

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 25, número 4, noviembre 2022



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912 EE.UU. Teléfono: (202) 999-9079 ISSN 2833-0463 DOI 10.5281/zenodo.7365825

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)

Novedades sobre la Covid

Los estudios con resultados favorables para los tratamientos covid-19 que más se citan resultan ineficaces en los grandes ensayos John P.A. Ioannidis	1
Transparencia y características de los informes de los ensayos controlados aleatorios relacionados con covid-19 Philipp Kapp, Laura Esmail, Lina Ghosn, Philippe Ravaud y Isabelle Boutron	1
Evaluación del sesgo de publicación en 12 ensayos clínicos con molnupiravir para tratar la infección por SARS-CoV-2 en 13.694 pacientes Jack Lawrence, Manya Mirchandani, Andrew Hill et al.	2
Vacunas COVID-19: una mirada a la ética de la investigación clínica en niños L. Cabiedes-Miragaya, I. Galende-Domínguez	3
Los que financian la investigación pueden abordar el desperdicio en investigación: lecciones de la investigación sobre covid-19 Till Brucker	3
Experiencia de los Comités de Ética de la Investigación. Los Comités de África durante la pandemia covid-19 Y. Woldeamanuel, S. M. Abay, Akililu Alemu Ashuro et al.	6

Herramientas Útiles

Transparencia en los ensayos clínicos: Guía para los responsables de la formulación de políticas Cochrane, The Collaboration for Research Integrity and Transparency, Transparency International, 2017	6
---	---

Globalización y Ensayos Clínicos

Por qué Europa pierde competitividad frente a Asia en ensayos clínicos Carmen Torrente. Madrid	27
Participación de países de ingresos medios bajos y altos en ensayos clínicos de oncología dirigidos por países de ingresos altos F. Rubagumya, WM. Hopman, B. Gyawali et al.	29
Colombia. Expertos sugieren dejar de realizar estudios clínicos en el país J.H. Duque, J. Escobar J, N. Homedes, C. Ovalle, A. Ugalde, B. Useche	29

Ensayos Clínicos y Ética

Aspectos éticos de discontinuar un tratamiento para hacer una investigación Salud y Fármacos	30
El doble estándar en los ensayos clínicos oncológicos: el grupo control Salud y Fármacos	31
Nuevo libro: Por el Bien Común: Fundamentos Filosóficos de la Ética en Investigación Salud y Fármacos	31
Cómo un suicidio en un ensayo clínico convirtió a un bioeticista en un delator — Su consejo para otros posibles delatores: no lo hagan solos Kristina Fiore	32
El ensayo AGILE de ivosidenib más azacitidina versus azacitidina sola: ¿Cuántas limitaciones son demasiadas? A. Bhatt, K. Powell, V. Prasad	34
IQVIA y la privacidad de la información clínica Salud y Fármacos	34

Acusan a tres empleados de una clínica en Miami por falsificar información en ensayos clínicos EFE	37
---	----

Comités de Ética en Investigación

"Medimos lo que podemos medir": dificultades para definir y evaluar la calidad del Comité de Ética de Investigación H. Fernandez Lynch, W. Eriksen, J.T.Clapp	37
Comités de Ética de Investigación y actividades posteriores a la aprobación: un estudio cualitativo sobre las perspectivas de los representantes de los comités de ética de la investigación europeos Shereen Cox, Jan Helge Solbakk y Rosemarie D. L. C. Bernabe	38

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Los investigadores de cáncer no pueden acceder a los datos de los ensayos clínicos de los medicamentos de altas ventas Melissa Davey	38
Transparencia de ensayos clínicos e intercambio de datos entre empresas biofarmacéuticas, y el papel del tamaño, la ubicación y el tipo de producto de la empresa: un análisis descriptivo transversal S.A. Axson, Mello MM, Lincow D, et al.	40
Brasil. Regulación ética de la investigación en Brasil: el rol de control social Jennifer Braathen Salgueiro, Corina Bontempo Duca de Freitas	40
Evaluación del registro prospectivos de estudios y del informe de resultados de los ensayos realizados en Canadá en 2009-2019 Mohsen Alayche, Kelly D. Cobey, Jeremy Y. Ng et al	40
EE UU y Canadá toman medidas para lograr que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos Salud y Fármacos	41
Los Institutos Nacionales de Salud no se aseguraron de que todos los resultados de los ensayos clínicos se comunicaran de acuerdo con los requisitos federales Office of the Inspector General, A-06-21-07000 12 de agosto de 2022	42
Para desacreditar el argumento de otorgar recompensas económicas adicionales para los ensayos confirmatorios Brook Baker	42
Califf y los ensayos clínicos de un solo brazo Salud y Fármacos	43
Nuevo borrador de guía de la FDA para proteger a los niños que participan en ensayos clínicos FDA, 23 de septiembre de 2022	44
La FDA toma medidas para armonizar aún más las regulaciones de investigación clínica con la regla común del HHS Hilary Marston, y Ann Meeker-O'Connell	45
La Unión Europea arranca la remodelación de los ensayos clínicos Carmen López	47
Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos Pere Íñigo	47
Regulación de los ensayos clínicos en Europa. Requisitos legales de información y estrategias reguladoras en siete países clave Till Bruckner	49
Adopción de las mejores prácticas de la Organización Mundial de la Salud en la transparencia de los ensayos clínicos en las políticas europeas de financiación de la investigación médica Till Bruckner, Florence Rodgers, Lea Styrmisdóttir et al	50

