subvenciones, escasa transparencia

Es difícil determinar cuánto dinero invierten los gobiernos en la I+D farmacéutica, debido a que la información disponible no se ha recopilado de forma muy sistemática.

Miles de millones otorgados a la industria para I+D. En EE UU, se considera que cada año se invierten alrededor de US\$37.000 millones (€32.000 millones) de fondos públicos en I+D biomédica. En 2015, el gobierno del Reino Unido gastó £2.300 millones (€2.600 millones) en I+D para la salud [2, 3].

Un informe publicado en 2019 analizó el financiamiento del sector público a la investigación biomédica en los Países Bajos [2]. Según la información provista por las autoridades holandesas, en 2017, alrededor de €837 millones de fondos públicos se destinaron directamente a la I+D biomédica [2].

La revista belga independiente *Test Santé* estimó que, en 2015, Bélgica gastó €575 millones en investigación biomédica, a través de varios fondos provenientes de organizaciones públicas y de la Comisión Europea, y €59 millones adicionales en subvenciones que se otorgaron directamente a las compañías para la I+D [1]. Estas cifras corresponden solo a gastos y apoyos directos.

Miles de millones en ventajas fiscales. En los Países Bajos, la industria farmacéutica ha recibido una cantidad considerable en forma de créditos fiscales que permiten que las compañías reduzcan los costos salariales de los empleados que trabajan en el área de I+D, se les ha reducido la tasa impositiva sobre las ganancias generadas a través de actividades innovadoras, se les ha entregado capital para respaldar la creación de compañías de biotecnología, y se les ha dado apoyo para financiar los ensayos clínicos [2]. Por ejemplo, a las compañías farmacéuticas, en 2017, se les redujeron los impuestos sobre los ingresos originados por las patentes en €1.700 millones [9].

Cuando se agrega este respaldo indirecto a los montos directos y a las sumas que se pagan para reembolsar los medicamentos, está claro que los contribuyentes holandeses pagan, en última instancia, dos o tres veces por sus medicamentos [2].

Cuando las compañías farmacéuticas de Bélgica invierten en investigación, también reciben apoyo indirecto en forma de distintas ventajas fiscales que, según *Test Santé*, sumaron €872 millones en 2016 [1].

Numerosas ventajas fiscales en Francia. En Francia, entre 2015 y 2018, el esquema de créditos fiscales para la investigación representó alrededor de €6.000 millones anuales en ventajas fiscales para las compañías de todos los sectores [10]. En 2015, entre las compañías manufactureras, el sector farmacéutico, de perfumería y de cuidado personal fue el segundo que más se benefició (11,2%), justo detrás del sector eléctrico y de electrónica (14,5%) [10]. Este crédito fiscal cubre el 30 % del gasto en investigación, hasta alcanzar los €100 millones, y un 5% por encima de este umbral. También cubre el 60 % del costo que implica para las compañías externalizar su I+D a centros académicos de investigación [10].

Los ingresos por la venta o las licencias de derechos de patentes están sujetos a una menor tasa impositiva: era de un 15% hasta 2018, y se redujo incluso más en 2019, hasta el 10% [11,12].

Según el Comité de Finanzas del Senado de Francia, en 2012, la tasa reducida del 15% (traducción propia): “*cuesta más de €800 millones por año, genera diversas prácticas de optimización fiscal y, esencialmente, beneficia a grandes grupos farmacéuticos*” [11].

Precios exorbitantes de los medicamentos que se originan en investigaciones del sector público

¿Los medicamentos financiados por el Estado se ofrecen a precios razonables? Parecería que no, como ilustran los siguientes ejemplos.

Los Países Bajos y el pembrolizumab. En 2015, las autoridades holandesas se percataron de que el pembrolizumab (Keytruda^o), un medicamento para tratar el cáncer pulmonar iba a costar €200 millones por año, y que el 11% del presupuesto de €1.850 millones destinado a los medicamentos administrados en hospitales se gastaría únicamente en este medicamento. Este hecho supuso una llamada de atención en los Países Bajos con respecto al exorbitante costo de nuevos medicamentos [2].

Keytruda^o generó ventas internacionales de US\$7.200 millones en 2018, un 88% más que en 2017 [2]. Tras analizar su valor terapéutico, el gobierno holandés lo añadió a la lista de medicamentos reembolsables en julio de 2017. El costo anual del tratamiento por paciente en los Países Bajos varía entre €40.000 y €60.000. Sin embargo, científicos investigadores de universidades e instituciones públicas de este país participaron activamente en todas las etapas de descubrimiento, desarrollo y ensayos clínicos [2].

Bélgica y el tenofivir. La encuesta de presupuestos familiares de Bélgica de 2018 reveló que cada persona gasta un promedio de €150 al año en medicamentos (después de recibir los reembolsos). Asimismo, en 2017, los sistemas nacionales de seguro médico gastaron €4.300 millones para pagar los reembolsos de medicamentos, un promedio de €400 por persona. El costo de los medicamentos oncológicos llamados innovadores, era de alrededor de €600 millones, cuatro veces más que en 2007 [1].

Científicos de la Universidad de Lovaina, junto con un centro de investigación checo, descubrieron tres productos distintos, incluyendo el tenofivir. A cambio de las regalías y una licencia exclusiva, la compañía farmacéutica Gilead tomó las riendas del desarrollo y comercialización de estos medicamentos. Con el uso de información disponible al público, *Test Santé* estimó que Gilead generó €72.000 millones por las ventas internacionales de estos tres productos. Mientras tanto, la Universidad de Lovaina ganó €559 millones, menos de un 1 %, de los ingresos generados a través de esas ventas, y el sistema nacional belga de seguro médico gastó €486 millones en reembolsos por estos mismos medicamentos [1].

El Reino Unido y el adalimumab. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) aumentó su gasto en medicamentos en un 29 % en cinco años; de £13.000 millones en 2010-2011 hasta casi £17.000 millones en 2015-2016 [3,13]. En 2015-2016, el NHS pagó alrededor de £1.000 millones por los cinco medicamentos más costosos (entre los que hay cuatro anticuerpos monoclonales), incluyendo más de £416 millones solo para el adalimumab, pese a que se originó en el sector

público británico [3]. En 2018, el adalimumab le costó al NHS casi £500 millones [13]. El gasto en medicamentos para uso en hospitales aumentó casi en un 11% entre 2017 y 2018, y alcanzó £9.200 millones, representando la mitad de los gastos del NHS [13].

Onasemnogene abeparvovec-xioi, en 2020 era el medicamento más costoso del mundo, y su descubrimiento se debió a la investigación y generosidad francesas. En mayo de 2019, la FDA aprobó el producto de terapia génica onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma) para el tratamiento de niños de menos de dos años con el tipo más grave de atrofia muscular espinal [14]. Este producto se benefició de las investigaciones realizadas por sector público en el Centro Nacional para la Investigación Científica de Francia (CNRS), *Généthon*, un laboratorio de investigación financiado por el *Téléthon* francés (un evento filantrópico anual que recauda fondos para la investigación de trastornos genéticos, especialmente enfermedades neuromusculares) y subvenciones estatales. El producto fue posteriormente desarrollado por la compañía de biotecnología estadounidense AveXis [14]. En mayo de 2018, Novartis compró AveXis por US\$8.700 millones (€7.400 millones) y fijó el precio de Zolgensma en alrededor de US\$2,1 millones por niño (€1,9 millones), un arduo obstáculo para las familias estadounidenses [b] [14,15].

Las compañías farmacéuticas buscan el mayor precio posible: una estrategia que vale la pena analizar y controlar En Francia, un informe del Tribunal de Cuentas (*Cour des Comptes*) advirtió un cambio en la estrategia de las compañías farmacéuticas en los años 2000, cuando habían caducado las patentes de muchos medicamentos de origen químico para el tratamiento de enfermedades corrientes, y se habían introducido controles más rigurosos en el gasto en salud en los países económicamente más desarrollados. Las compañías desplazaron su foco hacia productos biológicos y enfermedades inusuales con “*un mayor potencial económico*”, en particular, comprando compañías de biotecnología en vez de invertir en sus propias actividades de I+D [15].

En general, el derecho a usar los descubrimientos originados gracias a las investigaciones financiadas por el Estado se transfiere a compañías privadas mediante una licencia exclusiva que otorga regalías modestas al centro público que hizo el descubrimiento y considerables ganancias a la compañía [3].

Como se manifestó en el informe del Tribunal de Cuentas francés, las compañías farmacéuticas también modificaron su estrategia de fijar los precios, basándose en la capacidad de pago de los compradores del sector público y de las aseguradoras, en lugar de en la suma invertida en I+D. El objetivo es obtener un retorno a su “inversión” tan rápidamente como sea posible [15]. El Tribunal de Cuentas hizo referencia al sofosbuvir como ejemplo, con un precio que, sin dudas, no guarda relación con su costo de I+D [15,16]. No obstante, la industria farmacéutica continúa haciendo énfasis en el excesivo costo de la I+D, como se puede observar, por ejemplo, en la página web de la Asociación de Compañías Farmacéuticas de Francia [17].

Asegurar que el público deje de pagar dos veces por los medicamentos

Sin tener en cuenta el país de origen, todos los informes y estudios mencionados anteriormente denuncian: la falta de transparencia y el carácter poco sistemático de la información sobre el financiamiento público de las actividades de I+D biomédicas; el hecho de que se otorgue financiamiento público sin exigir medicamentos asequibles a cambio; lo absurdo de proveer respaldo económico para desarrollar medicamentos útiles para las compañías farmacéuticas pero que no necesariamente satisfacen las necesidades más urgentes del público en materia de salud, entre otros. Los autores de estos informes y estudios han presentado numerosas propuestas para asegurar que el público deje de pagar dos veces por los medicamentos, una por su I+D, y, tras ello, otra al comprarlos ellos mismos o las aseguradoras [2,3,18].

En mayo de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó una resolución que exigía mayor transparencia en la fijación de los precios de los medicamentos [19,20]. A pesar de ello, los estados miembros de la OMS no votaron por la transparencia en el costo de la I+D farmacéutica, una resolución que apoyan varias organizaciones, incluyendo *Prescrire* [21].

En Francia, en noviembre de 2019, conforme a la recomendación de la OMS y bajo presión de las organizaciones sin fines de lucro, el gobierno propuso una nueva exigencia para las compañías farmacéuticas: informar al Comité Económico de Productos para la Salud (CEPS) el monto total de las inversiones públicas que recibieron para la I+D de los medicamentos que probablemente sean reembolsables o se aprobarán para su uso en hospitales [22]. Pero, desafortunadamente, el Consejo Constitucional rechazó esta medida por razones de procedimiento, sin considerar sus méritos [23,24]. Un año más tarde, en octubre de 2020, la misma medida estuvo a punto de añadirse a la ley, con detalles prácticos aún por resolver [26].

Notas

a- Los informes principales utilizados en este artículo son del Reino Unido, Bélgica y los Países Bajos (referencias 1-3). Fueron elegidos especialmente por la precisión y originalidad de la información proporcionada. Otras organizaciones han observado el financiamiento público de las investigaciones médicas. Por ejemplo, en enero de 2019 la fundación española Salud por Derecho publicó un documento que analiza la situación en España y exige transparencia sobre la asignación de fondos públicos para la I+D farmacéutica (referencia 25).

b. Según Novartis, el precio se justifica porque el tratamiento consiste en una sola inyección, mientras que *nurinersn* (*Spinraza*), que fue autorizado para la misma enfermedad, cuesta al sistema nacional de seguros francés €420.000 por paciente durante el primer año de tratamiento y €210 000 anuales durante el resto de la vida (ref 14)

Referencias

1. Van Hecke M and van Gils B “Médicaments. Vous les payez deux fois” *Test Santé* 2019; 149: 8-11.
2. Schipper I et al. “Overpriced. Drugs developed with Dutch public funding” SOMO (Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen) and WEMOS (Wemos Foundation) May 2019: 87 pages.

3. Gotham D et al. "Pills and profits. How drug companies make a killing out of public research" Global Justice Now and Stop Aids 2017: 60 pages.
4. Pharma Intelligence "Scrip 100" 2018: 4-9.
5. Cleary EG et al. "Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010-2016" Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115 (10): 2329-2334.
6. Prescrire Editorial Staff "New drugs: the key role of publicly-funded research in the United States" Prescrire Int 2019; 28 (210): 306.
7. Kneller R "The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs" Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 867-882.
8. Nayak RK et al. "Public sector financial support for late stage discovery of new drugs in the United States: cohort study" BMJ 2019; 367: I5766: 12 pages.
9. Petitjean O "Derrière les profits des labos, un soutien financier multiforme des pouvoirs publics" Pharma papers 16 January 2019. www.bastamag.net/webdocs/pharmapapers/ accessed 15 June 2020: 6 pages.
10. Commission Nationale d'Évaluation des Politiques d'Innovation "L'impact du crédit d'impôt recherche" March 2019: 106 pages.
11. Berson M "Rapport d'information fait au nom de la commission des finances sur le crédit d'impôt recherche (CIR)" Sénat n° 677: 236 pages.
12. "La réforme de l'imposition des produits issus des brevets commentée" Legifiscal 17 July 2019: 1 page.
13. NHS digital "Prescribing costs in hospitals and the community, England 2015/16" <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk> accessed 4 September 2019: 27 pages.
14. Prescrire Editorial Staff "Zolgensma: the drug of extremes" Prescrire Int 2020; 29 (214): 107.
15. "La fixation du prix des médicaments: des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer" in "La Sécurité Sociale. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale" Cour des Comptes 2017: 335-395.
16. Prescrire Editorial Staff "Dare to refuse to pay the exorbitant price of Sovaldi!" Prescrire Int 2014; 23 (154): 278.
17. "Économie, innovation & santé. Recherche et développement" 27 September 2019. www.leem.org accessed 16 June 2020: 10 pages.
18. van Gils B and Van Hecke M "En finir avec les pilules chères" Test Santé 2019; 149: 12-14.
19. "Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products" Seventy-second World Health Assembly, resolution WHA72.8, 28 May 2019: 4 pages.
20. Prescrire Editorial Staff "Drug prices: European countries join forces" Prescrire Int 2020; 29 (216): 165.
21. "Open letter to WHO member states" 6 March 2019. www.keionline.org accessed 25 September 2019: 4 pages.
22. "PLFSS: les laboratoires pharmaceutiques bientôt contraints de dévoiler les financements publics perçus pour leur R&D" APMnews 26 November 2019: 2 pages.
23. "PLFSS: le Conseil constitutionnel censure l'obligation de publication des investissements publics dont bénéficient les laboratoires" APMnews 20 December 2019: 3 pages.
24. Londeix P "L'amendement transparence censuré par le Conseil constitutionnel" 20 December 2019. blogs.mediapart.fr accessed 6 February 2020: 2 pages.
25. Sanchez Jiménez OD and Bernal Carcelén I "The public interest in biomedical innovation" January 2019. saludporderecho.org accessed 5 April 2020: 10 pages.
26. "PLFSS: les députés favorables à la transparence du financement des laboratoires pharmaceutiques" APMnews 23 October 2020: 1 page.

Censura informativa debido a que la falta de datos sobre la calidad de vida no se evaluó adecuadamente en la mayoría de los ensayos controlados aleatorios de oncología

(Informative censoring due to missing data in quality of life was inadequately assessed in most oncology randomized controlled trials)

Olivier T, Haslam A, Prasad V

Journal of Clinical Epidemiology 2021; 139:80-86, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.07.013> Get rights and content

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: ensayos clínicos, cáncer, percepción del paciente

Puntos clave

- La información sobre la falta de datos sobre la calidad de vida se informa adecuadamente en el 7,4% de los ensayos de oncología.
- Es más probable que los artículos que informan específicamente sobre la calidad de vida cumplan con las pautas.
- En la mayoría de los ensayos oncológicos no se puede excluir la presencia de censura informativa relacionada con los datos sobre la calidad de vida.

Resumen

Objetivo: Nuestro objetivo fue caracterizar de forma sistemática cómo se notifican los datos faltantes sobre la calidad de vida (CdV) en los ensayos controlados aleatorios (ECA) oncológicos, y estimar la prevalencia de notificación adecuada, según lo que dicen las guías vigentes.

Diseño y entorno del estudio: Este análisis transversal incluye todos los artículos sobre medicamentos oncológicos que se han probado en ECAs, que se publicaron entre enero de 2015 y mayo de 2020 en seis revistas médicas / oncológicas de alto impacto, y

que informaron resultados sobre la calidad de vida. De los 1.942 artículos identificados, 215 (11%) cumplieron los criterios de inclusión. Se sacó información sobre si informaban (1) sobre el nivel de adherencia a la evaluación de la calidad de vida, y sobre (2) los resultados del análisis estadístico sobre los datos faltantes, y (3) si los artículos cumplieron con las recomendaciones vigentes para informar sobre los datos faltantes en las evaluaciones de la calidad de vida.