Reino Unido. Transparencia en los ensayos clínicos: El modelo británico Till Bruckner	51
--	----

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

El consentimiento informado para participar en los ensayos clínicos FDA, 4 de enero de 2018	52
Los ensayos clínicos descentralizados: ¿Es realmente algo innovador? Salud y Fármacos	54
El papel de los Comités Asesores de la Comunidad en los ensayos clínicos relacionados con el VIH realizados en la comunidad: un estudio cualitativo de Tanzania Pancras G, Sunguya BF, Sirili N, Balandya E, Lyamuya E, Mmbaga BT.	55
¿Qué impulsa la inscripción en ensayos clínicos oncológicos? Un análisis empírico de los estudios que han logrado la autorización de la FDA (2015-2020) K. Jenei, A. Haslam, T. Olivier et al	56
Un App para que los médicos identifiquen a los candidatos a participar en un ensayo clínico Salud y Fármacos	57
PhRMA invierte para aumentar la diversidad en los ensayos clínicos Salud y Fármacos	57
Las opiniones de los participantes en el estudio y otras partes interesadas sobre el acceso posterior al ensayo utilizando fotovoz y entrevistas semiestructuradas N. Ngwenya, C. Iwuji, N. Petersen et al	58
Cuatro razones por las que muchos de los consentimientos informados que se otorgan en la investigación clínica no son válidos: análisis crítico de las prácticas actuales Wisgalla A, Hasford J	58

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

Validación por parte de la FDA de los criterios indirectos de valoración en oncología: 2005-2022 A. Walia, A. Haslam, V. Prasad	59
Consecuencias del diseño de los ensayos oncológicos y dudas sobre los datos de eficacia y seguridad en las evaluaciones de tecnologías de salud D. Trapani, K. Tay-Teo, M.E. Tesch et al	60
Cambios del adyuvante del trastuzumab en los ensayos: para reducir la toxicidad en el cuidado de los pacientes E. Tuia Jordan, Timothée Olivier, Vinay K. Prasad	60
Uso de inhibidores del punto de control antes del tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas: ¿es incuestionablemente mejor antes que después? T Olivier, V. Prasad	61
Ensayos clínicos aleatorios controlados que han sido retractados y no se corrigieron en las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica que los citaban Yuki Kataoka, Masahiro Banno, Yasushi Tsujimoto et al.	61

Novedades sobre la Covid

Los estudios con resultados favorables para los tratamientos covid-19 que más se citan resultan ineficaces en los grandes ensayos (*High-cited favorable studies for COVID-19 treatments ineffective in large trials*)

John P.A. Ioannidis

Journal of Clinical Epidemiology, 2022;148:1-9 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.04.001>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(4)

Tags: estudios no aleatorios, covid-19, sesgo, Altmetric, citas, estudios confirmatorios, pandemia, citas académicas, validez de los resultados, estudios refutados, ECA, confirmar los resultados

Aspectos destacados

- Muchos de los estudios con conclusiones favorables para los tratamientos covid-19 que más se citan son refutados en los grandes ensayos.
- Los estudios clínicos refutados que más se citan también atraen la atención de los medios de comunicación y de las redes sociales.
- Los ensayos clínicos refutados que más se citan siguen siendo citados acriticamente después de ser refutados.
- Hay que ser muy precavidos al considerar los primeros estudios observacionales y los pequeños ensayos aleatorios.

Resumen

Objetivos. Evaluar cuantos de los tratamientos de la enfermedad por coronavirus 2019 que en los grandes ensayos controlados aleatorios (ECA) no confirmaron sus beneficios, habían informado resultados de estudios clínicos favorables en los artículos más citados.

Diseño y entorno del estudio. Búsquedas en Scopus (23 de diciembre de 2021) para identificar artículos que informaban resultados de ensayos clínicos con lopinavir-ritonavir, hidroxiclороquina, azitromicina, remdesivir, plasma convaleciente, colchicina o interferón (intervenciones índice) con >150 citas. Sus conclusiones se correlacionaron con las características del diseño del estudio. Se analizaron las 10 citas más recientes del artículo más citado para cada intervención índice para ver si criticaban el estudio que se había citado mucho. También se obtuvieron las puntuaciones de Altmetric.

Resultados. Se identificaron cuarenta artículos elegibles de estudios clínicos que habían recibido >150 citas. Veinte de los

cuarenta (50%) aportaban conclusiones favorables y cuatro eran equívocas. Los artículos más citados con conclusiones favorables eran raramente ECAs (3/20), aunque los que no tenían conclusiones favorables eran mayoritariamente ECAs (15/20, P = 0,0003). Sólo un ECA con conclusiones favorables tenía más de 160 pacientes. La cantidad de citas se correlacionó fuertemente con las puntuaciones de Altmetric, especialmente las noticias. Sólo nueve (15%) de las 60 citas recientes de los estudios más citados con conclusiones favorables o equívocas fueron críticas.

Conclusión. Muchos estudios clínicos con conclusiones favorables para los tratamientos de la enfermedad por coronavirus 2019, en gran medida ineficaces, se citan y difunden de forma acítica. Los primeros estudios observacionales y los pequeños ensayos aleatorizados pueden provocar afirmaciones espurias de eficacia que se perpetúan.

¿Qué hay de nuevo?

Conclusiones principales

- Muchos estudios muy citados con conclusiones favorables a los tratamientos covid-19 fueron refutados en los ensayos de gran tamaño.
- Los estudios clínicos que más se citaron y fueron refutados también trajeron la atención de los medios de comunicación y de las redes sociales.
- En gran medida, los ensayos que más se citaron y que fueron refutados siguieron siendo citados acriticamente después de su refutación.

¿Qué añade esto a lo que se sabe?

- La investigación clínica relacionada con covid-19 puede ser muy propensa a las afirmaciones exageradas.

¿Qué significa/qué debería cambiar ahora?

- Hay que ser muy precavido al considerar los primeros estudios observacionales y los pequeños ensayos aleatorios sobre los tratamientos covid-19.

Transparencia y características de los informes de los ensayos controlados aleatorios relacionados con covid-19

(*Transparency and reporting characteristics of COVID-19 randomized controlled trials*)

Philipp Kapp, Laura Esmail, Lina Ghosn, Philippe Ravaud y Isabelle Boutron

BMC Medicine 2022; 20 (363) <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02567-y>

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

Tags: transparencia en los ensayos clínicos, ECA, informes de resultados, revisión por pares, calidad de la ciencia, calidad de las publicaciones, pandemia

Resumen

Antecedentes. En el contexto de la pandemia de covid-19, los ensayos controlados aleatorios (ECA) son esenciales para

respaldar la toma de decisiones clínicas. Nuestro objetivo es (1) evaluar y comparar las características de los informes de ECA que se incluyen en las publicaciones preliminares (preprints) con las de las publicaciones revisadas por pares y (2) evaluar si el proceso de revisión por pares mejora los informes que aparecen en las publicaciones preliminares y que posteriormente se publican en revistas revisadas por pares.

Métodos. Hicimos búsquedas en el registro de estudios covid-19 de Cochrane y en la plataforma L OVE COVID-19 para identificar todos los informes de ECA que evaluaron tratamientos farmacológicos para covid-19, hasta mayo de 2021. Extrajimos indicadores de transparencia (p. ej., registro de ensayos, intención de compartir datos) y evaluamos la integridad del informe (es decir, algunos elementos CONSORT importantes, los conflictos de intereses, la aprobación ética) mediante un formulario de extracción de datos estandarizado. También identificamos informes emparejados que se publicaron en formato preliminar y en publicaciones revisadas por pares.

Resultados. Identificamos 251 informes de ensayos: 121 (48%) se publicaron por primera vez en revistas revisadas por pares y 130 (52 %) se publicaron por primera vez como publicaciones preliminares. Hubo poca transparencia. Aproximadamente la mitad de los ensayos se registraron prospectivamente (n = 140, 56 %); el 38% (n = 95) puso a disposición los protocolos completos y el 29% (n = 72) proporcionó acceso a su informe del plan de análisis estadístico. El 68% (n = 170) de los informes incluyeron información sobre la intención de compartir los datos, de los cuales el 91% declaró su disposición a compartir.

La integridad del informe fue baja: solo el 32% (n = 81) de los ensayos definieron en detalle las medidas de resultados primarias preespecificadas. El 57% (n = 143) describió el proceso de enmascaramiento de la asignación. En general, el 51% (n = 127) informó adecuadamente los resultados primarios, mientras que solo el 14% (n = 36) de los ensayos describió adecuadamente los daños. Los resultados primarios informados en los registros de ensayos y en los informes publicados fueron inconsistentes en el 49% (n = 104) de los ensayos; de ellos, solo el 15% (n = 16) reveló el cambio de la medida de resultado en el informe. No hubo diferencias importantes entre los preprints y las publicaciones revisadas por pares. De los 130 ECA publicados como publicaciones preliminares, 78 se publicaron posteriormente en una revista revisada por pares. Para la mayoría de los artículos, el proceso de revisión por pares no mejoró la calidad de la mayoría de los ítems.

Conclusiones. La transparencia, la integridad y la consistencia de los informes de los ensayos clínicos relacionados con covid-19 fueron insuficientes tanto en las publicaciones preliminares como en las publicaciones revisadas por pares. Una comparación de informes emparejados publicados en preimpresión y en la publicación revisada por pares no documentó mejoras importantes.

Evaluación del sesgo de publicación en 12 ensayos clínicos con molnupiravir para tratar la infección por SARS-CoV-2 en 13.694 pacientes

(Evaluation of publication bias for 12 clinical trials of molnupiravir to treat SARS-CoV-2 infection in 13,694 patients)

Jack Lawrence, Manya Mirchandani, Andrew Hill et al.

Research Square, 2 de agosto de 2022, PREPRINT (Versión 1) disponible en Research Square

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1913200/v1>

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

Tags: covid 19, pandemia, secretismo, transparencia en los ensayos clínicos, transparencia en la investigación, Merck, MSD, covid-19, pandemia, ensayos clínicos en India, CTRI, Transparimed, MOVE-OUT

Resumen

Introducción: durante la pandemia de covid-19, Merck Sharp and Dohme (MSD) adquirió los derechos de licencia a nivel global para molnupiravir. MSD permitió a los fabricantes indios producir el medicamento bajo licencia voluntaria. Las empresas indias realizaron ensayos clínicos locales para evaluar la eficacia y seguridad de molnupiravir.