Resultados: Los resultados del análisis estadístico de los datos faltantes estuvieron disponibles para 22 ensayos (10,2%). En general, 16 ensayos (7,4%) cumplieron con las recomendaciones vigentes para informar sobre los datos faltantes en las evaluaciones de calidad de vida. Los artículos que informaban específicamente sobre la calidad de vida o los resultados informados por los pacientes tenían más probabilidades de cumplir con las recomendaciones que otros informes ($P < 0,0001$).

Conclusión: Este estudio transversal sistemático encontró que la mayoría de los ECAs de oncología que informan sobre la calidad de vida no informan adecuadamente sobre los datos faltantes en la calidad de vida, y solo el 7,4% de los ensayos cumplen las

pautas vigentes para informar sobre estos temas. Consecuentemente, en la mayoría de los ensayos no se puede evaluar la posibilidad de que haya censura informativa.

La frecuencia de cambios en las recomendaciones médicas: un análisis transversal de revistas de oncología de alto impacto, 2009-2018

(The frequency of medical reversals in a cross-sectional analysis of high-impact oncology journals, 2009–2018)

Haslam A, Gill J, Crain T. et al.

BMC Cancer 21, 889 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08632-8>

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08632-8>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: práctica clínica, medicina basada en la evidencia, prescripción inadecuada, estudios confirmatorios, cáncer, tratamiento del cáncer

Contexto. Identificar las prácticas ineficaces que se han utilizado en oncología es importante para reducir el desperdicio de recursos y daños. Examinamos la prevalencia de prácticas que se usan, pero han demostrado en ensayos clínicos aleatorios (ECAs) ser ineficaces (reversiones médicas) en estudios oncológicos que se han publicado.

Métodos. Analizamos de forma transversal los estudios publicados en tres revistas médicas de oncología de alto impacto (2009-2018). Se extrajeron los datos relacionados con la frecuencia y caracterización de las reversiones médicas.

Resultados. De las 64 reversiones oncológicas, las medicaciones (444%) representaban el tipo de intervención más frecuente (39% eran terapias dirigidas). Catorce (22%) fueron financiados únicamente por la industria farmacéutica y el 56% fueron financiados por una organización distinta a la industria farmacéutica. Esas prácticas se habían estado utilizando durante una mediana de nueve años (rango de 1 a 50 años) hasta que se hizo el estudio que ocasionó su reversión.

Conclusión. Las reversiones oncológicas se relacionan con mayor frecuencia con la administración de medicamentos, los tratamientos inefectivos se han utilizado durante años y, a menudo, se identifican a través de estudios financiados por organizaciones ajenas a la industria.

Un análisis de 5 años de ensayos aleatorios en gastroenterología y hepatología revela 52 reversiones médicas

(An analysis of 5 years of randomized trials in gastroenterology and hepatology reveals 52 medical reversals)

Yopes MC, Mozeika AM, Liebling S. et al.

Digestive Diseases and Sciences (2021)

<https://doi.org/10.1007/s10620-021-07199-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: práctica clínica, medicina basada en la evidencia, prescripción inadecuada, estudios confirmatorios, problemas digestivos

Antecedentes y objetivos. Una forma de medir la práctica clínica de bajo valor terapéutico es analizando las reversiones médicas, una intervención frecuente se somete a un ensayo controlado aleatorio (ECA) que demuestra que el tratamiento no es mejor —ni peor— que un estándar de atención previamente establecido. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de reversiones médicas en las revistas de gastroenterología (GI) y caracterizar estas reversiones.

Métodos. Se realizaron búsquedas en el American Journal of Gastroenterology, Clinical Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterology, Gut, Hepatology y en el Journal of Hepatology, para identificar los estudios publicados en 2015-2019. Identificamos los ECAs que probaron una práctica clínica establecida y produjeron resultados negativos, que se consideran reversiones tentativas. Las revisiones sistemáticas o metaanálisis que incluyeron el artículo se categorizaron como que confirmaban la reversión, refutaban la reversión o proporcionaban datos insuficientes.

Resultados. Durante el período de 5 años, identificamos 5.898 artículos originales, de los cuales 212 probaron una práctica establecida, y 52 se clasificaron como reversiones médicas no refutadas (25% de los artículos que evaluaron el estándar de atención). De las reversiones, 21 (40%) eran procedimientos y dispositivos, 15 (29%) de medicamentos, y 8 (15%) vitaminas / suplementos / dieta. Veintitrés (44%) eran intervenciones de tracto digestivo, 12 (23%) consideraban el hígado, páncreas o vías biliares y 17 (33%) la endoscopia. Treinta y ocho (73%) fueron financiados exclusivamente por fuentes ajenas a la industria.

Conclusión. Esta revisión ha documentado un total de 52 reversiones en todos los subcampos de intervenciones gastrointestinales y médicas: procedimientos, pruebas de detección y de diagnóstico, que resultaron del 25% de los ensayos aleatorios que se realizaron para confirmar una práctica establecida. Se necesita más investigación para determinar la forma óptima de involucrar a las partes interesadas y evitar que las prácticas revertidas se sigan utilizando en la atención médica.

Características y desperdicio de investigación en los ensayos clínicos aleatorizados de cáncer gástrico*(Characteristics and research waste among randomized clinical trials in gastric cancer)*

Lu J, Xu B-b, Shen L-l, et al.

JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2124760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24760

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784271>Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)***Tags:** ensayos no publicados, problemas de diseño, exceso de ensayos, problemas de diseño, ensayos no éticos**Puntos clave****Pregunta** ¿Hay desperdicio de investigación (es decir, datos no publicados, informes inadecuados o limitaciones de diseño evitables) en los ensayos clínicos aleatorios (ECA) de cáncer gástrico?**Hallazgos.** Este estudio transversal incluyó 137 ECAs, de los cuales 119 tenían una o más características que indicaban que había desperdicio en la investigación. Además, en las guías de práctica clínica se hacía referencia a 35 ECAs y se reutilizaron los datos prospectivos de 18.**Significado.** Este estudio encontró que durante los últimos 20 años se ha desperdiciado información procedente de los ECAs de cáncer gástrico. Esto puede aportar evidencia para el diseño e implementación de ECAs racionales y reducir el desperdicio en investigaciones futuras.**Resumen****Importancia.** Los resultados de numerosos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) grandes han cambiado el acercamiento clínico al cáncer gástrico (CG). Sin embargo, el desperdicio en la investigación (es decir, datos no publicados, informes inadecuados o limitaciones de diseño evitables) sigue siendo un desafío importante para la medicina basada en la evidencia.**Objetivos.** Determinar las características de los ECAs de cáncer gástrico que se han hecho durante los últimos 20 años, y explorar la presencia de residuos de investigación y posibles objetivos de mejora.**Diseño, entorno y participantes.** En este estudio transversal de ECAs de cáncer gástrico se identificaron todos los ECAs de Fase 3 o 4 que se registraron en ClinicalTrials.gov entre enero de 2000 y diciembre de 2019, utilizando la palabra clave cáncer gástrico (gastric cancer). Investigadores independientes hicieron las evaluaciones y resolvieron las discrepancias por consenso. Los datos se analizaron entre agosto y diciembre de 2020.**Principales indicadores de resultados y medidas.** Los resultados primarios fueron las descripciones de las características de los ECAs de cáncer gástrico y la proporción de

estudios con signos de desperdicio en la investigación. El desperdicio en la investigación se definió como datos no publicados, informes inadecuados o limitaciones de diseño evitables. Para saber si se habían publicado los resultados se hicieron búsquedas en las bases de datos PubMed y Scopus. La idoneidad de la presentación de los resultados se evaluó utilizando la lista de verificación de la guía de presentación de informes Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Las limitaciones evitables de diseño se determinaron en función del sesgo existente o de si citaban las revisiones sistemáticas existentes. En el análisis del desperdicio en investigación, se excluyeron 125 ECA que finalizaron después de junio de 2016 y no se habían publicado.

Resultados Se incluyeron un total de 262 ECAs de cáncer gástrico. El número de ECAs aumentó de 25 ensayos entre 2000 y 2004 a 97 ensayos entre 2015 y 2019. El aumento fue más pronunciado para los ECAs de terapia dirigida o inmunoterapia, que aumentaron de 0 ensayos entre 2000 y 2004 a 36 ensayos entre 2015 y 2019. La proporción de ECAs que fueron multicéntricos fue mayor en las regiones no asiáticas que en las regiones asiáticas (50 de 71 ECAs [70,4%] frente a 96 de 191 ECAs [50,3%]; P = 0,004). El análisis del desperdicio en la investigación incluyó 137 ECAs, de los cuales 81 (59,1%) se habían publicado. Entre los ECAs publicados, se consideró que 65 (80,2%) estaban debidamente informados y 63 (77,8%) tenían defectos evitables de diseño. Además, 119 ECAs (86,9%) tenían una o más características de desperdicio en la investigación. Los ECAs con menores probabilidades de desperdicio de investigación tenían las siguientes características: eran estudios ciegos (odds ratio [OR], 0,56; IC del 95%, 0,33-0,93; P = 0,03), contaban con un mayor número de participantes (es decir, ≥ 200 participantes; OR, 0,07; IC del 95%, 0,01- 0,51; P = 0,01) y con apoyo financiero externo (OR, 0,22; IC del 95%, 0,08-0,60; P = 0,004). Además, las guías clínicas hacían referencia a 35 ECAs (49,3%) y se reutilizaron los datos prospectivos de 18 ECAs (22,2%).**Conclusiones y relevancia.** Hasta donde sabemos, este estudio es el primero en describir las características de los ECAs de cáncer gástrico que se han realizado en los últimos 20 años, y encontró una gran cantidad de desperdicio de investigación, y puede proporcionar información útil para el desarrollo de ECAs racionales y reducir el desperdicio en futuras investigaciones.

EMA y Health Canada publican los datos clínicos que respaldan las autorizaciones de la vacuna Covid-19 Moderna*(EMA and Health Canada publish clinical data used to support their authorisations of the Moderna Covid-19 vaccine)*

EMA, 2 de marzo de 2021

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-health-canada-publish-clinical-data-used-support-their-authorisations-moderna-covid-19-vaccine>

Para acceder al Informe del estudio clínico, se requiere tener la mente abierta y ser transparentes. La EMA y Health Canada han colaborado para divulgar todos los datos clínicos que revisaron durante el proceso de autorización de la vacuna Covid 19 de Moderna. Esta alianza internacional pone de relieve el compromiso que comparten ambas organizaciones para garantizar que el público tenga toda la información posible y tome decisiones sobre la vacuna. Aumentar el acceso a los datos clínicos también puede acarrear beneficios para todo el sistema de salud y para los que se dedican a la investigación. EMA y Health Canada son las únicas dos jurisdicciones del mundo que publican esta información.

“Al divulgar el paquete de datos de la vacuna Covid-19 de Moderna, estamos publicando los informes clínicos que evaluamos y en los que nos apoyamos para autorizar esta vacuna y, en el futuro, continuaremos con esta estrategia de divulgación de datos para todas las otras vacunas Covid-19”, dijo Emer Cooke, director ejecutivo de EMA. “El compromiso de EMA y Health Canada con la apertura y la transparencia aportará un respaldo importante a la investigación global, permitirá el escrutinio público y reforzará la confianza de la sociedad en las vacunas Covid-19, mientras se implementan campañas de vacunación masiva en la UE, Canadá y el resto del mundo”.

“Health Canada está comprometida con la apertura y la transparencia. Al publicar los datos clínicos que se incluyen en la solicitud de comercialización de la vacuna Covid-19 de Moderna, Canadá y EMA están ofreciendo a la comunidad

médica y a los investigadores un tremendo recurso que pueden utilizar para ayudar a controlar la pandemia de Covid-19”, dijo Pierre Sabourin, viceministro adjunto de Health Canada.

EMA y Health Canada están trabajando con los fabricantes para acelerar la publicación de información clínica que respalde las autorizaciones de medicamentos y vacunas para el Covid-19. Se espera que en breve se publiquen los datos clínicos de la vacuna Covid-19 de Pfizer-BioNTech.

La publicación de datos clínicos para estas vacunas es parte de las medidas excepcionales que ha tomado la EMA, y de los compromisos asumidos por Health Canada, para maximizar la transparencia de las actividades regulatorias sobre tratamientos y vacunas Covid-19 que ya han autorizado o están en proceso de evaluación. Está en línea con la histórica política de la EMA de 2016, cuando se comprometió a publicar de forma proactiva los datos clínicos que respaldan las solicitudes de comercialización, y con la iniciativa de transparencia clínica de Health Canada de 2019.

El paquete de datos clínicos para la vacuna Covid-19 Moderna, que incluye los datos provisionales de seguridad y eficacia generados en tres estudios clínicos, está disponible en el sitio web de datos clínicos de EMA y en el portal de divulgación pública de información clínica de Health Canada.

El informe sobre la anonimización de datos también está incluido en el paquete de información. Explica los métodos que se utilizaron para proteger los datos personales que aparecen en los informes clínicos.

Brasil. Reglamento (UE) N° 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano: oportunidades de innovación y desafíos éticos

Ribeiro MA

Cad. Ibero-amer. Dir. Sanit., Brasília, 2021; 10(3):<https://doi.org/10.17566/ciads.v10i3.775>**Resumen**

Objetivo: identificar los principales aspectos innovadores del Reglamento sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, en términos de oportunidades de investigación y desarrollo y reflexionar sobre los desafíos éticos de este nuevo marco legal.

Metodología: estudio documental, descriptivo, comparativo del Reglamento en relación con la Directiva 2001/20/CE, y lectura de bibliografía publicada en PubMed, utilizando términos de investigación combinados o simples como *clinical, trials, European, Regulation, Directive, opportunities, challenges y innovation*.

Resultados: los principales aspectos innovadores identificados fueron el Portal de presentación del expediente de ensayo clínico y evaluación conjunta entre los Estados miembros implicados en

un ensayo clínico; disponibilidad pública de información, resultados de pruebas y un resumen de resultados para laicos; se creó la figura del co-promotor, categorías de pruebas según el riesgo; se han establecido nuevos procedimientos para obtener el consentimiento informado y requisitos para una mayor protección de las personas más vulnerables; y definió el marco regulatorio para la realización de ensayos clínicos en una situación de emergencia. **Discusión:** se prevén procedimientos para contrarrestar la pérdida de competitividad en Europa, promoviendo la innovación, algunas de las cuales no están exentas de cuestionamientos éticos.

Conclusión: la simplificación, armonización y mayor transparencia en todo el proceso de envío y realización de ensayos clínicos tiene el potencial de promover la investigación, pero trae algunos aspectos inquietantes en términos de protección de los participantes en los ensayos clínicos.

Las agencias reguladoras de los países europeos no protegen los intereses de los pacientes: nuevo informe*(National medicines regulators across Europe fail to protect patient interests – new report)*

Till Buckner

Transparimed, 4 de julio de 2021<https://www.transparimed.org/single-post/national-medicines-regulators-across-europe-fail-to-protect-patient-interests-new-report>Traducido por Salud y Fármacos, y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas* 2021; 24(3)

Tags: ensayos clínicos, informes de resultados de ensayos clínicos, requisitos regulatorios, agencias regulatorias nacionales, ANSM, AIFA, CCMO, EMA, registro de ensayos clínicos

Las agencias reguladoras de los países europeos no están garantizando que los datos sobre los medicamentos que pueden salvar vidas se publiquen de forma rápida y sistemática, advierte un nuevo informe.

Entre los reguladores más importantes, CCMO (Países Bajos) tiene el peor desempeño: solo el 10% de los ensayos holandeses que se han hecho en un solo país y que se aprobaron antes de 2015 han publicado sus resultados en el registro. La agencia reguladora ANSM (Francia) y AIFA (Italia) también tienen un desempeño excepcionalmente débil, con una tasa de notificación de solo el 17%. Por el contrario, el regulador de Letonia cuenta con una tasa de notificación del 73% de tales ensayos.

protocolos se pusieron a disposición del público en el registro, en primer lugar por ANSM, el regulador francés.

Los reguladores nacionales son responsables de garantizar que las empresas farmacéuticas, las universidades y los hospitales que realizan ensayos clínicos en sus países hagan públicos los resultados de los ensayos en el registro europeo de ensayos durante los 12 meses posteriores a la finalización de un ensayo.

Sin embargo, muchos reguladores nacionales ni siquiera se están poniendo en contacto con los patrocinadores de los ensayos que infringen las reglas. Actualmente, en el registro faltan miles de resultados de ensayos, lo que enlentece los avances en medicina y deja vacíos en la base de evidencia médica, algo que daña a los pacientes, socava la salud pública y desperdicia fondos públicos de investigación.

Solo en Italia, se estima que hay 1.221 ensayos que solo se realizaron en ese país, que la AIFA aprobó antes de 2015, que carecen de resultados, infringiendo las normas europeas de transparencia. La inacción de los reguladores nacionales también ha provocado que falte un gran número de resultados en España (884), los Países Bajos (839), Francia (698) y Alemania (554).

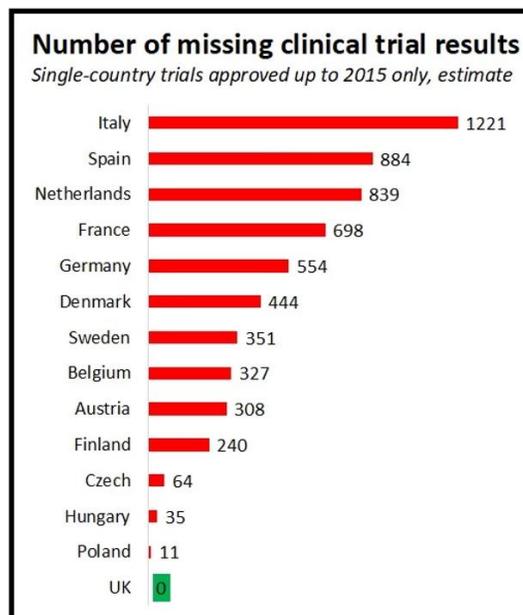
Weak performance of national medicines regulators in Europe

- Registered trials not made publicly visible
- Failures to ensure that sponsors follow reporting rules
- Gaps and inaccuracies in clinical trial data

Country	Registration (%)	Results rep. (%)	Results missing (#)	Data quality (%)
Austria	99	26	308	84
Belgium	97	25	327	48
Bulgaria	92	63	1	86
Croatia	100	50	1	92
Cyprus	0	N/A	N/A	N/A
Czech Republic	99	39	64	81
Denmark	98	21	444	81
Estonia	93	44	9	80
Finland	99	18	240	76
France	49	17	698	73
Germany	93	44	554	85
Greece	98	30	38	86
Hungary	98	49	35	86
Iceland	97	19	17	81
Ireland	94	25	61	75
Italy	86	17	1221	54
Latvia	99	73	0	74
Liechtenstein	N/A	N/A	N/A	N/A
Lithuania	98	48	8	86
Luxembourg	33	N/A	N/A	N/A
Malta	71	N/A	N/A	N/A
Netherlands	95	10	839	41
Norway	45	0	76	85
Poland	61	53	11	93
Portugal	98	38	13	88
Romania	17	68	0	82
Slovakia	97	58	4	79
Slovenia	96	33	12	78
Spain	96	19	884	53
Sweden	97	19	351	77
UK	96	64	0	97

Full report at www.TranspariMED.org

Además, muchos reguladores nacionales han dejado el registro plagado de datos inexactos y datos faltantes, lo que impide determinar de manera confiable qué tratamientos y vacunas se están testeando actualmente en los ensayos, y cuánto han avanzado los ensayos individuales. Un análisis de un subconjunto de ensayos muestra que solo el 49% de los



El informe solicita que los reguladores nacionales de toda Europa den tres pasos:

- Se pongan en contacto con todos los patrocinadores de los ensayos que ya se han concluido y que estén atrasados en la publicación de resultados
- Durante las inspecciones de farmacovigilancia, revisen si los patrocinadores cumplen con su compromiso de divulgar los resultados

- Actualicen sistemáticamente el estado de avance de todos los ensayos clínicos, para identificar los que se han concluido

Los reguladores nacionales podrían dar estos pasos de forma unilateral, sin esperar a tener los resultados de las discusiones en curso a nivel europeo sobre cómo mejorar los informes de ensayos clínicos en todo el continente.

El informe se basa en una preimpresión de Nicholas DeVito y Ben Goldacre de la Universidad de Oxford, además de un análisis de datos adicional que ha hecho DeVito. El informe lo han publicado conjuntamente cuatro grupos sin fines de lucro: Health Action International, Melanoma Patient Network Europe, Transparencia Internacional Francia y TranspariMED.

Puede descargar el informe completo en inglés en:

https://haiweb.org/wp-content/uploads/2021/07/TranspariMED-NCA-report_final_20210705.pdf

Nota de Salud y Fármacos: Falta por publicar los resultados de casi 6.000 estudios realizados en 14 países. La falta de información se concentra en unos pocos países, mientras que los problemas con la calidad de los datos están más generalizados. Los resultados se van publicando a medida que académicos y defensores de los pacientes presionan por la transparencia en los datos de los ensayos clínicos en EE UU y Europa. Los investigadores sostienen que, sin acceso a datos específicos, no se pueden replicar los resultados de los ensayos, lo que impide tener una mayor comprensión de cómo funcionan los medicamentos. Y argumentan que esto, a su vez, puede afectar negativamente las decisiones de tratamiento y los costos de la atención médica. Este ha sido un tema de particular controversia en EE UU. Un análisis reciente encontró que a ClinicalTrials.gov solo le informaron el 40% de los resultados de estudios dentro del plazo requerido de un año.

La ley europea podría lograr que se dieran a conocer más resultados de los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)

Tags: divulgación de resultados, registro de ensayos clínicos, regulación de ensayos clínicos, Europa, EMA, Reino Unido, Francia, Países Bajos

Según informa Casassus en Science [1], el 1 de julio de 2021, casi el 28% de los ensayos clínicos que según el registro europeo de ensayos clínicos ya se habían concluido, no habían dado a conocer sus resultados en el registro. Los hospitales públicos y las universidades eran los que menos resultados habían compartido. La regulación europea de 2001 dice que se deben incluir los resultados de los ensayos clínicos en el registro durante los 12 meses siguientes a su conclusión, pero hay desacuerdo en si se trata de una obligación legal o es simplemente una recomendación.

Informar los resultados, por decepcionantes que sean es importante para evitar hacer estudios innecesarios, desperdiciar recursos de investigación, y someter a los participantes en los ensayos clínicos a riesgos innecesarios. Casassus dice en su artículo que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tendrá disponible su nuevo registro (CTIs) en enero de 2022, y se otorgará más poder a los reguladores nacionales para que hagan cumplir las normas. La EMA también ha aumentado el número de avisos que envían a los investigadores para insistirles en que deben entregar los resultados de las investigaciones. Las empresas farmacéuticas son las que mejor cumplen con este requisito, quizás porque cuentan con más recursos.

Algunos investigadores no quieren dar a conocer los resultados negativos, creen que son dueños de los datos, o piensan que la publicación de los resultados en una revista cumple con el requisito de presentación de informes [1]. Por otra parte, las regulaciones nacionales no siempre están en consonancia con la regulación europea de 2001, y por ejemplo las normativas francesa y de los Países Bajos no exigen que se publiquen los

resultados en la base de datos de la Unión Europea. En los Países Bajos basta con que los datos se publiquen el registro nacional, y los reguladores consideran que no se debe sobrecargar a los investigadores pidiendo que incluyan los resultados en dos registros.

En 2018, investigadores del Reino Unido establecieron un trazador para identificar a los patrocinadores que no informan resultados (EU Trials Tracker) y desde entonces la notificación oportuna de los resultados ha aumentado del 50% al 72% de los ensayos concluidos. Se espera que esta iniciativa, los recordatorios que envía la EMA, el nuevo registro que se empezará a utilizar en 2022 (reemplazando a EUCTR) y el mayor poder de los reguladores locales, incentiven la presentación de informes de resultados [1]. Se calcula que la implantación del nuevo registro tardara unos tres años. En el nuevo formato (CTIS), los patrocinadores cargarán todos los datos de los ensayos, y los reguladores nacionales los revisarán antes de que la información se haga pública.

Cuando CTIS entre en funcionamiento, entrará en vigor el reglamento europeo de 2014, que facultará a los reguladores nacionales del Espacio Económico Europeo (los 27 estados miembros de la UE más Islandia, Liechtenstein y Noruega) para hacer cumplir la notificación de resultados. Corresponderá a los gobiernos decidir las medidas que los reguladores nacionales pueden adoptar para lograr que se informen los resultados y qué sanciones deben imponer a los morosos.

Referencia

1. Casassus B. European law could improve 'scandalous' lack of clinical trial data reporting. New database and stricter enforcement could help end lapses in reporting results. Science 14 de julio de 2021 <https://www.science.org/content/article/european-law-could-improve-scandalous-lack-clinical-trial-data-reporting>

Europa confirma la fecha para el nuevo reglamento de ensayos clínicos

Redacción Médica, 2 de agosto de 2021

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/europa-confirma-la-fecha-para-el-nuevo-reglamento-de-ensayos-clinicos-5210>

La Comisión Europea ha confirmado la fecha de entrada en vigor del Reglamento de Ensayos Clínicos. La entrada en funcionamiento del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés) será el 31 de enero de 2022.

Tal y como establece el Reglamento de Ensayos Clínicos, la aplicación de esta norma, y la puesta en marcha del Sistema de Información, se establecen seis meses después de la publicación de un aviso en el Diario Oficial de la Unión Europea.

El Reglamento de ensayos clínicos tiene como objetivo armonizar los procesos de presentación, evaluación y supervisión de los ensayos clínicos en toda la Unión Europea. El Sistema de Información de Ensayos Clínicos permitirá la racionalización de estos procesos, asegurando que la UE siga siendo una región atractiva para la investigación clínica.

El Sistema de Información de Ensayos Clínicos se convertirá en el punto de entrada único para la presentación, autorización y supervisión de solicitudes de ensayos clínicos en la UE y en los países del Espacio Económico Europeo (EEE), Islandia, Liechtenstein y Noruega.

Actualmente, los patrocinadores deben presentar las solicitudes de ensayos clínicos por separado a las autoridades nacionales competentes y los comités de ética de cada país para obtener la aprobación reglamentaria para realizar un ensayo clínico.

Solicitud de autorización en hasta 30 países

Una vez el Sistema de Información de Ensayos Clínicos comience a funcionar, los patrocinadores pueden solicitar la autorización de ensayos clínicos en hasta 30 países del Espacio Económico Europeo con una sola solicitud. Este Sistema, junto con otras herramientas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), respaldará la evaluación coordinada de los informes de seguridad en el contexto de ensayos clínicos y, por tanto, contribuirá a la comprensión de los beneficios y los riesgos de los medicamentos que están previstos para entrar o que ya están en el mercado de la Unión.

El sistema facilitará la contratación de participantes en los

ensayos al permitir que los patrocinadores e investigadores lo amplíen fácilmente a otros países del Espacio Económico Europeo y apoyará la colaboración transfronteriza para obtener mejores resultados e intercambio de conocimientos.

El sistema contendrá un sitio web público con información detallada y resultados de todos los ensayos clínicos realizados en la UE, mejorando así la transparencia y el acceso a la información para los pacientes, los trabajadores sanitarios y otras partes interesadas.

Período de transición de tres años

El Reglamento de ensayos clínicos prevé un período de transición de tres años. Los Estados miembros trabajarán en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos, inmediatamente después de que el sistema haya entrado en funcionamiento.

Durante un año, hasta el 31 de enero de 2023, los solicitantes aún pueden elegir si enviar su solicitud para iniciar un ensayo clínico de acuerdo con el sistema actual (Directiva de ensayos clínicos) o de acuerdo con el Reglamento de ensayos clínicos.

Desde el 31 de enero de 2023 en adelante, la presentación de acuerdo con el Reglamento de ensayos clínicos se vuelve obligatoria y, para el 31 de enero de 2025, todos los ensayos en curso aprobados según la Directiva de ensayos clínicos actual deberán pasar al nuevo Reglamento y al Sistema de Información de Ensayos Clínicos

Si bien la autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los estados miembros, la EMA mantendrá el sistema. La EMA ha creado un extenso programa de capacitación para ayudar a los patrocinadores de ensayos clínicos, las autoridades nacionales competentes y los comités de ética a prepararse en el uso de este nuevo Sistema de Información.

El catálogo de formación consta de varios módulos que cubren el ciclo de vida completo del envío, autorización y supervisión de ensayos clínicos. Los módulos están disponibles para su uso en la página web del programa de formación.

Guía pionera en Europa para impulsar los ensayos clínicos pediátricos

Diario Médico, 14 de octubre de 2021

<https://www.diariomedico.com/investigacion/guia-pionera-en-europa-para-impulsar-los-ensayos-clinicos-pediatricos.html>

La guía ha sido creada por Farmaindustria, el Hospital Sant Joan de Déu, la Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos y la Asociación Española de Pediatría.

La guía insta a centrar la investigación en las necesidades de los pacientes, facilitar la mejor experiencia posible y desarrollar proyectos de calidad y excelencia científicas.

Facilitar el proceso para la puesta en marcha y desarrollo de los ensayos clínicos pediátricos es uno de los objetivos

del Documento de recomendaciones para la articulación de la participación de pacientes pediátricos en el proceso de la I+D de medicamentos, presentado este jueves en el Hospital Sant Joan de Déu, de Barcelona. Fruto del trabajo conjunto de Farmaindustria, el citado hospital (con la participación del grupo Kids Barcelona y un grupo de padres), la Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (Reclip) y la Asociación Española de Pediatría (AEP), esta guía pionera en Europa nace con la intención de facilitar y promover que los pacientes involucrados, sus familias y las asociaciones que les reúnen tengan un papel

activo y decisivo en la investigación y desarrollo de los nuevos medicamentos destinados específicamente a ellos.

Las recomendaciones de esta guía, avalada por más de 60 organizaciones y que ha contado con la revisión y visto bueno de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps), pretenden abordar los desafíos que presenta este campo, en especial la necesidad de un “diseño adecuado de los protocolos” de los ensayos para pacientes pediátricos, mejorar el proceso de consentimiento del menor y los problemas de reclutamiento para los propios ensayos, y superar el manejo de “formulaciones no adecuadas” a la edad pediátrica, tal como ha explicado Begonya Nafría, coordinadora del Área de Participación de Pacientes en Investigación del Joan de Déu. “En la práctica, sus objetivos son centrar la investigación en las necesidades de los pacientes, facilitar la mejor experiencia posible y desarrollar proyectos de calidad y excelencia científica”.

Un antecedente de esta guía es el documento elaborado el año pasado por Farmaindustria con recomendaciones para la participación de pacientes y asociaciones en todo el proceso de investigación de medicamentos, a raíz del cual quedó patente “que la población pediátrica merecía una atención especial” para poder “participar más activamente en los ensayos clínicos y en todo el proceso de desarrollo de fármacos”, ha recordado Javier Urzay, subdirector general de Farmaindustria. En este sentido, Urzay ha apuntado que en los últimos cinco años se han desarrollado alrededor de 500 ensayos clínicos pediátricos en nuestro país, de los cuales un 87% son financiados por la industria.

Ocho pilares básicos

Para el portavoz de la patronal, existen tres conceptos clave en este proyecto (colaboración, excelencia y oportunidad), “que compartimos todos”, lo que demuestra que “todos juntos podemos abordar retos complejos”.

¿Y cómo se articula esta idea? Según Nafría, que ha catalogado la iniciativa de proyecto “vivo” y “de país”, a través de la definición de ocho pilares básicos, que llevan aparejadas recomendaciones, consejos y enlaces complementarios. En esencia, según ha desgarnado, se trata de identificar “necesidades

no cubiertas y definición de prioridades de investigación”, divulgar la I+D de medicamentos pediátricos al paciente y a la sociedad, elaborar materiales para información y formación sobre I+D de medicamentos, participar en la redacción de protocolos y consentimiento informado para menores, desarrollar la búsqueda y difusión de ensayos clínicos de interés por patología, la participación en la elaboración y redacción de resúmenes ejecutivos (lay summaries), la colaboración en el reclutamiento de pacientes para su participación en ensayos clínicos y promover la aportación de entidades de pacientes interesadas en participar en las actividades de I+D de la industria.

Implicaciones

En este contexto, Federico Martinón, jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Santiago y coordinador de Reclip, ha hecho hincapié en que el proyecto cuenta con el apoyo de todos los actores implicados y “solo nos falta el compromiso ejecutivo de las autoridades sanitarias y relacionadas con la investigación”. En su opinión, “entre todos tenemos que conseguir el compromiso de aquellos que tienen la capacidad para decidir que el niño sea prioritario en todas las líneas de investigación clínica en nuestro país y en las fuentes de financiación competitiva de proyectos de investigación”.

Martinón también ha señalado que el apoyo de la industria es “absolutamente imprescindible”. En la misma línea, Inmaculada Calvo, jefe de la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario y Politécnica La Fe (Valencia) y representante de la Asociación Española de Pediatría (AEP), ha destacado que “Farmaindustria está con el paciente, debe estar con nosotros y trabajar conjuntamente”. Asimismo, ha subrayado la necesidad de “concienciar a la población e instituciones que la investigación pediátrica en la excelencia es el futuro porque todos aprenderemos de ello”, sin olvidar la “motivación” de los pediatras y la potenciación de investigaciones propias.

Por último, Nora Navarro, paciente pediátrico y miembro del grupo Kids Barcelona, y Manuel Corchado, padre de paciente pediátrico y miembro de la Fundación Atrofia Muscular Espinal España (Fundame), han coincidido en la importancia de potenciar la participación e implicación efectiva de pacientes y familiares en el desarrollo de los proyectos que les afectan tan directamente.