Métodos: Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos Clínicos de India (CTRI) para identificar los ensayos registrados de molnupiravir en India. Se realizaron investigaciones posteriores para evaluar qué ensayos clínicos se habían presentado o publicado

Resultados: Según el CTRI, se realizaron 12 ensayos aleatorios de molnupiravir en India, en 13.694 pacientes, a partir de fines de mayo de 2021. En julio de 2022, ninguno de los 12 ensayos se había publicado, uno se presentó en una conferencia médica y dos se anunciaron en comunicados de prensa que sugerían el fracaso del tratamiento. Los resultados de tres ensayos se compartieron con la Organización Mundial de la Salud. Uno de estos tres ensayos aportó muchos resultados difíciles de explicar, con efectos del tratamiento significativamente diferentes a los del

ensayo MOVE-OUT que MSD había hecho en una población similar.

Discusión: La falta de resultados va en contra de las prácticas establecidas y resulta en que aproximadamente el 90 % de los datos mundiales sobre molnupiravir no se han publicado de ninguna forma. Se requiere acceso a las bases de datos a nivel de paciente para investigar los riesgos de sesgo o fraude médico.

Nota de Salud y Fármacos: Transparimed [1] se hizo eco de este estudio y añadió que, en agosto 2022, molnupiravir (Lagrevio) se estaba administrando a pacientes con covid en EE UU, el Reino Unido e India. La Organización Mundial de la Salud había emitido una “recomendación condicional” para su uso en algunos grupos de pacientes, y las ventas globales hasta ese momento, en más de 30 países, ascendían a US\$3.200 millones. Ni siquiera los reguladores indios o la OMS habían tenido acceso completo a los datos. El registro de ensayos clínicos de la India tampoco incluía datos completos y actualizados sobre dichos estudios.

Los pocos datos públicos de los ensayos indios inspiraban poca confianza, pues el reclutamiento de participantes fue sospechosamente rápido. Además, uno de los ensayos con 1218 pacientes no informó ningún efecto adverso grave.

En noviembre de 2021, el comité asesor de la FDA autorizó con bastante oposición el uso de emergencia del molnupiravir,

afirmando que había poca información sobre su seguridad y eficacia; y uno de los expertos comentó que podía inducir el desarrollo de variantes difíciles de manejar.

La empresa ha firmado contratos para ofrecer 10 millones de tratamientos en todo el mundo este año. El gobierno del Reino Unido ha adquirido hasta ahora más de 2 millones por US\$700 por tratamiento de cinco días.

En marzo de 2022, un editorial de BMJ [2] advirtió que la decisión de comercializar el medicamento en EE UU y en el

Reino Unido había sido prematura y estaba basada en "hallazgos de ensayos incompletos y no replicados". La Agencia Europea de Medicamentos aún no había decidido aprobar el medicamento.

Referencia

1. Bruckner T. Clinical trial results for \$3.2 billion Covid drug are missing in action. <https://www.transparimed.org/single-post/molnupiravir-clinical-trials-india>
2. Brophy J M. Molnupiravir's authorisation was premature BMJ 2022; 376 :o443 doi:10.1136/bmj.o443

Vacunas COVID-19: una mirada a la ética de la investigación clínica en niños

(COVID-19 vaccines: a look at the ethics of the clinical research involving children)

L. Cabiedes-Miragaya, I. Galende-Domínguez

Journal of Medical Ethics 2022;48:666-671 Published online 2022 Feb 10. doi: [10.1136/medethics-2021-107941](https://doi.org/10.1136/medethics-2021-107941)

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

Tags: pandemia, covid-19, ensayos clínicos en pediatría, ECA en pediatría

Resumen

Se está vacunando a millones de niños contra el SARS-CoV-2 en muchos países del mundo. Las preocupaciones éticas que genera la investigación clínica en niños apenas han sido abordadas en la literatura, a pesar de que la población pediátrica es particularmente vulnerable en este contexto. Se debe incluir a los niños en los planes de investigación de vacunas contra el covid-19. No obstante, hay que valorar críticamente en qué medida se están realizando ensayos clínicos con criterios metodológicos y éticos que permitan concluir que los resultados son válidos y, en consecuencia, en qué medida los planes de vacunación infantil están científicamente justificados.

El objetivo principal de este artículo es analizar críticamente el proceso de investigación clínica de las vacunas contra la covid-19 en niños, destacando las preocupaciones éticas que surgen, incluyendo la necesidad de estratificar el análisis de los

resultados de los adolescentes mayores antes de continuar, si es necesario realizar más investigaciones, en orden decreciente de edad. Se analiza el desarrollo de vacunas contra el covid-19, con especial atención a la participación de los niños a lo largo de su desarrollo clínico, incluyendo una revisión de los ensayos clínicos registrados en tres bases de datos internacionales. También ofrecemos algunas consideraciones adicionales sobre la inclusión de menores en los planes de vacunación.

Finalmente, concluimos con algunas recomendaciones, haciendo especial énfasis en las siguientes responsabilidades éticas: la investigación en niños únicamente se debe realizar cuando se haya realizado previamente la correspondiente investigación en adultos; las cuestiones que conciernen a las necesidades y los derechos de los niños se deben abordar de forma específica; y, por tanto, se deben cumplir los más altos estándares de calidad ética y científica.