EE UU. La FDA dice que hay que incluir a más pacientes con cáncer terminal en los ensayos

(Include more terminal cancer patients in trials, says FDA)

Mike Bassett

MedPage Today, 25 de junio de 2021

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/othercancers/93300>

Traducido por Salud y Fármacos, y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas* 2021; 24(3)

Tags: ensayos clínicos, desarrollo de productos oncológicos, criterios de selección, medicina basada en la evidencia, práctica clínica

Richard Pazdur, MD, director del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, dijo en un comunicado: “La FDA cree que, si a los pacientes con cánceres incurables se les proporciona la información necesaria para tomar una decisión informada, deberían ser elegibles para participar en ensayos clínicos de oncología. Si no existe una justificación científica para excluir a estos pacientes, los criterios de elegibilidad para los ensayos

clínicos deben ampliarse para incluirlos, con el consentimiento informado apropiado”.

Pazdur señaló que muchos ensayos clínicos han exigido que los participantes hayan recibido previamente múltiples terapias.

Este borrador de guía alienta a la industria de ensayos clínicos a incluir pacientes con cánceres incurables “independientemente de si han recibido las opciones alternativas de tratamiento existentes”, explicó.

"Al planificar ensayos clínicos oncológicos en un entorno no curativo, los patrocinadores deben considerar los criterios de elegibilidad para la terapia disponible. La FDA alienta a los patrocinadores a discutir su plan de desarrollo de medicamentos con la FDA en las primeras etapas de desarrollo, incluyendo su acercamiento a la terapia disponible cuando establecen los criterios de elegibilidad", señaló el borrador de la guía.

El borrador de la guía sugiere que se permita a los pacientes participar en ensayos con medicamentos en investigación, incluyendo medicamentos que se testan por primera vez en humanos, independientemente de si han recibido la terapia disponible en un entorno no curativo, con un consentimiento informado apropiado que indique claramente "que otras opciones de tratamiento se sabe que confieren un beneficio clínico, y debe incluir una discusión sobre los posibles beneficios, riesgos e incertidumbres asociados con el medicamento".

La FDA también recomendó que los pacientes que han recibido las terapias disponibles sean evaluados en cohortes separadas de aquellos que no lo han hecho, "particularmente si la interpretación de los resultados de eficacia requiere una población homogénea de pacientes". Los patrocinadores también pueden realizar análisis de eficacia utilizando análisis de subgrupos pre-especificados "definidos por la recepción previa de las terapias disponibles".

Este borrador de guía es parte de una iniciativa más amplia de la FDA que busca fomentar la ampliación racional de los criterios de elegibilidad para los participantes en ensayos oncológicos. Durante los últimos 2 años, la agencia se ha esforzado por incluir a los adultos mayores, así como a los adolescentes, en los ensayos oncológicos y ha alentado a los patrocinadores de los ensayos clínicos a mejorar la diversidad de las poblaciones que participan en los ensayos.

EE UU. Recopilación de resultados notificados por los pacientes durante los ensayos clínicos oncológicos

(Collecting patient-reported outcomes in cancer clinical trials)

Bridget M. Kuehn

JAMA. 2021;326(5):379. doi:10.1001/jama.2021.12277, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782660>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)*

Tags: percepción de los pacientes, participantes en ensayos clínicos, FDA, resultados informados por pacientes, cáncer

Para ayudar a los pacientes con cáncer a entender mejor cómo el tratamiento puede afectar su calidad de vida, la FDA ha publicado una guía preliminar para recopilar los resultados informados por los pacientes que participan en ensayos clínicos oncológicos.

"A los pacientes les gustaría entender mejor los síntomas que pueden experimentar, y cómo una terapia contra el cáncer puede afectar su calidad de vida", dijo en un comunicado Richard Pazdur, MD, director del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA. "Una forma de lograrlo es preguntando a los participantes en ensayos clínicos sobre la gravedad de sus síntomas y su capacidad para funcionar, y para ello hay que utilizar indicadores, rigurosamente establecidos, que los pacientes puedan informar".

Según Pazdur, recopilar resultados informados por los pacientes, que sean consistentes y de calidad suficiente ha sido un desafío. Esta guía se elaboró para mejorar estos informes, y aconseja a los patrocinadores de ensayos clínicos que recopilen datos de pacientes en cinco áreas principales: síntomas relacionados con la enfermedad, eventos adversos sintomáticos, efectos

secundarios generales, función física y efectos del tratamiento sobre la capacidad para trabajar o realizar otras actividades rutinarias.

Los patrocinadores deben utilizar instrumentos apropiados y validados para evaluar los resultados en las áreas más importantes. Un ejemplo es el cuestionario de evaluación de síntomas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire) que se utiliza como una escala de los síntomas de enfermedad. Otra consideración importante es el momento en que se recopila la información de los pacientes durante un ensayo, porque la quimioterapia citotóxica puede causar efectos adversos más intensos al principio del ciclo que más adelante.

La recopilación de datos hacerse tanto para el grupo que está recibiendo el tratamiento como para el grupo control. La FDA determinará qué resultados informados por los pacientes se incluirán en la etiqueta/ficha técnica del producto.

El borrador de la guía que ha elaborado la FDA se encuentra disponible en este enlace <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-brief-fda-provides-guidance-measuring-patient-reported-outcomes-cancer-clinical-trials>

Reino Unido. MHRA anuncia un proceso agilizado de revisión de ensayos clínicos

(MHRA announces streamlined clinical trial review process)

Kari Oakes Regulatory Affairs Professionals Society, 16 de julio 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/7/mhra-announces-streamlined-clinical-trial-review-p>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)*

Tags: revisión integrada de ensayos clínicos, CTIMP, Reino Unido, autorización de proyectos, investigación clínica, investigación en salud

A raíz de los cambios sistémicos por la salida del Reino Unido de la UE, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) de ese país planea agilizar la revisión de los ensayos clínicos con medicamentos.

A partir de enero de 2022, los ensayos clínicos de productos medicinales en investigación (CTIMP) serán revisados conjuntamente por la MHRA y los Servicios de Ética en Investigación del Reino Unido, con la colaboración de la Autoridad de Investigación en Salud (HRA) del Reino Unido. El proceso pretende "facilitar el inicio rápido" de los ensayos clínicos, para que los pacientes puedan recibir más tempranamente los beneficios de las terapias innovadoras.

Este proceso simplificado hará que los solicitantes de los permisos para iniciar la investigación solo tengan que entregar una solicitud, que se presentará ante el comité de ética de investigación, y será analizada para determinar si se emite la autorización de proceder con el ensayo clínico. La aprobación ética y la autorización del ensayo clínico se emitirán en una sola notificación. Los patrocinadores que han utilizado esta revisión unificada informan que se ha reducido el tiempo transcurrido en iniciar el ensayo en hasta un 30%, informó el 15 de julio la MHRA en un comunicado de prensa que anunciaba el proceso abreviado al que se someterán las solicitudes.

"Este trabajo es parte de la transformación del Sistema Integrado de Solicitud de Investigación (Integrated Research Application System o IRAS). Estamos colaborando con la autoridad de investigación en salud (HRA), las administraciones descentralizadas, el Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) y otras partes interesadas en la investigación para establecer un centro de excelencia para la investigación en salud y atención social en el Reino Unido", escribió MHRA en su anuncio. Los objetivos del proceso general incluyen "el acceso fluido e intuitivo a la aprobación de la investigación, la gestión del estudio, guía a las mejores prácticas y la información para no expertos de los resultados de la investigación".

Los patrocinadores ya pueden empezar a utilizar este proceso combinado de revisión, y la MHRA alienta a los solicitantes a comenzar a utilizar la nueva vía antes de enero de 2022, cuando será el único proceso disponible para el inicio de ensayos clínicos en el Reino Unido.

Además de reducir el papeleo y los procesos de notificación para iniciar los ensayos clínicos, también se podrá utilizar el proceso combinado de revisión cuando se soliciten cambios o se requiera una aclaración. A través de una "solicitud única unificada", los patrocinadores recibirán una respuesta tanto de la MHRA como del comité de ética en investigación. De igual manera, cualquier "enmienda sustancial subsiguiente" también pasará por el proceso simplificado de solicitud y revisión.

La página de inicio de la MHRA [1] para las revisiones combinadas del CTIMP describe los pasos que deben seguir los patrocinadores y las organizaciones de investigación por contrato, incluyendo las instrucciones detalladas sobre cómo usar el IRAS para la revisión combinada y proporciona los enlaces que hay que usar al registrarse para obtener una nueva cuenta y enviar correos electrónicos para obtener ayuda.

Según el anuncio de la MHRA, el proceso de revisión combinado encaja en el plan de implementación más amplio que tiene el Reino Unido para la investigación clínica que se haga en el país después del Brexit [2]. El comunicado de MHRA también cita la importancia de lo aprendido en términos de agilidad y colaboración durante la emergencia de salud pública mundial por la pandemia covid-19. "Cuando miramos hacia el futuro, tenemos la oportunidad de aprovechar lo que hemos aprendido y logrado, y hacer realidad una visión audaz y ambiciosa de la investigación clínica", escribió el regulador.

Referencia

1. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/clinical-trials-investigational-medical-products-ctimps/combined-ways-working-pilot/>
2. UK Government. The Future of UK Clinical Research Delivery: 2021 to 2022 implementation plan <https://www.gov.uk/government/publications/the-future-of-uk-clinical-research-delivery-2021-to-2022-implementation-plan>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Los hispanos necesitados recurren a ensayos clínicos pagados (*Latinos in need turn to paid clinical trials*)

Jorge Carrasco, The Center for Health Journalism

The Chicago Reporter, August 11, 2021

<https://www.chicagoreporter.com/latinos-in-need-turn-to-paid-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)*

Tags: población vulnerable, ensayos clínicos Fase I, integridad de la ciencia, reclutadores de pacientes, pagos por participar

Tenía que pagar el alquiler de una habitación modesta en un parque de caravanas.

Roberto, de 43 años, acababa de emigrar a Miami desde Cuba y no tenía quién le ayudara. Una amiga inmigrante le recomendó que participara en un ensayo clínico pagado y mencionó que ella había estado ganando miles de dólares participando constantemente en ensayos. Los ensayos se habían convertido en un "trabajo" bien remunerado, dijo. Roberto dijo que vio "una luz". Esto sucedió en 2013.

Después de una estadía de 10 días en una pequeña clínica con fines de lucro en el sur de Florida, donde a este grupo, compuesto únicamente por inmigrantes, se les dio una pastilla, todavía no sabe de qué tipo, le pagaron US\$2.800. Pudo regresar a su casa, ponerse al día con el alquiler, comprar comida y ahorrar algo de dinero para cuando tuviera problemas económicos.

"Me sentí aliviado. No porque el estudio hubiera terminado, sino porque tenía dinero", dijo Roberto.

Durante los siguientes cinco años participó en tantos ensayos que sus antebrazos están llenos de cicatrices indelebles por la gran cantidad de agujas que le habían puesto. Arizona, Texas, Illinois, Wisconsin. Roberto viajó de costa a costa para participar en al

menos siete ensayos pagados al año. Durante el 2014 y la mitad de 2015, esos ensayos fueron su única fuente de ingresos: su "trabajo de tiempo completo".

Si bien la investigación muestra que muchos latinos se muestran reacios a participar en ensayos clínicos diseñados para encontrar tratamientos para enfermedades mortales, algunos no lo están, y al hacerlo, se mantienen a sí mismos. Sin poder pagar los gastos básicos y habiendo recibido poca o ninguna educación en EE UU que les ayude a conseguir trabajos bien remunerados, algunos se han convertido en pacientes profesionales.

Algunos de los sujetos participan en ensayos que se realizan en centros médicos de gran prestigio, que tienen comités de ética bien constituidos para asegurar que no se explota a los sujetos. Sin embargo, otros participan en ensayos realizados en consultorios médicos más pequeños, con fines de lucro y en constante expansión, que pueden no cumplir con los mismos estándares éticos.

"Hoy en día, la investigación con medicamentos es una empresa casi completamente comercial" que no está "regulada o monitoreada adecuadamente", lo que la convierte en "muy vulnerables para el abuso", dijo Carl Elliott, médico y profesor del Centro de Bioética de la Universidad de Minnesota, hace unos años en una conferencia.

Entre un segmento de la población hispana, la declaración del Dr. Elliott parece ajustarse a la realidad. Algunos sujetos que participaban en el ensayo afirmaron haber estado meses sin apartamento, por la frecuencia con la que permanecen en los consultorios médicos, la duración de esas estadías y el haber podido regresar a esas mismas clínicas o a otras diferentes después de breves períodos de desintoxicación.

Mi investigación para la Beca Nacional 2021 tiene como objetivo descubrir los problemas de política que afectan a un campo que es crucial para el progreso de la ciencia, pero que puede tornarse mortal para los menos informados y los más vulnerables.

¿Todos los sujetos dan su consentimiento informado y son plenamente conscientes de sus implicaciones, dadas las barreras lingüísticas y culturales? ¿Debería la industria permitir que los sujetos participen en ensayos con tanta frecuencia que los ensayos se conviertan en sus "trabajos"? ¿Cuál es el límite, teniendo en cuenta que los inmigrantes que atraviesan

desventajas económicas y culturales han demostrado estar dispuestos a arriesgar su bienestar por una ganancia atractiva?

"Incluso cuando tuve tres trabajos, nunca vi US\$1.500 juntos", dijo Dianelys, una inmigrante cubana que trabajó durante cinco años como enfermera en la misma clínica donde Roberto se inscribió en los ensayos. Ella misma fue sujeto antes de conseguir un trabajo. Mientras trabajaba en la clínica se enorgullecía de alentar a otros compañeros inmigrantes a inscribirse en los ensayos, y dijo que "muchos de ellos están agradecidos" porque pudieron pagar una vivienda y un automóvil mientras esperaban un permiso de trabajo o un trabajo mejor pagado.

Según datos del gobierno, la tasa de pobreza entre los hispanos ha disminuido levemente en los últimos años, hay una minoría que sigue siendo desproporcionadamente pobre en comparación con los blancos no hispanos. Los hispanos comprenden el 18,5% de la población total, según los datos del censo de 2020, pero más del 28% de la población que vive en la pobreza.

Al igual que Dianelys, otros trabajadores de la clínica también participaron con frecuencia en el reclutamiento informal, un patrón que los bioeticistas etiquetan como "poco ético" y contribuye a comportamientos depredadores. Pero ella considera que es una buena acción, conociendo la situación de los inmigrantes. Dijo que deseaba que alguien hubiera hecho lo mismo por ella, y afirmó que durante la media década que trabajó en la clínica, algunos inmigrantes fueron tan consistentes en su participación en los estudios que "se sentían parte de la casa".

Una parte esencial de mi proyecto será narrar las historias humanas detrás de esta compleja red de políticas y problemas. Muchos de estos inmigrantes que se sienten desconectados en su país de acogida han encontrado en estos ensayos no solo una forma de mantenerse a sí mismos y a sus seres queridos, sino también un sentido de familia, cultura y lucha compartida dentro de la comunidad.

La investigación se basará en viajes a clínicas, análisis de documentos, entrevistas en profundidad con bioeticistas, expertos médicos, legisladores, personal de clínicas, defensores de migrantes y, para poner caras humanas al tema, con los sujetos que han vivido sus últimos meses o años ganándose la vida participando en los ensayos clínicos y con los familiares que los rodean.

Un filántropo financia un ensayo clínico y expertos cuestionan sus intenciones

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)

Tags: Boodman, Gillis, reclutamiento de pacientes, beneficio privado, EpicGenetics, fibromialgia, vacuna tuberculosis

A continuación, resumimos el artículo de Boodman [1] sobre un empresario, Gillis, que financió un ensayo clínico en pacientes con fibromialgia, y ofreció a los posibles candidatos una prueba que realizaba su empresa, EpicGenetics, como estrategia para ser incluidos en el ensayo.

En 2017, Gillis se acercó a una investigadora de un prestigioso hospital, el Hospital General de Massachusetts, para proponerle pagar un estudio para determinar si una vieja vacuna contra la tuberculosis podía utilizarse para tratar la fibromialgia. La investigadora aceptó y empezó a recibir dinero, pero en el 2018, cuando el proyecto obtuvo la aprobación regulatoria, Gillis dejó de hacer los pagos. En 2021, la investigadora se enteró de que, desde hacía varios años, Gillis había estado promocionando su test de fibromialgia como puerta de entrada para que ser inscritos en el estudio.

Gillis dijo que había parado el financiamiento del ensayo porque no estaba de acuerdo con su diseño, y por la pandemia de covid 19, pero la investigadora y los pacientes se sienten engañados.

A continuación, Boodman se pregunta si hay que poner condiciones a los que financian la investigación y entrevista a varios éticistas. Para Ana Iltis, el problema es que con frecuencia se promociona a los ensayos clínicos como una forma de acceder al tratamiento, cuando su objetivo es producir conocimiento generalizable, y afirma que el engaño terapéutico existe independientemente de la fuente de financiamiento. Dice que hay una relación simbiótica entre los centros de investigación, los investigadores y los patrocinadores. Los patrocinadores obtienen el prestigio de estar asociados con instituciones médicas reconocidas, que despiertan mucha confianza y respeto, y que tienen fácil acceso a los pacientes. Y las instituciones pueden presentarse a sí mismas como el lugar ideal, ¿verdad? "Si estas enfermo, nosotros tenemos la respuesta". El problema es que el beneficio de la investigación clínica es social, no necesariamente individual. A menudo, el paciente no se beneficia por participar en el ensayo. No todos los ensayos son exitosos, y es posible que el paciente haya recibido un placebo, un tratamiento que resultará ineficaz o un tratamiento eficaz a una dosis ineficaz, y podría haber sufrido algún tipo de efecto secundario.

Jonathan Kimmelman dice que la ciencia es un bien público, y es un recurso relativamente escaso: no todo el mundo tiene la experiencia para realizar un ensayo clínico. Según él, no se trata de limitar la libertad de los científicos para investigar las ideas que los intrigan. Sino de asegurar que unos pocos privilegiados

no desvíen la agenda de investigación de proyectos que tienen una justificación científica.

Cuando se establecen este tipo de contratos es importante aclarar quién controla los datos, porque con frecuencia los patrocinadores limitan la información que pueden publicar los investigadores. Por ejemplo, en 1990, un farmacéutico de la Universidad de California en San Francisco descubrió que las versiones genéricas de un medicamento para un trastorno tiroideo eran tan buenas como el medicamento de marca llamado Synthroid, y podían reducir los costos de la atención médica en EE UU en US\$356 millones anuales. Pero la investigación fue respaldada por el fabricante de Synthroid, y durante siete años, la compañía invocó parte del contrato de financiación para evitar que se publicaran los resultados.

Otro tema a tener en cuenta es quién y cómo se decide cuando se interrumpe el ensayo. Para Lundh, una de las estipulaciones más importantes al redactar un contrato de financiación es asegurarse de que el financiador del estudio no puede rescindir el proyecto si los resultados parecen comercialmente inconvenientes. Después de todo, los datos que muestran que un medicamento no funciona, por ejemplo, también pueden ser clínicamente importantes.

Referencia

1. Boodman E. Philanthropist-funded study at a prestigious hospital raises thorny questions about clinical research, Statnews Oct. 20, 2021 <https://www.statnews.com/2021/10/20/philanthropist-funded-study-at-prestigious-hospital-raises-thorny-questions/>

Valores y creencias tradicionales sudafricanas relacionadas con el consentimiento informado y las limitaciones al principio de respeto por la autonomía en las comunidades africanas: un estudio cualitativo transcultural

(South African traditional values and beliefs regarding informed consent and limitations of the principle of respect for autonomy in African communities: a cross-cultural qualitative study)

Akpa-Inyang F, Chima SC *BMC Med Ethics* (2021) 22:111

<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00678-4>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: consentimiento de la comunidad, autonomía, valor social, comunalismo, consentimiento informado

Resumen

Antecedentes: El concepto de la autonomía libertaria basada en los derechos de Europa occidental, que aboga por el respeto a los derechos individuales, puede entrar en conflicto con las normas y valores culturales africanos. La ética comunitaria africana se centra en los intereses del todo el colectivo o de la comunidad, en lugar de en el individualismo puro. Por tanto, los procesos colectivos de toma de decisiones tienen prioridad sobre la autonomía o el consentimiento individual. Este aparente conflicto puede afectar la forma como se administra el consentimiento informado durante la investigación biomédica en comunidades africanas, y puede obstaculizar el uso del principialismo ético en la bioética africana. Este estudio exploró las perspectivas de los investigadores biomédicos africanos con respecto al consentimiento informado, y las posibles limitaciones del respeto a la autonomía en las comunidades africanas.

Métodos: Realizamos un estudio cualitativo basado en entrevistas en profundidad a 12 investigadores biomédicos, cinco

mujeres y siete hombres, de 34 a 74 años, que trabajaban en una universidad africana. Las entrevistas duraron entre 35 y 40 minutos cada una. Fueron entrevistas semiestructuradas abiertas, permitiendo que los participantes ofrecieran información sobre sus percepciones y sentimientos con respecto al respeto por la autonomía y el consentimiento informado, tal como se practica en África. Los datos empíricos de las entrevistas se registraron, transcribieron y analizaron haciendo un análisis de contenido por temas; también se hizo una revisión de la literatura científica sobre la ética comunitaria africana, y se hicieron evaluaciones y se extrajeron inferencias consistentes con el enfoque de la bioética empírica.

Resultados: En base a estas entrevistas y el análisis de la literatura relevante, encontramos que el consentimiento informado es difícil de aplicar en el contexto africano porque se deriva de una concepción occidental de la autonomía libertaria basada en derechos. La mayoría de los encuestados señalaron que era un desafío implementar el consentimiento informado en el entorno africano. Además, el comunalismo, las creencias tradicionales, la espiritualidad y la autonomía relacional predominan en la mayoría de las comunidades africanas, como lo

ejemplifican las filosofías morales africanas de Ubuntu / Botho y Ukama, que enfatizan el comunitarismo sobre los derechos individuales. También encontramos que el idioma, la educación,

la pobreza y las creencias culturales son barreras para obtener adecuadamente el consentimiento informado en las comunidades africanas.

Consentimiento para participar en la investigación: comprensión y motivación entre los alumnos alemanes

(Consent to research participation: understanding and motivation among German pupils)

Reetz J, Richte G, Borzikowsky C, Glinicke C, et al.

BMC Med Ethics 2021; 22:93

<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00661-z>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: ensayos clínicos pediátricos, asentimiento, comités de ética de investigación, AKEK, Consentimiento pediátrico, Investigación médica, Consentimiento informado, Comprensión, Protección de datos, engaño terapéutico

Resumen

Antecedentes: El Reglamento pediátrico de la UE de 2006 tiene como objetivo apoyar la autorización de medicamentos para niños, aumentando así la investigación pediátrica. Desde el punto de vista ético, es importante establecer simultáneamente procedimientos que protejan los derechos del niño.

Método: Este estudio tiene como objetivos: (a) evaluar si un formulario de consentimiento modelo diseñado por el Grupo de Trabajo Permanente de los Comités de Ética de Investigación Alemanes (AKEK) informa adecuadamente a los adolescentes sobre su participación en la investigación, y (b) investigar los fenómenos asociados, como el engaño terapéutico y los motivos para participar en la investigación. En marzo de 2016 se aplicó un cuestionario a 279 alumnos (edad media 13,1 años) en una escuela secundaria del norte de Alemania.

Resultados: La mayoría de los participantes mostró una buena comprensión general de los conceptos fundamentales de la ética

de la investigación a partir de lo que habían entendido en el formulario de consentimiento de AKEK. Sin embargo, nuestros datos también sugieren que podrían ser susceptibles al engaño terapéutico. Se encontró que lo que más los motivaba a participar eran las preocupaciones por su propia salud y algunas consideraciones a favor de la sociedad, mientras que anticipar el dolor disminuía su probabilidad de participación. Los consejos de otras personas de confianza también son una influencia decisiva importante. Además, se descubrió que la seguridad de los datos es un aspecto relevante en el proceso de toma de decisiones de los adolescentes.

Conclusión: Teniendo en cuenta la buena comprensión general de los adolescentes, inferimos que la falta de conocimiento sobre la investigación médica en general es una fuente de malentendidos terapéuticos. Para mejorar aún más la calidad del consentimiento, proponemos un enfoque en varias etapas mediante el cual se complete la educación general en investigación antes de que una persona se convierta en paciente o posible participante. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio alemán que utiliza un cuestionario para abordar cuestiones de consentimiento informado en una gran muestra con menores de edad.

La matriz CORBEL para el consentimiento informado en estudios clínicos: un acercamiento multidisciplinario de la Research Infrastructures Building Enduring Life-science Services

(The CORBEL matrix on informed consent in clinical studies: a multidisciplinary approach of Research Infrastructures Building Enduring Life-science Services)

Colombo C, Mayrhofer MTh, Kubiak C, et al.

BMC Med Ethics (2021) 22:95

<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00639-x>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: CORBEL, mejorar el consentimiento informado, matriz de consentimiento informado, ensayos clínicos

Resumen

Antecedentes: Hay muchas formas o formularios de consentimiento informado para la investigación clínica, y difieren a nivel internacional, nacional y local. Según la literatura publicada, a menudo son poco claros y los participantes tienen dificultades para entenderlos. Como parte del proyecto H2020 CORBEL —*Coordinated Research Infrastructures Building Enduring Life-science Services* (Infraestructuras de Investigación Coordinada que Construyen Servicios Duraderos para las Ciencias de la Vida) — un grupo compuesto por investigadores clínicos, investigadores en temas éticos, sociales y legales, expertos en planificación y gestión de estudios clínicos, médicos, expertos en participación ciudadana y participación pública

elaboraron un conjunto mínimo de requisitos para el consentimiento informado en los estudios clínicos.

Métodos: La plantilla se basó en una revisión de la literatura que incluía revisiones sistemáticas y guías, utilizando como herramientas de búsqueda a PubMed, Embase, Cochrane Library, NICE, SIGN, GIN y Clearinghouse, y también se compararon las plantillas recopiladas haciendo una búsqueda exhaustiva en los sitios web de los institutos de investigación, agencias nacionales e internacionales e iniciativas internacionales. Discutimos detalladamente las versiones preliminares y luego nos referimos a ella como la “matriz”, para subrayar su carácter modular e indicar que permite la adaptación al contexto en el cual se va a utilizar. Representantes de dos grupos internacionales de pacientes revisaron la matriz.

Resultados: La matriz abarca el proceso para asegurar que se proporciona la información, el contexto y el entorno adecuados para que el participante pueda dar un consentimiento verdaderamente informado. Aborda los temas clave y propone una redacción sobre cómo aclarar el significado de placebo y estudios de no inferioridad, la importancia de compartir los datos de cada uno de los participantes y la imposibilidad de saber de antemano cómo se podrían usar los datos en futuros estudios. Finalmente, presenta sugerencias generales sobre redacción, formato y extensión de la hoja de información.

Conclusiones: La matriz subraya la importancia de mejorar el proceso de comunicación, sus condiciones adecuadas (espacio, tiempo, escenario) y aborda la falta de conocimiento que tienen los participantes sobre cómo se realiza la investigación clínica.

Se puede aplicar fácilmente a un entorno específico y podría ser una herramienta útil para identificar el formato de consentimiento informado apropiado para cualquier estudio. El objetivo principal de la matriz es apoyar los estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos, pero incluye varias sugerencias que también se aplican a la investigación no intervencionista.

Consentimiento informado electrónico, personalizado y a largo plazo en la investigación clínica: opiniones de las partes interesadas (*Personalized and long-term electronic informed consent in clinical research: stakeholder views*)

De Sutter E, Borry P, Geerts D et al.

BMC Med Ethics 2021; 22 (108).

<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00675-7>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: consentimiento electrónico, ensayos clínicos descentralizados, consentimiento remoto, Cie, comprensión del consentimiento, interacción con investigadores

Resumen

Antecedentes. Durante la última década, la forma cómo se realiza la investigación clínica ha evolucionado mucho. Con los avances tecnológicos, ha surgido la idea de utilizar el consentimiento informado electrónico (Cie). Sin embargo, hay una serie de desafíos que obstaculizan el despliegue exitoso y generalizado del Cie en la investigación clínica. Nuestro objetivo fue recabar las opiniones de varias partes interesadas sobre las posibles ventajas y desafíos del Cie.

Métodos. Se realizaron entrevistas semiestructuradas a 39 participantes que representaban cinco grupos de interés diferentes y residían en 11 países europeos. Los grupos de interés incluyeron a médicos, representantes de organizaciones de pacientes, representantes de los reguladores, miembros del comité de ética y representantes de la industria farmacéutica, y todos estaban involucrados en la investigación clínica. Las entrevistas se analizaron utilizando un marco conceptual.

Resultados. Los entrevistados identificaron como una característica importante del Cie su enfoque personalizado, porque consideraron que puede contribuir a empoderar a los participantes. Sin embargo, identificaron varios desafíos éticos y

prácticos, como garantizar que no se sobrecargue de información a los participantes en la investigación y que se ofrezcan las mismas opciones a los participantes en la investigación que prefieran un consentimiento informado en papel en lugar de un Cie. Según los entrevistados, el Cie podría ayudar a establecer interacciones eficientes a largo plazo entre los participantes en la investigación y el equipo de investigación, y ayudaría a mantener informados a los participantes durante y después del estudio. Los entrevistados enfatizaron que la interacción personal con el equipo de investigación es de suma importancia y no puede ser reemplazada por una plataforma electrónica. Además, los entrevistados de todos los grupos de interés apoyaron la idea de contar con un acercamiento armonizado para el Cie en todos los Estados miembros europeos.

Conclusiones. Los entrevistados identificaron una serie de desafíos de diseño e implementación que deben superarse para fomentar la innovación al informar a los participantes en investigación y obtener su consentimiento por vía electrónica. Se consideró importante que la implementación del Cie se realizara durante un encuentro cara a cara entre los participantes y el equipo de investigación. Además, los entrevistados esperan que Cie ofrezca la oportunidad de que el proceso sea personalizado y se fortalezca la comunicación continua a lo largo del tiempo. Si se implementa con éxito, Cie puede facilitar la participación activa de los sujetos en la investigación clínica.

Experiencias de los pacientes después de retirarse de los ensayos clínicos oncológicos (Experiences of patients after withdrawal from cancer clinical trials)

Ulrich CM, Knafl K, Foxwellet AM, et al.

JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2120052. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20052

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2782845>Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: cuidados post-ensayo, pauta de tratamiento, esperanza, abandono, cáncer, perspectiva del paciente

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuáles son las experiencias de los pacientes que participaron en un ensayo clínico oncológico y lo abandonaron?

Hallazgos: En este estudio cualitativo en el que se entrevistó a 20 pacientes con cáncer para conocer sus experiencias cuando se retiraron o fueron retirados de los ensayos clínicos, surgieron cinco temas: entendimiento del pronóstico al concluir el ensayo, discusiones sobre los objetivos de la atención en salud, capacidad emocional para enfrentar la situación, carga de efectos adversos, y confianza y apoyo de los profesionales.

Significado. La salida del ensayo clínico es un momento crítico para establecer un diálogo entre los investigadores y los pacientes y sus familias sobre las necesidades de atención post-ensayo. Los pacientes y sus familias han invertido su tiempo y esperanzas en el ensayo. Hay que hacer investigación para conocer cómo se hacen estas transiciones de forma responsable y se garantiza el tratamiento ético de los pacientes participantes.

Resumen

Importancia Los ensayos clínicos oncológicos (ECC) ofrecen a los pacientes la oportunidad de recibir medicamentos, pruebas y / o procedimientos experimentales que pueden lograr su remisión. Para algunos, la única opción aparentemente disponible puede ser el ECC. Se sabe poco sobre las experiencias de los pacientes-participantes que se retiran o son retirados de los ECCs.

Objetivo: Analizar las experiencias de los pacientes-participantes durante su proceso de retiro de los ECCs .

Diseño, escenario y participantes: Este estudio cualitativo y descriptivo utilizó una entrevista semiestructurada diseñada específicamente para este proyecto, que incluyó preguntas abiertas y exploratorias. El estudio se llevó a cabo en un centro oncológico que el Instituto Nacional del Cáncer ha designado como integral, que está afiliado a la Universidad de Pensilvania. La muestra de 20 entrevistados se determinó al haberse saturado los temas y las percepciones (es decir, las nuevas entrevistas ya no identificaban temas nuevos ni aportaban nuevas ideas sobre los temas que se habían identificado). Las entrevistas se transcribieron textualmente y para el análisis se utilizó un programa informático para hacer análisis cualitativos. El programa informático ayudó a codificar los datos, y se fueron refinando las categorías que describían los temas generales. La muestra se seleccionó utilizando criterios que ayudaran a incluir a un subconjunto de pacientes adultos con cáncer, que habían participado en ECC y que al dejar estos ECCs aceptaron participar en una entrevista sobre la experiencia de su salida. Se contactó con cada uno de ellos por teléfono, entre septiembre de

2015 y junio de 2019, hasta completar la muestra. El análisis de datos se finalizó en octubre de 2020.

Principales indicadores de resultados y medidas: Temas que caracterizan las percepciones de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre sus experiencias de salida.

Resultados: La edad media (DE) de los encuestados fue 64,42 (8,49) años; 12 eran hombres. La mayoría de los encuestados, 18 eran blancos y con educación universitaria (11 encuestados). Los datos sobre el estadio del cáncer estuvieron disponibles para 17 participantes, 11 de los cuales cuando se inscribieron en el EC estaban en estadio IV. Trece encuestados dijeron que su salida fue resultado de la progresión de la enfermedad y 5 se retiraron por los efectos adversos. Otras razones para retirarse o ser retirados incluyeron una enfermedad aguda e incertidumbre de los participantes sobre la razón para seguir. El análisis de los datos de la entrevista arrojó 5 temas: conocimiento del pronóstico posterior al ensayo, discusiones sobre los objetivos de la atención, capacidad emocional para enfrentar la situación, carga de efectos adversos y confianza y apoyo profesional. Los subtemas incluyeron arrepentimiento o una visión en retrospectiva, urgencia de comenzar el próximo tratamiento, y sopesar los beneficios y las cargas del tratamiento. Las pocas discusiones sobre las necesidades inmediatas de los pacientes-participantes sobre su atención post-ensayo dejaron a muchos con la sensación de que no había un camino claro a seguir.