Artículo en inglés de libre acceso

Los que financian la investigación pueden abordar el desperdicio en investigación: lecciones de la investigación sobre covid-19

(Research funders can tackle research waste – Lessons from COVID-19 research)

Till Brucker

LSE, 24 de agosto de 2022

<https://blogs.lse.ac.uk/impactofsocialsciences/2022/08/24/research-funders-can-tackle-research-waste-lessons-from-covid-19-research/>

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

Tags: pandemia, malversación en la investigación, tratamientos covid, problemas de diseño de ECA, muestras demasiado pequeñas, ensayos clínicos no representativos, transparencia en los resultados de investigación, publicación de ECA, secretismo en la investigación, patrocinadores de investigación

Si bien la pandemia de covid-19 promovió estrategias de investigación más rápidas y abiertas, también reveló que sigue habiendo investigación que se desperdicia y se duplican los esfuerzos de investigación. Till Bruckner aporta evidencia sobre cómo el desperdicio en investigación continúa impactando la medicina y otros campos, y destaca los avances que varios financiadores han realizado para promover la publicación responsable y el uso de los hallazgos negativos.

Los investigadores clínicos se ganaron un merecido respeto durante la pandemia, pero los titulares de prensa solo cuentan una parte de lo sucedido. Si bien las vacunas se desarrollaron y comercializaron de manera eficiente y a una velocidad récord, el proceso de búsqueda de tratamientos efectivos para covid fue desastroso.

Durante los primeros meses de la pandemia, en todo el mundo, los equipos académicos de investigación se apresuraron a establecer cientos de ensayos clínicos. Decenas de miles de pacientes hospitalizados fueron aleatorizados para recibir placebo o un fármaco. Sin embargo, pocos de esos pequeños ensayos

aportaron evidencia útil, y los resultados de muchos de ellos aún no se han divulgado. Prácticamente todo el conocimiento útil proviene de un puñado de ensayos grandes y eficientes que rápidamente reclutaron pacientes y publicaron sus resultados.

Al final, la mayoría de los ensayos de medicamentos covid se desecharon [1], un fenómeno persistente que le cuesta al mundo aproximadamente US\$17.000 millones cada año, principalmente porque muchos resultados nunca se divulgan.

La no publicación y la publicación incompleta de los resultados de los ensayos clínicos es un fenómeno generalizado en medicina. Cuando se establece que un tratamiento que parecía prometedor no ayuda a los pacientes, los científicos se sienten tentados a seguir adelante y lanzar el siguiente ensayo en lugar de "perder" su tiempo publicando resultados decepcionantes en una revista médica poco conocida.

Si bien esto tiene mucho sentido desde la perspectiva del equipo que realizó el ensayo, el impacto que la acumulación de estos eventos ha tenido en la medicina es desastroso. Diferentes equipos de investigación tropiezan repetidamente en los mismos callejones sin salida.

Peor aún, como es más probable que se acepte la publicación de los ensayos con resultados "positivos", toda la base de evidencia médica está muy distorsionada. La literatura científica exagera sistemáticamente los beneficios y minimiza los daños de los tratamientos, como muestra un ejemplo que involucra una cohorte de ensayos con antidepresivos: de 15 estudios con resultados positivos y 15 estudios con resultados negativos, se publicaron 17 estudios con resultados positivos y siete con resultados negativos [2].

Este problema no se limita a los ensayos clínicos. Se han documentado patrones similares en psicología y, más ampliamente, en todas las ciencias sociales, incluyendo la economía, lo que podría socavar la formulación de políticas basadas en evidencia [Nota SyF: y también provocar la repetición innecesaria de estudios].

El principal impulsor de la falta de publicación de resultados son los incentivos académicos, que recompensan la divulgación de resultados espectaculares en revistas prestigiosas, al tiempo que castigan a los investigadores que 'pierden' su tiempo publicando hallazgos menos emocionantes, pero igualmente valiosos desde el punto de vista científico. Por lo tanto, año tras año, la costosa montaña de investigación desechada sigue creciendo.

Pero ¿por qué los contribuyentes deberían pagar por una investigación invisible que no beneficia a la ciencia, y mucho menos a la sociedad en general? Los financiadores de investigación médica se hacen cada vez más esta pregunta. En 2017, algunos de los financiadores más grandes del mundo se comprometieron formalmente a exigir que todos los beneficiarios registraran previamente sus ensayos clínicos antes de que empezaran a reclutar (para desalentar que posteriormente solo informaran sobre una selección de variables) y a publicar un resumen de sus resultados en los registros de ensayos en un plazo de 12 meses tras su conclusión (para garantizar su publicación rápida independientemente de si las revistas académicas aceptan un artículo científico).

Mientras tanto, las revistas médicas se han comprometido a no considerar los resultados que se informan en los registros como "publicación previa", por lo que los investigadores no deben temer que sus artículos sean rechazados por haber divulgado los resultados en otro lugar. Es importante destacar que las revistas han cumplido esta promesa.

Recientemente, un equipo del que formé parte comprobó si los financiadores de investigación en Europa se estaban tomando en serio la lucha contra el desperdicio en la investigación. Descubrimos que los financiadores del Reino Unido se desempeñan mejor que el resto, con diferencia (Nota SyF: los interesados pueden ver el gráfico en el artículo original).