Conclusiones y relevancia Los pacientes-participantes que hicieron la transición y se salieron de un ECC describieron síntomas y emociones intensas, eran conscientes de que su esperanza de vida era corta y las opciones parecían limitadas. Durante el ECC hay que conversar con los pacientes sobre cómo se atenderán sus necesidades después del ensayo, para ayudarlos pacientes-participantes a manejarse lo mejor posible. La investigación debe centrarse en los componentes que se deben incluir para que la transición de salida del ECC sea ética y responsable, incluyendo el tipo y el momento en que se debe abordar el tema y quién debe comenzar estas discusiones con los pacientes-participantes y sus familias.

Nota de Salud y Fármacos. En general hay poca comunicación entre el equipo de investigación y los pacientes que dejan de participar en un ECC, lo que incrementa la percepción del paciente de que su esperanza de vida es corta y las opciones terapéuticas limitadas, y disminuye la calidad de su tratamiento post-ensayo. El artículo también menciona que algunos de los participantes que se retiraron del estudio, además de considerar que los eventos adversos deterioraban demasiado su calidad de vida, también experimentaron barreras geográficas y económicas para seguir en el ECC. Entre las cosas que pueden ayudar a los ex-participantes se menciona la referencia a cuidados paliativos y a trabajadoras sociales.

Percepciones del acceso post ensayo entre los participantes en el estudio y las partes interesadas, mediante entrevistas semiestructuradas y fotovoces

(Investigation of post-trial access views among study participants and stakeholders using photovoice and semistructured interviews)

Ngwenya N, Iwuji C, Petersen N, Myeni N, Nxumalo S, Ngema U, Seeley J.

J Med Ethics. 2021 Doi: 10.1136/medethics-2020-107011.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172519/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: cuidados post-ensayo, pauta de tratamiento, esperanza, abandono, VIH, perspectiva del paciente

Resumen

Objetivo: Analizamos los niveles de responsabilidad para el acceso al tratamiento después de un ensayo comunitario y cómo se entiende esa "responsabilidad".

Métodos: Empleamos fotovoces, observaciones no estructuradas y entrevistas con informantes clave para obtener información sobre los contextos de acceso a la atención médica cuando al terminar el ensayo los pacientes se transfieren al sistema público de salud. Utilizamos un análisis narrativo inductivo para explorar las experiencias y la comprensión del acceso después del ensayo.

Resultados: En las historias reflejadas en las fotovoces, muchos participantes expresaron una sensación de abandono después del ensayo. Este fue un factor que contribuyó a que los pacientes no volvieran a recibir los servicios disponibles en el sistema de salud pública. Esto generó pérdidas, ya que algunos participantes dejaron de adherirse al tratamiento y murieron. Los que hicieron la investigación, los participantes del departamento de salud y el

patrocinador coincidieron en que el acceso después del ensayo era especialmente importante para las comunidades con recursos limitados. El gobierno tiene una obligación para con sus ciudadanos, mientras que los investigadores tienen la responsabilidad de garantizar la transición sin problemas de los pacientes a las clínicas públicas. Los patrocinadores tienen la responsabilidad de garantizar que el ensayo se lleve a cabo de acuerdo con el protocolo y que los acuerdos posteriores al ensayo se establezcan y cumplan. Los acuerdos de investigación entre las partes interesadas se vieron afectadas por los desequilibrios de poder, lo que dificultó la negociación y la planificación de las responsabilidades de atención posteriores al ensayo.

Conclusiones: La comunidad de investigadores todavía tiene dificultades para comprender el alcance de las responsabilidades de la de acceso a los servicios después del ensayo. Es necesario gestionar la dinámica de poder entre los actores de salud pública y los patrocinadores de la investigación para garantizar que la participación del gobierno no sea simbólica. La responsabilidad de los participantes en el ensayo y la de los comités de ética debe investigarse más a fondo.

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

Análisis del brazo control de los ensayos clínicos aleatorizados que lograron que la FDA aprobara productos oncológicos

(Analysis of control arm quality in randomized clinical trials leading to anticancer drug approval by the US FDA)

Talal Hilal T, Bassam Sonbol M, Prasad V

JAMA Oncol. 2019;5(6):887-892. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0167

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2732506>

Traducido por Salud y Fármacos, y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas* 2021; 24(3)

Tags: desempeño de la FDA, ensayos clínicos, brazo comparador, ensayos oncológicos, medicamentos oncológicos, ECAs

Puntos Claves

Pregunta. ¿Con qué frecuencia la FDA de EE UU aprueba los medicamentos contra el cáncer en base a ensayos clínicos aleatorios diseñados con un brazo control subóptimo?

Resultados. En este estudio de mejora de la calidad, se revisaron 143 aprobaciones de medicamentos oncológicos de la FDA entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de julio de 2018; 16 (17%) de los 95 medicamentos que recibieron el permiso de comercialización se aprobaron tras compararlos con grupos control subóptimos.

Significado. A pesar del aumento en el número de aprobaciones de medicamentos por parte de la FDA, un número sustancial de medicamentos contra el cáncer están recibiendo permisos de comercialización basados en datos que no prueban su superioridad sobre la terapia estándar, lo que deja a los médicos y

pacientes inseguros sobre los beneficios que aportan estos agentes.

Resumen

Importancia. Hasta la fecha, no se ha realizado una evaluación empírica de la calidad de los brazos de control de los ensayos clínicos aleatorios (ECA) que se utilizan para la aprobación de los medicamentos oncológicos por parte de la FDA.

Objetivo. Estimar el porcentaje de ECAs que utilizaron un brazo de control considerado subóptimo y lograron que la FDA aprobara un medicamento oncológico entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de julio de 2018.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de mejora de la calidad incluyó 143 aprobaciones de medicamentos oncológicos otorgadas por la FDA entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de julio de 2018. Se excluyeron todas las aprobaciones basadas en estudios de un solo brazo (48 aprobaciones). Las aprobaciones basadas en ECAs se investigaron más a fondo y se analizó el diseño de cada ensayo, el tiempo transcurrido en incorporar a los

pacientes, el grupo de control y el criterio de valoración principal. La terapia estándar de atención se determinó a partir de la literatura y de las guías publicadas un año antes de empezar a inscribir pacientes en el ensayo. Luego se calculó el porcentaje de aprobaciones basadas en ECAs que utilizaron brazos control subóptimos. La calidad del grupo control se consideró subóptima si se limitó la elección del agente control, si se excluyó a un agente recomendado, se especificó el grupo de control, pero no se especificó el agente recomendado, y si los datos de ECAs anteriores habían demostrado que el agente de control era inferior a otra terapia alternativa disponible.

Principales resultados y medidas. Porcentaje estimado de ECAs que utilizaron brazos control subóptimos y que lograron que la FDA aprobara un medicamento oncológico entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de julio de 2018.

Resultados. Se incluyeron un total de 145 estudios que dieron lugar a 143 aprobaciones de medicamentos entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de julio de 2018. De estos estudios, se excluyeron 48 estudios de un solo brazo. Los 97 estudios restantes dieron lugar a 95 aprobaciones de medicamentos. De estas 95 aprobaciones, 16 (17%) se basaron en ECAs con brazos de

control sub-óptimos; 15 fueron ensayos internacionales y 1 se llevó a cabo en EE UU. El tipo de aprobación fue regular en 15 ensayos y acelerada en un ensayo. Cuando se clasificaron según la naturaleza del control sub-óptimo, 4 (25%) ensayos omitieron el tratamiento activo en el brazo de control al limitar la elección del investigador, 11 (63%) ensayos omitieron el tratamiento activo en el brazo de control mediante el uso de un agente de control que era inferior a otros tratamientos disponibles o al no permitir combinaciones, y 1 (13%) ensayo utilizó un tratamiento usado previamente en el brazo de control que se sabía que no aportaba beneficios con la re-exposición.

Conclusiones y significado. Aunque las aprobaciones de medicamentos contra el cáncer están aumentando, una proporción de estos medicamentos están llegando al mercado sin haber demostrado ser superiores a lo que se consideraba el estándar de atención en el momento de inscribir a los pacientes en los ensayos pivotaes. La elección del brazo de control debe optimizarse para garantizar que los nuevos agentes anticancerosos que se comercializan sean realmente superiores a los que la mayoría de los médicos recetarían fuera del contexto de un ensayo clínico.

Uso de inmunoterapia de segunda línea en grupos de control de los ensayos clínicos aleatorizados de cáncer de riñón: una revisión sistemática

(Use of second-line immunotherapy in control arms of randomized clinical trials in kidney cancer: A systematic review)

Sharp J, Raza Khaki A, Prasad V

JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2124728. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24728

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784532>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: integridad de la ciencia, grupo control, sunitinib, medicina basada en la evidencia, inhibidor de la tirosina quinasa, oncología

Puntos clave

Pregunta: En los ensayos clínicos aleatorizados de tratamientos de primera línea para el carcinoma avanzado de células renales (KCC) que comparan regímenes combinados de inmunoterapia (definidos como anticuerpo anti-ligando 1 de muerte programada más un agente adicional) con sunitinib, el inhibidor de la tirosina quinasa, ¿cuál es la proporción de pacientes en el brazo de control que recibieron tratamiento con inmunoterapia post protocolo?

Hallazgos: En esta revisión sistemática que analizó los datos de 5.478 pacientes inscritos en 6 ensayos clínicos de tratamientos de primera línea para KCC avanzado, que compararon el tratamiento a base de inmunoterapia combinada con el sunitinib, el 45,0% de los pacientes del brazo de control que interrumpieron el tratamiento del brazo de control recibieron inmunoterapia post protocolo.

Significado: En esta revisión sistemática, el uso de inmunoterapia post protocolo entre los pacientes del grupo de control fue bajo, lo que podría estar asociado a una sobrestimación del beneficio clínico del régimen de la inmunoterapia combinada.

Resumen

Importancia: La inmunoterapia (anticuerpos anti-ligando 1 de muerte programada) se asocia con mejores tasas de supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales avanzado (KCC) en los que la enfermedad ha seguido avanzando tras el tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Se desconoce si los pacientes del brazo de control de los ensayos que comparan regímenes de inmunoterapia combinada con TKI en KCC avanzado reciben inmunoterapia post protocolo y en qué medida lo hacen.

Objetivo: Caracterizar la proporción de participantes en el brazo de control que recibieron inmunoterapia post protocolo en los ensayos que comparan regímenes de inmunoterapia combinada con TKI en KCC avanzado.

Revisión de la evidencia. Se realizó una búsqueda en PubMed para identificar los ensayos clínicos aleatorios que compararon la inmunoterapia combinada con TKI en KCC avanzado, entre el 1 de enero de 2015 y el 28 de febrero de 2021. La inmunoterapia combinada se definió como un agente anti-ligando 1 de muerte programada y otro producto adicional. Los términos de búsqueda incluyeron cáncer de células renales y de primera línea, y se filtraron según el tipo de ensayo clínico. Se incluyeron todos los ensayos publicados en inglés en que se comparó la inmunoterapia combinada con TKI. Se analizaron los ensayos y sus protocolos y suplementos para determinar la proporción de pacientes en el brazo de control que recibieron inmunoterapia post protocolo.

Hallazgos: Un total de 106 artículos cumplieron los criterios de búsqueda y fueron analizados. En la revisión sistemática se incluyeron un total de 6 ensayos y 3 actualizaciones de los resultados de los ensayos que fueron publicadas. De los 2.565 pacientes asignados a los grupos control, 2.069 (81%) no estaban recibiendo TKI en el último corte de datos. De los pacientes del grupo de control que interrumpieron los TKI (inhibidores de la tirosina quinasa), 932 (45%) recibieron inmunoterapia post protocolo. De los pacientes del grupo de control que recibieron cualquier tipo de terapia post protocolo, el 66,4% recibió inmunoterapia.

Conclusiones y relevancia: Esta revisión sistemática encontró que la proporción de pacientes en el brazo de control que reciben inmunoterapia post protocolo es baja, en los ensayos clínicos aleatorios de regímenes de inmunoterapia combinada de primera línea para el KCC avanzado. El uso apropiado de la terapia post protocolo es esencial para responder a la pregunta de si el tratamiento combinado o secuencial con inmunoterapia es superior.

Rendimiento insuficiente de los ensayos oncológicos de fase III contemporáneos y las estrategias de mejora

(Underperformance of contemporary phase iii oncology trials and strategies for improvement)

Shen C, Ferro EG, Xu H, et al.

Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2021; 19 (9) DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7690>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: medidas de impacto de los ensayos clínicos, criterios de valoración, oncología, exceso de ensayos, estudios preclínicos, análisis estadísticos

Antecedentes: los análisis estadísticos de los resultados de ensayos clínicos de fase III están sujetos a errores casuales, que pueden llevar a conclusiones falsas, que tienen importantes consecuencias clínicas y económicas para los pacientes y la sociedad.

Métodos: Recopilamos los resúmenes de información sobre los criterios de valoración primarios: supervivencia general (SG) y supervivencia relacionada con la progresión (PRS) (por ejemplo, tiempo hasta que surge otro tipo de evento) utilizados en los ensayos clínicos en oncología, de superioridad, de Fase III, aleatorizados y patrocinados por la industria entre 2008 y 2017. Utilizando una metodología empírica de Bayes, estimamos el número de errores, falsos positivos y falsos negativos, en estos ensayos; y los errores bajo umbrales alternativos del valor de la P y / o tamaños de muestra.

Resultados: Analizamos 187 criterios de valoración de SG y 216 de PRS en 362 ensayos. Entre los 56 criterios de valoración de SG que alcanzaron significación estadística, la verdadera eficacia de las terapias experimentales no logró alcanzar el tamaño del efecto proyectado en 33 casos (58,4% de falsos positivos). Entre 131 criterios de valoración de SG que no alcanzaron significancia estadística, la verdadera eficacia de las terapias

experimentales alcanzó el tamaño del efecto proyectado en 1 caso (0,9% de falsos negativos). Para los criterios de valoración PRS, hubo 34 (24,5%) falsos positivos y 3 (4,2%) falsos negativos. El uso de un umbral de valor de P y / o un tamaño de muestra alternativo podría reducir los errores de falsos positivos y aumentar ligeramente los errores de falsos negativos.

Conclusiones: Nuestro análisis del desempeño estadístico de los ensayos de superioridad de fase III en oncología muestra un número alarmantemente elevado de terapias falsas positivas, es decir, aquellas que se considera que prolongan la supervivencia según los análisis estadísticos que se realizan actualmente, pero que en realidad no alcanzan el tamaño del efecto deseado. Igual de alarmante, es el gran número de terapias verdaderamente negativas. El gran número de terapias ineficaces (es decir, terapias falsas positivas más terapias verdaderamente negativas) hace que el ajuste estadístico en los ensayos de fase III sea éticamente cuestionable para los pacientes y financieramente injustificable para los patrocinadores. Una mejor solución es aplicar criterios estadísticos más estrictos a los ensayos de fase II. Esta estrategia aumentaría la proporción de terapias verdaderamente efectivas que avanzan a los ensayos de fase III, reduciendo posteriormente los falsos positivos y verdaderos negativos, y mejorando la tasa de éxito de los ensayos. En última instancia, esta es la estrategia que puede reducir potencialmente los gastos sanitarios innecesarios y, lo que es más importante, mejorar los resultados en los pacientes.

El próximo paso en la inmoralidad: cobrar para crear y curar enfermedades

(The next step in immorality: charging to create and cure disease)

Kamran Abbasi *BMJ* 2021; 374:n2268 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2268>

<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2268>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: criterios de valoración sustitutos, aprobación por vía acelerada, estudios confirmatorios, FDA, IQWiG, NICE, Vectura, variables subrogadas, variables indirectas

Las variables sustitutas (también conocidas como indirectas o subrogadas) son seductoras. En los ensayos clínicos y en las decisiones normativas, ¿por qué no buscar algo rápido, conveniente y relativamente barato? ¿Por qué impedir que los

pacientes reciban un tratamiento que podría beneficiarlos? Esa es la lógica detrás de las “vías aceleradas” para la aprobación de medicamentos que utiliza la FDA desde la década de 1990. Pero la experiencia de la FDA es preocupante, una historia de recomendaciones no probadas y obligaciones que no se cumplen [1]. Las variables sustitutas se consideran, al igual que los análisis de subgrupos, los resultados compuestos y los resultados

secundarios, muy engañosas cuando se utilizan en el diseño y la presentación de resultados de ensayos clínicos. Su uso excesivo es un triunfo del bombo comercial, que juega con la esperanza en un tratamiento al que, comprensiblemente, se aferrará cualquier persona con una enfermedad.