Hoy, si recibe una subvención del Instituto Nacional de Investigación en Salud o del Consejo de Investigación Médica (*National Institute of Health Research or the Medical Research Council*) para realizar un ensayo clínico, no solo verificarán si hizo públicos los resultados según lo requerido, sino que también se negarán a otorgarle más subvenciones si usted no les entrega los resultados de la investigación.

Otros financiadores incluían menos salvaguardas, pero muchos nos prometieron que abordarían las brechas restantes en un futuro cercano. En general, los comentarios que recibimos de los financiadores europeos fueron sorprendentemente positivos.

Mientras tanto, al otro lado del Atlántico, abordar el desperdicio en la investigación también está ocupando un lugar destacado en la agenda de los financiadores. A principios de agosto, una auditoría descubrió que los resultados de más de un tercio de los ensayos clínicos financiados por los Institutos Nacionales de Salud no se habían hecho públicos [3]. En respuesta, el financiador de investigación médica más grande del mundo prometió tomar las medidas necesarias para rectificar la situación.

Entonces, ¿qué pueden hacer los financiadores en otros campos para frenar el desperdicio en investigación que ellos financian?

En primer lugar, los financiadores deberían dejar de hablar de "cambiar la cultura de la investigación".

El discurso del cambio cultural sugiere que si capacitamos a suficientes investigadores jóvenes en los principios de la ciencia abierta, todo mejorará mágicamente, una vez que la vieja guardia haya dejado los viejos vicios.

En realidad, mientras los financiadores sigan castigando a los que hacen lo correcto, nada cambiará. Por ejemplo, el uso de reglas de publicación para informar la concesión de becas perpetúa activamente una cultura que desincentiva la publicación de resultados 'negativos'. Por muchas declaraciones magnánimas o sesiones de capacitación para estudiantes de doctorado que se hagan, eso no cambiará. Solo cuando los financiadores cambien los incentivos, cambiará la cultura de la investigación.

En segundo lugar, los financiadores deben establecer reglas claras y comunicarlas claramente.

Un tercio de los financiadores de la investigación médica que incluimos en nuestra cohorte europea ahora requiere

explícitamente que los investigadores hagan públicos sus resultados clínicos, en un registro de ensayos, dentro de un plazo de 12 meses, punto final. Esa es una regla clara. (Sugerencia: "alentamos a X e Y" no es una regla clara, y "requerimos que toda la investigación se realice de acuerdo con este documento de 200 páginas con hipervínculo" no califica como comunicación clara).

En tercer lugar, los financiadores deben controlar si sus beneficiarios están siguiendo las reglas.

Los Institutos Nacionales de Salud habían comunicado claramente durante mucho tiempo que sus beneficiarios tenían que hacer públicos los resultados de los ensayos en un registro dentro de los 12 meses, pero más de un tercio no lo hicieron, y su financiador nunca hizo nada al respecto. Si los financiadores no dan seguimiento al incumplimiento, el resultado es que penalizan a los investigadores concienzudos que invierten tiempo en divulgar los resultados en el registro (sin agradecerse), mientras que sus pares pueden utilizar ese tiempo para redactar su próxima propuesta.

Monitorear que se informen los resultados no equivale a "vigilar" a los investigadores. En la mayoría de los casos, un recordatorio amistoso por correo electrónico es todo lo que se necesita para garantizar que los resultados se divulguen a tiempo; el problema suele ser simplemente el olvido, no malas intenciones. Varios financiadores de investigaciones clínicas han demostrado que se puede monitorear la divulgación de resultados de forma centralizada sin que los beneficiarios tengan que llenar formularios adicionales [4]. De igual manera, la innovadora estrategia nacional de transparencia #MakeItPublic del Reino Unido se diseñó deliberadamente para que ayude a los investigadores y, por lo tanto, ha recibido una cálida bienvenida por parte de la comunidad de investigación médica del Reino Unido [5].

Finalmente, los financiadores deben lograr que hacer públicos los resultados de las investigaciones sea la norma en las publicaciones académicas.

En este modelo, las revistas deciden publicar o no un estudio en función de la calidad del protocolo de investigación antes de que se conozcan los resultados. De esa manera, se recompensa a los investigadores por hacer excelente ciencia, en lugar de promover que seleccionen datos y hagan otras acrobacias estadísticas cuestionables para generar los resultados espectaculares que les ayudarán a avanzar sus carreras.

Hasta la fecha, solo unos pocos cientos de revistas académicas ofrecen este formato [6]. Los financiadores podrían impulsar fácilmente el registro de los informes en más revistas lanzando programas de financiación especiales y proclamando en voz alta que a partir de 2030 requerirán que todas las investigaciones aplicables se publiquen en ese formato. Si bien no todos los tipos de investigación encajan en un marco de Registro de Informes, este simple paso podría reducir significativamente el desperdicio de investigación para los muchos de los estudios.

Entonces, queridos patrocinadores, dejen de hablar sobre el cambio cultural y comiencen a hacerlo realidad.

Referencias

1. Bruckner T, Vidal J. Report covid-19 clinical trial integrity. Impact on global health and the future European regulatory agenda. HAI, Transparimed, Mayo 2022
2. Turner EH, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, de Vries YA (2022) Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: Updated comparisons and meta-analyses of newer versus older trials. *PLoS Med* 19(1): e1003886. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003886>
3. OIG. The National Institutes of Health Did Not Ensure That All Clinical Trial Results Were Reported in Accordance With Federal Requirements (A-06-21-07000). OIG, DHHS. Agosto 2022 A-06-21-07000 <https://oig.hhs.gov/oas/reports/region6/62107000.pdf>
4. Knowles RL, Ha KP, Mueller J, et al Challenges for funders in monitoring compliance with policies on clinical trials registration and reporting: analysis of funding and registry data in the UK. *BMJ Open* 2020;10:e035283. doi:10.1136/bmjopen-2019-035283
5. NHS. Make it Public: transparency and openness in health and social care research. 11 de octubre de 2021 <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/make-it-public-transparency-and-openness-health-and-social-care-research/#vision>
6. Center for Open Science. Registered Reports: Peer review before results are known to align scientific values and practices. <https://www.cos.io/initiatives/registered-reports>

Nota de Salud y Fármacos. Un artículo de Reshma Ramachandran y Andre Goldman [1] analiza la necesidad de hacer cambios en la forma en que los NIH abordan el acceso equitativo global a las tecnologías médicas financiadas con fondos públicos, dado el papel de la agencia como el mayor financiador público de la investigación biomédica, así como la necesidad global persistente y las limitaciones inherentes de otros remedios que se puedan adoptar más adelante. El artículo afirma que la Administración Biden tiene la oportunidad y la responsabilidad de nombrar un nuevo director de los NIH que se comprometa a adoptar cambios que integren estas preocupaciones en las licencias y los acuerdos de financiación de los NIH. Específicamente, el artículo propone que los NIH involucren de manera transparente a partes interesadas dispares (sociedad civil, industria, academia y otros) para discutir problemas de acceso equitativo global y buscar consenso para adoptar acercamientos prácticos, y que uno de esos acercamientos debería ser obligar a que los países de ingresos bajos y medios puedan tener acceso asequible a las licencias y los acuerdos de financiación de los NIH. El artículo hace referencia y describe un ejemplo exitoso de un enfoque de este tipo que se negoció en UCLA entre el Grupo de Desarrollo de Tecnología de la Universidad, las Universidades Aliadas para Medicamentos Esenciales y el Fondo de Patentes de Medicamentos, y se ha incorporado a las licencias de la universidad sin problemas desde 2020.

Referencia

1. "How The Next NIH Director Can Ensure Global Equitable Access To Medical Technologies", *Health Affairs Forefront*, August 25, 2022. DOI: 10.1377/forefront.20220823.180659

Experiencia de los Comités de Ética de la Investigación. Los Comités de África durante la pandemia covid-19*(Experience of Research Ethics Committees in Africa during the COVID-19 Pandemic)*

Y. Woldeamanuel, S. M. Abay, Akililu Alemu Ashuro et al.

Research Square, 8 de Agosto de 2022, PREPRINT <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1829038/v1>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)***Tags:** CEI, IRB, pandemia, capacidad de los CEI, descripción de CEI, revisión ética de la investigaciónRevisión Ética (*Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethics Review SIDCER*).**Resumen**

Antecedentes y objetivo. A nivel mundial, covid-19 ha generado una serie de desafíos, incluyendo el funcionamiento de los comités de ética de la investigación (CEI), y se espera que el impacto sea más pronunciado en países con recursos limitados. El objetivo de este estudio fue identificar los desafíos y las funciones que los CEI africanos tuvieron que implementar durante la pandemia.

Método. Se realizó un estudio transversal que abarcó países anglófonos y francófonos de África. Los datos se recopilaron mediante un cuestionario cerrado que se administró por internet. El enlace al formulario se envió a los presidentes y secretarios de los CEI para que lo completaran en línea. El análisis descriptivo de los datos se realizó con Microsoft Excel y SPSS versión 25.

Resultados. Respondieron un total de 98 participantes (50 miembros y 48 presidentes) de 16 países africanos. La edad promedio (desviación estándar) de los miembros de los CEI fue 47 (12) y más de la mitad de los presidentes 27 (54%) eran mujeres. La mayoría de los miembros y de los presidentes de los CEI eran médicos, mientras que el 48% de los CEI estaban afiliados a institutos académicos. El noventa por ciento de los presidentes de los CEI informaron que su CEI estaba acreditado; sin embargo, solo tres habían recibido el reconocimiento de la Iniciativa Estratégica para el Desarrollo de Capacidades en

Los CEI informaron que revisaron protocolos relacionados con covid-19. En 2019, los presidentes de los CEI dijeron que se habían revisado 5.860 protocolos, y en el 2020 recibieron un 13% adicional. Durante la pandemia de covid-19, hubo un aumento en las modificaciones al protocolo (79%), las desviaciones (29%) y la terminación anticipada de protocolos (25%). La mayoría (96%) de los CEI siguieron las políticas institucionales de prevención de la covid-19, incluyendo los límites a las reuniones presenciales y el cambio a plataformas virtuales. Los desafíos que enfrentaron los CEI al revisar las propuestas relacionadas con covid-19 se relacionaron con el balance riesgo/beneficio, el diseño científico y el consentimiento informado.