La promesa de los medicamentos aprobados en base a variables sustitutas no suele estar respaldada por ensayos y metaanálisis que utilicen resultados clínicos adecuados, como muerte y enfermedad, aun cuando la variable sustituta esté validada [2]. Con demasiada frecuencia, en el contexto regulatorio, los ensayos confirmatorios con resultados difíciles no se realizan o se hacen demasiado tarde, y los pacientes continúan tomando medicamentos que son ineficaces o dañinos [3]. El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania, IQWiG, es una excepción porque utiliza criterios estrictos para limitar las recomendaciones basadas en resultados sustitutos, y el Instituto Nacional de Reino Unido para Health and Care Excellence (NICE) está tratando de reforzar su proceso de aprobación [2].

Al igual que con los análisis de subgrupos, generalmente se considera que los ensayos que se basan en variables sustitutas sirven para generar hipótesis. Una industria que obtiene miles de millones en ganancias argumenta que tales ensayos hacen que el desarrollo de medicamentos sea asequible. Pero los ahorros de la industria se traducen en costos para los servicios de salud, que posiblemente equivalen a varias veces los ahorros de la industria, ya que recetar medicamentos ineficaces y dañinos es costoso.

Tales maniobras corporativas afectan a la primera línea de atención, donde la abrumadora demanda supera los recursos existentes. La nueva inversión acordada por el NHS de Inglaterra no abordará las presiones crónicas sobre la fuerza laboral ni elevará la moral del atormentado personal de atención primaria [4,5], ni ofrecerá mejores servicios sociales [6,7]. La atención primaria tendrá que trabajar aún más por la decisión de ofrecer vacunas covid a niños de 12 a 15 años [8,9] y dosis de refuerzo a los 30 millones de los adultos más vulnerables del Reino Unido [10]. La "nueva normalidad" ya está dando más trabajo, lo que ha provocado ataques de los medios [11] y augura más "problemas en el futuro" [12].

El siguiente paso en la inmoralidad es cobrar a los pacientes para que se enfermen y posteriormente recibir un pago para ayudarlos con el tratamiento. Es un paso que Philip Morris International, una de las compañías tabacaleras más ricas del mundo, está tratando de ofrecer con su propuesta de compra de Vectura, por £1.000 millones [13]. Vectura es una compañía farmacéutica que fabrica inhaladores para enfermedades respiratorias. La pregunta para las organizaciones de salud, incluyendo las editoriales médicas, es si tratarán a Vectura como a cualquier otra empresa tabacalera. El BMJ, por su parte, no acepta publicidad o investigaciones publicadas por las empresas tabacaleras, sus fundaciones o las subsidiarias que son totalmente suyas.

Por el contrario, recibimos con agrado la correspondencia de un ex arzobispo de Canterbury. Rowan Williams escribió a The BMJ pidiendo que no se modifique la ley sobre muerte asistida [14]. Sin embargo, los representantes de los médicos británicos han votado, por un estrecho margen, que la Asociación Médica Británica (en inglés BMA) adopte una posición neutral [15], que es la que apoya el BMJ. Los argumentos morales son complejos, el debate sigue siendo feroz y la última vez que la BMA adoptó una postura neutral duró solo un año [16].

Referencias

1. Lenzer J, Brownlee S. *Should regulatory authorities approve drugs based on surrogate endpoints?* <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2059>.
2. Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S. *Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment.* <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2191>
3. Wilson R. *Surrogate endpoints need complementary patient reported outcomes.* BMJ Opinion. Sep 2021. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/09/15/surrogate-endpoints-need-complementary-patient-reported-outcomes>.
4. Marshall M. *Media attacks on GPs threaten the doctor-patient relationship.* BMJ2021;374:n2236. doi:10.1136/bmj.n2236 pmid:34521620
5. Gerada C. *From clap to slap-general practice in crisis.* BMJ2021;374:n2224. doi:10.1136/bmj.n2224 pmid:34521647
6. Glasby J. *Adult social care in England: more disappointment, delay, and distraction.* BMJ2021;374:n2242. doi:10.1136/bmj.n2242 pmid:34521644
7. Oliver D. *David Oliver: What the plan for social care omitted.* BMJ2021;374:n2227. doi:10.1136/bmj.n2227 pmid:34507975
8. Iacobucci G. *Covid-19: Vaccinating children will help end pandemic, says minister.* BMJ2021;374:n2254. doi:10.1136/bmj.n2254 pmid:34521631
9. Davies M. *"A game of phone tag"—getting children of clinically vulnerable parents vaccinated has been disgracefully chaotic.* BMJ Opinion. Sep 2021. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/09/03/a-game-of-phone-tag-getting-children-of-clinically-vulnerable-parents-vaccinated-has-been-disgracefully-chaotic>
10. Wise J. *Covid-19: Booster doses to be offered to 30 million people in UK.* BMJ2021;374:n2261. doi:10.1136/bmj.n2261 pmid:34521637
11. Mahase E. *GPs are being blamed for government failures in primary care, say doctors.* BMJ2021;374:n2234. doi:10.1136/bmj.n2234 pmid:34518166
12. Salisbury H. *Trouble with the new normal.* BMJ2021;374:n2223. doi:10.1136/bmj.n2223 pmid:34521697
13. Agrawal S. *Proposed takeover of Vectura by Phillip Morris International.* BMJ2021;374:n2186. doi:10.1136/bmj.n2186 pmid:34493597
14. Williams RD. *Re: There is nothing holy about agony: religious people and leaders support assisted dying too [rapid response].* BMJ 2021. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2094/rr-1>
15. Iacobucci G. *BMA moves to neutral position on assisted dying.* BMJ2021;374:n2262. doi:10.1136/bmj.n2262 pmid:34521626
16. Kmietowicz Z. *Doctors backtrack on assisted suicide.* BMJ2006;333:64.pmid:16825229

Los ensayos clínicos remotos y la integridad de los datos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (4)

Tags: ensayos descentralizados, ensayos remotos, pandemia, covid, PREVENTABLE, interacciones con investigadores, percepción del participante, integridad de los datos

Resumimos un artículo publicado en JAMA, en el que McDermott y Newman discuten las consecuencias de implementar los ensayos clínicos que se interrumpieron repentinamente por la pandemia de Covid 19 de forma remota [1]. El 21 de abril de 2021, clinicaltrials.gov indicaba que se habían suspendido 1.773 ensayos clínicos, muchos de ellos a consecuencia de la pandemia.

Una encuesta a 245 investigadores involucrados en la implementación de ensayos clínicos documentó que, si bien en enero de 2020 solo el 9% interactuaban con los participantes de forma remota, en mayo de 2020 esa proporción había aumentado al 57%. Las interacciones remotas incluyeron llamadas telefónicas, interacciones vía web, visitas domiciliarias o al aire libre, y la entrega domiciliar o por correo de dispositivos, píldoras y herramientas de monitoreo. Estas actividades remotas facilitaron el progreso de los ensayos clínicos durante la pandemia.

Los autores distinguen dos tipos de ensayos que utilizan estrategias remotas de recolección de datos: los ensayos integrados (embedded trials) y los ensayos completamente remotos. Los ensayos integrados incorporan la recopilación de datos para un ensayo clínico en la atención clínica esencial y mencionan como ejemplo el ensayo PREVENTABLE (NCT04262206), que es una evaluación pragmática de los eventos y beneficios de la reducción de lípidos en adultos mayores. Este ensayo incluye a 20.000 participantes de 75 años o más, que se asignan al azar para recibir atorvastatina 40 mg al día o placebo, y las variables de resultado se extraen de su historia clínica, incluyendo los resultados de supervivencia sin discapacidad y eventos cardiovasculares. Los medicamentos se envían por correo a los hogares de los participantes. Los resultados que no forman parte de la atención clínica de rutina, incluyendo las evaluaciones cognitivas detalladas y las pruebas de rendimiento físico, los recopila personal capacitado en los hogares de los participantes. Los participantes también tienen que ir a un laboratorio de investigación para que les extraigan una muestra de sangre para un biodepósito de glóbulos rojos y ADN.

Como ejemplo de ensayo completamente remoto presentan un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, para evaluar si la fluvoxamina, en comparación con el placebo, mejoró los resultados en 152 pacientes ambulatorios recién diagnosticados con covid-19. El análisis de elegibilidad se realizó por correo electrónico, el diagnóstico fue telefónico y se confirmó mediante la revisión de la historia clínica electrónica. El consentimiento informado se obtuvo de forma remota, generalmente de forma electrónica. Los participantes realizaron sus autoevaluaciones en el hogar, tanto al principio del ensayo como durante el seguimiento, utilizando un oxímetro de pulso, un monitor de presión arterial y un termómetro, que les fueron entregados a la puerta de su casa. Los datos, recopilados por los participantes, se

comunicaron por teléfono al personal del estudio. Después de la aleatorización, se indicó a los participantes por teléfono o correo electrónico que comenzaran a tomar el fármaco del estudio, que se les iba entregando en la puerta de su casa; y los participantes ingresaban los resultados a través de encuestas de RedCap enviadas por correo electrónico dos veces al día. Aquellos sin Internet podían proporcionar la información por teléfono. Este ensayo clínico preliminar se completó con éxito sin ningún contacto en persona.

Es probable que algunos de estos métodos remotos perduren después de la pandemia, pudiendo facilitar la participación en ensayos clínicos de personas que generalmente no pueden hacerlo. Incluso se podrían utilizar clínicas móviles con dispositivos portátiles para hacer pruebas diagnósticas más sofisticadas cerca del hogar de los participantes. Recientemente se validó la recogida de pruebas neuropsicológicas por vídeo, pero se desconoce si todas las pruebas que generalmente se recaban en persona se pueden obtener de forma segura y efectiva por vía remota.

El artículo afirma que antes de abandonar o reducir las interacciones personales durante los ensayos clínicos hay que tomar ciertas precauciones. Mencionan que, en una revisión sistemática de 13 estudios realizados antes de la pandemia, los problemas de transporte solo fueron una de nueve barreras para participar en ensayos clínicos que identificaron los adultos mayores con cáncer. Además, algunas intervenciones, como por ejemplo las intervenciones conductuales, son menos efectivas si se administran de forma remota; y hay pruebas que simplemente no se pueden hacer a distancia.

Los autores proponen que, si se va a obtener el consentimiento informado a través de Internet o por correo, es más difícil comprobar que el participante entiende lo que está firmando, y no hay nadie que sea testigo de la firma. Si el consentimiento se obtiene por video, es probable que haya pacientes que no puedan utilizarlo, o que se distraigan con otras cosas que estén pasando en la casa, además de que puede ser más difícil conectar con el personal del estudio.

En cuanto a las medidas de resultados, los autores sugieren que los videos para explicar a los participantes como realizar ciertas pruebas – sobre todo las relacionadas con el equilibrio y la condición física, pueden no tener en cuenta los elementos que los participantes tengan que acondicionar en su hogar, dificultando que se puedan tener en cuenta todos los aspectos que pueden afectar su seguridad. Además, asumiendo que el participante se acuerda de hacer las pruebas en el momento adecuado, si no hay supervisión es difícil asegurar la calidad de los datos que se informan y verificar que pertenecen al participante, y representan una carga más para el participante. Trasladarse a los hogares para recopilar datos puede ser más costoso, y es más difícil asegurar que todos los instrumentos estén calibrados de forma correcta.

También hay que asegurarse de que el servicio de correos entrega los insumos oportunamente, y como ya se ha dicho, algunas intervenciones, sobre todo las relacionadas con ciencias del

comportamiento, pueden no ser tan efectivas cuando se administran de forma remota que cuando se administran en persona.

Referencia

1. McDermott MM, Neuman AB. Remote Research and Clinical Trial Integrity During and After the Coronavirus Pandemic. *JAMA*. 2021;325(19):1935-1936. doi:10.1001/jama.2021.4609

Impacto ambiental y ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (4)

Tags: calentamiento global, contribución de los ensayos clínicos al calentamiento global, comités de ética de investigación

El 22 de junio, el *Lancet* [1] publicó un artículo que eventualmente podría promover los ensayos clínicos remotos para disminuir su impacto medio ambiental. Según los autores, hace casi 14 años, el Grupo de Servicios de Salud Sostenibles (Sustainable Healthcare Coalition) concluyó que “los ensayos clínicos contribuyen sustancialmente a las emisiones de gases de efecto invernadero”, en particular mediante el uso de energía en las instalaciones de investigación y en los viajes en avión. Un estudio realizado en 2009 de 12 ensayos aleatorios pragmáticos mostró que un ensayo emitía en promedio la misma cantidad de carbono que nueve residentes en el Reino Unido durante un año. Para reducir la contaminación, el grupo propuso que se acelerara el reclutamiento, se utilizaran materiales de prueba más livianos y programas basados en la web para entrar los datos.

La Sustainable Healthcare Coalition está elaborando herramientas para que se pueda medir el impacto de los ensayos clínicos en la carga de carbono de forma más precisa, e identificar los componentes que son más contaminantes. Todos los que planeen hacer un ensayo deberían realizar una revisión sistemática y analizar los registros de ensayos para confirmar que el ensayo es necesario, y el valor de la información justifica la contaminación que se va a generar. Idealmente, los diseñadores de cada estudio deberían estimar la huella de carbono del ensayo al solicitar una subvención, y buscar formas de reducir la huella al nivel más bajo posible. Para implementar estas medidas habrá que desarrollar competencias entre los patrocinadores de los ensayos, los reguladores y los comités de ética en investigación.

Referencia

1. Adshead F et al. A strategy to reduce the carbon footprint of clinical trials. *The Lancet*, 22 de junio de 2021. 2021
DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01384-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01384-2)

Una empresa nueva quiere cambiar la forma como se hacen los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (4)

Tags: Reife Health, acelerar el reclutamiento, identificar a participantes, registros de pacientes, Goldman Sachs, Castor y Huma Therapeutics

Según publica DeFeudis en *Endpoints* [1], Reife Health, una empresa nueva con US\$2.200 millones en capital privado, quiere revolucionar la forma como se realizan los ensayos clínicos y ha invertido US\$220 millones para acelerar el reclutamiento de pacientes de todo el mundo en estudios descentralizados. Con este fin, utilizara dos de sus plataformas, Study Team para mejorar el reclutamiento de los pacientes, y Care Access para realizar los ensayos descentralizados.

El objetivo principal de esta iniciativa es reducir el periodo de reclutamiento a tres o cuatro meses, y para ello hay que identificar rápidamente a los pacientes elegibles y animarlos a

participar. En el 2015, la empresa empezó a construir 60 nuevos centros de investigación, y también compró unidades móviles para facilitar el acceso de los participantes. Para acelerar el reclutamiento lanzaron la plataforma Study Team, que promete reducir el periodo de inscripción de pacientes en seis semanas y ya está siendo utilizada por Amgen, Eli Lilly y AstraZeneca.

Otras empresas que como Reify buscan revolucionar los ensayos clínicos, incluyen a Goldman Sachs, Castor y Huma Therapeutics.

Referencia

- DeFeudis N. A unicorn bags another \$220M to fund its plans to upend the clinical trial process. *Endpoints*, 12 de agosto de 2021
<https://endpts.com/a-unicorn-bags-another-220m-to-fund-its-plans-to-upend-the-clinical-trial-process/>

¿Reemplazará la evidencia del mundo real a los ensayos clínicos? (*Will real-world evidence replace clinical trials?*)

Morris Panner

Forbes, 11 de agosto de 2021

<https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2021/08/11/will-real-world-evidence-replace-clinical-trials/?sh=140c962453d2>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)*

Tags: evidencia de la práctica clínica, medicina basada en la evidencia, estudios confirmatorios, calidad de la información, estudios descentralizados, estudios remotos, historias clínicas

La comunidad médica está cada vez más entusiasmada por el aumento de datos disponibles sobre lo que sucede en la práctica

clínica y por la evidencia que se genera a partir de esos datos (real-world evidence). Algunos se han preguntado si la evidencia de la práctica clínica podría servir para aumentar o incluso reemplazar los ensayos clínicos tradicionales, pero la realidad sugiere que, por ahora, puede tener una función más complementaria.

Data In The Wildo entiende el valor de la evidencia que se genera en la práctica clínica, usted tiene que entender los datos que se generan durante esa práctica. Esos datos proceden de pacientes y de sus historias clínicas, y provienen de una variedad de fuentes, incluyendo las historias clínicas electrónicas, los registros de enfermedades, las facturas de seguros y los dispositivos portátiles / equipos de monitoreo de salud en el hogar. La evidencia de la práctica clínica se deriva del análisis de datos que se generan en el transcurso de actividades normales, a través de por ejemplo un estudio observacional.

Los datos de la práctica clínica no son nuevos, por supuesto, pero solo durante los últimos años han ido ganando credibilidad en el ámbito clínico. Ahora estamos en la era de las Grandes Bases de Datos (Big Data) y tenemos tecnologías que permiten capturar, almacenar y analizar estas grandes bases. Los datos y la evidencia de la práctica clínica que se deriva de ellos ofrecen la posibilidad de profundizar nuestro conocimiento sobre los pacientes, las enfermedades y los posibles tratamientos.

Evidencia de la práctica clínica vs. ensayos clínicos.

Tradicionalmente, la comunidad médica se ha basado en los ensayos clínicos para estudiar fármacos e intervenciones en un entorno controlado. Los ensayos clínicos, que implican el reclutamiento de un grupo de participantes que cumplan con un conjunto específico de criterios, diseñados meticulosamente para ser científicamente rigurosos y garantizar que los resultados se puedan reproducir. Durante mucho tiempo se los ha considerado el estándar de oro para verificar que los nuevos medicamentos son seguros y efectivos antes de su salida al mercado.

El surgimiento de datos y evidencia de la práctica clínica ha llevado a cuestionar si esta evidencia pudiera reemplazar a los ensayos clínicos tradicionales. ¿Es posible que no necesitemos ensayos grandes y controlados en un mundo en el que tenemos tantos datos de la práctica clínica al alcance de la mano?

Aún no replicable o reemplazable. Un estudio reciente publicado en el Journal of the American Medical Association (JAMA) abordó la pregunta buscando replicar la evidencia de ensayos clínicos con datos de la práctica clínica. De 220 ensayos clínicos, los autores del estudio encontraron que solo podían replicar el 15% de ellos utilizando datos de la práctica clínica procedentes de las historias clínicas electrónicas y las facturas a los seguros.

Eso no quiere decir que los resultados del estudio de JAMA fueran decepcionantes. En muchos otros casos, se podrían replicar algunos, pero no todos los datos, y el hecho de que el 15% de los ensayos clínicos se puedan replicar con datos observacionales muestra que el análisis de los datos procedentes de la práctica clínica tiene un gran futuro. Uno de los investigadores del estudio publicado en JAMA, el Dr. Joseph Ross, dijo que, aunque cree que las fuentes actuales de datos de la práctica clínica pueden no ser ideales para evaluar la efectividad, considera que son útiles para evaluar la seguridad.

Regulación y evidencia de la práctica clínica. La evidencia de la práctica clínica está ganando credibilidad con las agencias reguladoras. La FDA aprobó recientemente una ampliación de la etiqueta del medicamento Ibrance basándose en evidencia de la práctica clínica, y este análisis encontró varios otros casos en los que la FDA utilizó evidencia de la práctica clínica para respaldar la aprobación de medicamentos oncológicos. En respuesta a las directrices de la Ley de Curas del Siglo XXI, la agencia ha sido bastante proactiva en sus esfuerzos por integrar evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatorias, emitiendo guías e incluso ofreciendo becas.

Mayor amplitud y profundidad de datos. Podría ser preferible no pensar en la evidencia de la práctica clínica en términos de reemplazar a los ensayos clínicos. Quizás en el futuro eso sea factible a medida que mejoren los métodos y los datos, pero mientras tanto, tiene más sentido considerar que los datos y la evidencia de la práctica clínica ofrecen información complementaria. En algunos casos, la evidencia de la práctica clínica puede agregar más volumen a la evidencia que proporcionan los ensayos clínicos. En otros casos, puede ofrecer algo que un ensayo clínico no ofrece, ya que la evidencia de la práctica clínica a menudo incluye datos observacionales que son muy valiosos y no se pueden obtener a través de ensayos tradicionales.

Lo más emocionante es que los investigadores ahora tienen todos estos datos para analizar. Estos datos se añaden a los que ha producido la I + D farmacéutica, los que se incluyeron en las presentaciones regulatorias y los que se obtienen a través de la vigilancia posterior a la comercialización, y permiten ampliar la gama de datos de apoyo disponibles, y en última instancia ayuda a los desarrolladores de medicamentos a ofrecer mejores tratamientos para los pacientes.

La FDA pide la repetición de los estudios de bioequivalencia tras descubrir que dos CROs de la India habían entregado datos 'inválidos'

(FDA calls for repeat bioequivalence studies after uncovering 'invalid' data from two Indian CROs)

Zachary Brennan

Endpoints, 29 de septiembre de 2021

<https://endpts.com/fda-calls-for-repeat-bioequivalence-studies-after-uncovering-invalid-data-from-two-indian-cros/>

Tags: organizaciones de investigación por contrato, OICs, OACs, estudios de bioequivalencia, Synchron Research Services, Panexcell Clinical Lab, FDA, genéricos, biosimilares, EMA, farmacocinética

Tras detectar "casos significativos de mala conducta y violaciones de las regulaciones federales", ocasionando que dos CROs indias enviaran "datos inválidos a la FDA", la agencia está solicitando a ciertas compañías farmacéuticas de medicamentos

genéricos sin nombre y de marca que repitan las pruebas de bioequivalencia para algunos de sus productos comercializados.

La FDA dijo que después de analizar los estudios clínicos y bioanalíticos realizados por Synchron Research Services en Gujarat, India, y Panexcell Clinical Lab en Maharashtra, India, tras una inspección que se hizo a fines de noviembre de 2019, los datos que presentaron estas dos compañías no son aceptables

para respaldar la seguridad o la eficacia de los medicamentos de marca, ni para demostrar que los medicamentos genéricos afectados son bioequivalentes a sus homólogos de marca.

A principios de mes, la FDA notificó que había cambiado la calificación de equivalencia terapéutica a "BX" para los genéricos aprobados en base a los datos de Synchron o Panexcell. Si bien señaló que no había identificado a ningún producto de marca comercializado que se hubiera visto afectado por el problema de la integridad de los datos, la decisión de la FDA de clasificar a los genéricos como "BX" podría reducir sus ventas, porque eso significa que los datos son insuficientes para determinar si se puede sustituir una marca por el producto genérico correspondiente.

La FDA sigue investigando los informes de seguridad posteriores a la comercialización de los medicamentos cuyas pruebas de bioequivalencia se realizaron en las instalaciones de Panexcell y Synchron, y ha dicho que hasta la fecha no ha identificado informes que sugieran riesgos de seguridad graves con estos productos. La agencia también buscó aclarar que las dos CROs y los hallazgos de cada una de ellas no están relacionados entre sí.

“Se trata de dos empresas diferentes y sus inspecciones no guardan ninguna relación. Sin embargo, durante la evaluación que hizo la FDA de estas empresas, nos dimos cuenta de que había infracciones a la integridad de los datos que eran similares. Haciendo un esfuerzo por ser justos y consistentes en nuestras actividades, estamos manejando ambas situaciones con acciones y calendarios similares”, dijo la agencia en una nueva sesión de preguntas y respuestas.

El alcance de las similitudes también se puede ver en el uso por parte de la FDA de un lenguaje idéntico en las cartas sin título a ambas empresas:

Su respuesta a la carta de la FDA es inadecuada porque no abordó adecuadamente (1) las preocupaciones de la FDA en referencia a las causas de las anomalías en las tendencias farmacocinéticas, (2) por qué varios estudios realizados en su empresa incluyeron múltiples casos en que las muestras de los sujetos tenían concentraciones superpuestas y (3) cualquier razón legítima y científicamente válida que indique que la evidencia de falsificación de datos que se discutió en la carta de la FDA no debería generar dudas sobre la validez de todos los datos generados por su empresa.

Otras CROs con sede en India que durante los últimos años han enfrentado problemas importantes con los reguladores por la integridad de datos incluyen Semler Research, con sede en Bangalore, que manipuló muestras de los sujetos de estudio en

2016, y GVK Biosciences en Hyderabad, que manipuló datos de electrocardiogramas en 2015.

Si bien la FDA no enumeró qué productos se vieron afectados por los descubrimientos más recientes de estas dos CROs, la EMA a principios de este verano tomó medidas similares contra Panexcell, y enumeró los medicamentos afectados.

En la lista se encuentran el medicamento contra el VIH atazanavir de Laurus Generics, la inyección de sacarosa de hierro de Baxter, así como varias versiones genéricas de antibióticos como amoxicilina y trimetoprim. Los medicamentos fueron aprobados o evaluados para su aprobación en Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Malta, los Países Bajos, España, Suecia y el Reino Unido.

El comité de medicamentos humanos de la EMA recomendó en julio la suspensión de los permisos de comercialización de los genéricos que analizó Panexcell en su planta de Mumbai.

La recomendación se produjo al ver el trabajo de los inspectores austríacos y alemanes que descubrieron irregularidades en la forma en que la empresa realizó los estudios de bioequivalencia. Según la EMA, los inspectores “encontraron muestras de diferentes pacientes que eran excepcionalmente similares y una instancia de personal que documentaba incorrectamente la temperatura ambiente del área donde se procesaban las muestras. Estos hallazgos generan serias preocupaciones por el sistema de control de calidad de la empresa y la confiabilidad de los datos que se generan”.

En sus "observaciones críticas", realizadas durante la inspección de un estudio de bioequivalencia en octubre de 2019, los inspectores dijeron, según EMA:

Se encontró que los perfiles farmacocinéticos notificados para varios sujetos eran excepcionalmente similares. A partir de la verificación realizada durante la inspección, es evidente que las muestras del estudio no podrían haberse mezclado accidentalmente. Las similitudes de los perfiles son de tal magnitud que no pueden explicarse y existen serias dudas sobre si las concentraciones informadas para los sujetos realmente les pertenecen. Además, el intervalo de confianza, que fue > 125% después de que se analizaran las muestras de los primeros 32 sujetos, mostró una tendencia a la baja y pareció volver a estar dentro del límite de aceptación solo después de que se analizaran las muestras de los sujetos afectados. Durante la inspección, el personal del estudio documentó intencionalmente una temperatura ambiente incorrecta para pretender que la temperatura ambiente en el área de procesamiento de la muestra estaba dentro del rango de aceptación.

Cuarta muerte en un ensayo de terapia génica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(4)

Tags: Audentes, Astellas, XLMTM, AT132, genómica, terapia génica, eventos adversos en ensayos clínicos

La mayoría de las personas que nacen con XLMTM mueren antes de los 2 años, y las que sobreviven rara vez pueden sentarse o respirar por sí mismas. Audentes, ahora subsidiaria de Astellas, cuando empezó los ensayos con AT132 detectó cambios dramáticos, los pacientes que recibieron una dosis baja de la terapia pudieron dejar los ventiladores y sus funciones motoras mejoraron; algunos incluso pudieron caminar. La compañía aumentó la dosis con la esperanza de obtener mejores resultados.

Sin embargo, los resultados no han sido los que se esperaban, recientemente murió el cuarto niño durante el ensayo de terapia génica Astellas-Audentes. Esta muerte se produce poco más de un año después de que muriera el primero de los niños con miopatía miotubular, o XLMTM, tras recibir la terapia y sufrir insuficiencia hepática. Los tres primeros niños murieron tras utilizar dosis altas de la terapia, por lo que se paró el estudio. La empresa diseñó un plan para administrar dosis mucho más bajas, y en diciembre 2020 se autorizó la reanudación del estudio. El primer voluntario nuevo se inscribió durante el verano, pero el 1 de septiembre, la farmacéutica japonesa anunció que volverían a

pausar voluntariamente el ensayo porque el paciente mostraba signos preocupantes en las pruebas hepáticas. Ese paciente falleció a las pocas semanas de que le administraran el medicamento, pero la causa de muerte no se ha determinado.

Las muertes, tres en el grupo que recibió dosis altas y ahora una en el grupo que recibió dosis bajas, ponen en duda el futuro de la terapia. La suspensión del año pasado ya había retrasado el plazo de aprobación de Astellas en "al menos dos años", por el cambio de planes en los ensayos clínicos para abordar los nuevos problemas de seguridad. Es de destacar que los cuatro niños tenían problemas hepáticos pre-existentes, si bien en el cuarto niño se habían normalizado los niveles de enzimas.

Los expertos en el tema lamentan que, 16 meses después de la primera muerte, la empresa todavía no haya publicado ningún artículo explicando lo sucedido.

Fuente original

1. Mast J. UPDATED: Fourth boy dies in Astellas-Audentes gene therapy trial, raising fresh fears for the field. Endpoints, 14 de septiembre de 2021 <https://endpts.com/breaking-fourth-boy-dies-in-astellas-audentes-gene-therapy-trial-raising-fresh-fears-for-the-field/>

Bluebird detiene los ensayos de terapia génica después de que dos pacientes desarrollaran cáncer

ECSalud, 18 de febrero de 2020

https://www.consalud.es/ecsalud/internacional/bluebird-detiene-ensayos-terapia-genetica-pacientes-desarrollaran-cancer_92675_102.html

La compañía biotecnológica Bluebird ha suspendido sus estudios de fase 1/2 (HGB-206) y fase 3 (HGB-210) de LentiGlobin, terapia génica para la anemia de células falciformes (SCD) (bb1111), debido a una sospecha de reacción adversa grave inesperada (SUSAR) de leucemia mieloide aguda (AML) en dos pacientes.

Tal y como ha informado la compañía en un comunicado, de acuerdo con los protocolos de estudio clínico para HGB-206 y HGB-210, ha decidido suspender temporalmente los ensayos tras recibir un informe de que un paciente que fue tratado hace más de cinco años en el Grupo A de HGB-206 fue diagnosticado con AML.

La empresa está investigando la causa de la LMA de este paciente para determinar si existe alguna relación con el uso del vector lentiviral BB305 en la fabricación de la terapia génica LentiGlobin para la ECF. Además, la semana pasada se informó a la empresa de un segundo SUSAR de síndrome mielodisplásico (MDS) en un paciente del Grupo C de HGB-206 y actualmente se está investigando.

Bluebird evaluará si el vector lentiviral BB305 está vinculado a los casos de AML y MDS

Por el momento, la compañía ha asegurado que "no se han notificado casos de malignidad hematológica en ningún paciente

que haya recibido tratamiento con betibeglogene autotemcel para β-talasemia dependiente de transfusiones". Sin embargo, la compañía decidió suspender temporalmente la comercialización de ZYNTEGLO mientras se evalúa el caso de AML.

"La seguridad de todos los pacientes que han participado en nuestros estudios o son tratados con nuestras terapias genéticas es la máxima prioridad para nosotros", ha declarado Nick Leschly, CEO de Bluebird, reiterando que "están comprometidos a evaluar completamente estos casos en asociación con los proveedores de atención médica que apoyan sus estudios clínicos y las agencias reguladoras apropiadas". "Nuestros pensamientos están con estos pacientes y sus familias durante este tiempo", ha asegurado.

La junta de revisión de seguridad independiente que monitorea los estudios de la compañía, así como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) han sido informados de estos casos y Bluebird continuará trabajando con las agencias reguladoras para completar su investigación.

Nota de Salud y Fármacos: La FDA permitió la reanudación de este estudio el 7 de junio de 2021 por considerar que el cáncer no estaba vinculado a los virus que se utiliza en el tratamiento <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-announces-lifting-fda-clinical-hold-sickle-cell>

Bluebird bio: **La FDA suspende los estudios de Lenti-D en la adrenoleucodistrofia cerebral**
(*FDA Puts Lenti-D Studies in cerebral adrenoleukodystrophy on hold >BLUE*)

Kellaheer C.

Market Watch, 9 de agosto de 2021

<https://www.marketwatch.com/story/bluebird-bio-fda-puts-lenti-d-studies-in-cerebral-adrenoleukodystrophy-on-hold-blue-271628509566>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos* 2021; 24(4)

Tags: Bluebird, terapia celular, células falciformes, beta-talasemia, oncología, FDA, eli-cel

La empresa Bluebird bio Inc. dijo que la FDA ha suspendido los estudios de su terapia celular Lenti-D, también conocida como eli-cel, para tratar un trastorno neurológico genético poco frecuente porque un paciente sufrió una reacción adversa.

Esta empresa biotecnología ubicada en Cambridge, Massachusetts, dijo que recibió un informe de una “sospecha de reacción adversa grave inesperada” un caso de síndrome mielodisplásico que probablemente esté mediado por la inserción del vector lentiviral Lenti-D en un paciente que fue tratado con Lenti-D durante más de un año en un ensayo de fase 3.

De acuerdo Bluebird bio la evidencia disponible sugiere que las características específicas del diseño de Lenti-D LVV probablemente contribuyeron al evento, y que la FDA ha suspendido el programa.

La compañía explicó que planea trabajar con reguladores y médicos para resolver la suspensión lo antes posible, y agregó

que no espera que la suspensión afecte a sus programas en anemia de células falciformes, beta-talasemia u oncología.

Bluebird bio añadió que espera completar la presentación de su solicitud de licencia de biológicos renovable para eli-cel este año, sujeto a la resolución de esta suspensión.

El mes pasado, la Unión Europea aprobó el medicamento, comercializado como Skysona, para ciertos pacientes menores de 18 años con adrenoleucodistrofia cerebral, que se produce en la infancia y puede provocar una pérdida progresiva e irreversible de la función neurológica y la muerte.

Nota de Salud y Fármacos: un artículo publicado en Science [1] informa que además de este caso, hubo dos pacientes que desarrollaron problemas en la médula ósea que podrían evolucionar hacia un síndrome mielodisplásico, y este a su vez puede desencadenar una leucemia. Los investigadores saben desde hace mucho tiempo que los virus que insertan material genético en el genoma pueden activar genes del cáncer.

1. Servick K. Gene therapy clinical trial halted as cancer risk surfaces, Science, 11 de agosto de 2021.