Conclusión. La pandemia de covid-19 ha impactado las funciones de los REC en África, tanto en el aumento del volumen de propuestas para revisar como en la presentación de nuevos desafíos éticos, incluyendo el análisis del balance riesgo-beneficio. Hay que fortalecer a los CEI de la región a través de diferentes mecanismos, mejorando su capacidad con iniciativas como el programa de reconocimiento SIDCER. Para que ese fortalecimiento sea sostenible, algunas de las intervenciones podrían incluir el establecimiento de bases de datos de CEI nacionales y regionales, y la puesta en marcha de oportunidades de formación continua, preferiblemente a través de una plataforma en línea.

Herramientas Útiles**Transparencia en los ensayos clínicos: Guía para los responsables de la formulación de políticas***(Clinical trial transparency: A Guide for Policy Makers)*Cochrane, *The Collaboration for Research Integrity and Transparency, Transparency International*, 2017<https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/Clinical%20Trial%20Transparency%20-%20A%20Guide%20for%20Policymakers.pdf>Traducido por Beatriz Vejarano, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)***Tags:** ECA, registro de ensayos clínicos, diseminación de resultados de ECA, publicación de resultados de los ECA, informar a los participantes en los ensayos clínicos, CRIT, Transparimed, Cochrane, políticas de ensayos clínicos, patrocinadores de investigación clínica

Cochrane es una red global independiente compuesta por profesionales de la salud, investigadores, defensores de pacientes y otros, que enfrenta el desafío de lograr que las enormes cantidades de evidencia generadas a través de la investigación sirvan para sustentar las decisiones en materia de salud. Cochrane es una organización sin ánimo de lucro con colaboradores de más de 120 países que trabajan juntos para producir información fiable y accesible sobre la salud, libre de patrocinios comerciales y de otros conflictos de interés.

La Colaboración para la Integridad y la Transparencia de la Investigación (*The Collaboration for Research Integrity and Transparency o CRIT por sus siglas en inglés*) es una iniciativa interdisciplinaria lanzada en 2016 en la Universidad de Yale para mejorar la calidad y la transparencia de la investigación relacionada con productos médicos. Por medio de la investigación, la abogacía en defensa de la integridad de la ciencia y el litigio, CRIT busca garantizar que la evidencia clínica que respalda y fundamenta nuestra comprensión de la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, los dispositivos y otros insumos médicos sea exacta, completa, accesible y confiable.

Transparencia Internacional (*Transparency International* o TI) es la principal organización no gubernamental del mundo dedicada a la lucha contra la corrupción. Con más de 100 capítulos a nivel

mundial, TI cuenta con una amplia experiencia y conocimiento de la corrupción a nivel global. El Programa de Productos Farmacéuticos y Salud (PHP por sus siglas en inglés) es una iniciativa global con sede en Transparencia Internacional del Reino Unido. El objetivo general del programa es mejorar la salud mundial y los resultados de la atención médica en beneficio de todas las personas, de todas las edades. Se propone conseguirlo reduciendo la corrupción y promoviendo la transparencia, la integridad y la responsabilidad en los sectores farmacéutico y de la salud.

TranspariMED es una iniciativa que busca acabar con la distorsión de la evidencia en la medicina, y lo hace desarrollando y promoviendo políticas para mejorar la transparencia en los ensayos clínicos.

El presente estudio fue elaborado por Till Bruckner, fundador de TranspariMED, en estrecha colaboración con los miembros del equipo de Cochrane, el CRIT y el Programa de Productos Farmacéuticos y Salud de Transparencia Internacional.

Si bien el contenido de este estudio es responsabilidad exclusiva de Cochrane, CRIT, el Programa Farmacéutico y de Salud de Transparencia Internacional y TranspariMED, muchos expertos externos aportaron generosamente su tiempo para revisar y dar su opinión sobre los primeros borradores del documento. Queremos agradecer a las siguientes personas por sus valiosas contribuciones:

Erick Turner (Universidad de la Salud y las Ciencias de Oregón), Simon Kolstoe (Universidad de Portsmouth), Vaseeharan Sathiyamoorthy (Organización Mundial de la Salud), Fahmy Aboulenein-Djamshidian (Universidad Médica de Viena, TI-Austria), Yannis Natsis (Alianza Europea de Salud Pública), Stuart Buck (Fundación Laura y John Arnold), Al Weigel (Sociedad Internacional de Profesionales de Publicaciones Médicas) y otros tres expertos que solicitaron mantener el anonimato.

Autor: Till Bruckner (TranspariMED) - tillbruckner@gmail.com

Editora: Sarah Harris-Steingrüber (TI-PHP)

Diseño: Jon Le Marquand (TI-UK)

©2017 Transparencia Internacional Reino Unido. Todos los derechos reservados. Este estudio se publica bajo una licencia

Creative Commons BY 3.0. Cualquiera puede citar, reproducir o reutilizar parte o la totalidad de su contenido sin permiso previo, siempre y cuando se cite el estudio original o se establezca un enlace al mismo.

Publicado en diciembre de 2017.

ISBN: 978-1-910778-75-3

Se ha hecho todo lo posible para verificar la exactitud de la información contenida en este informe. Toda la información se considera correcta hasta diciembre de 2017. No obstante, Transparencia Internacional Reino Unido no puede aceptar la responsabilidad de las consecuencias de su uso para otros fines o en otros contextos.

El número de organización benéfica registrada de Transparencia Internacional del Reino Unido es 1112842

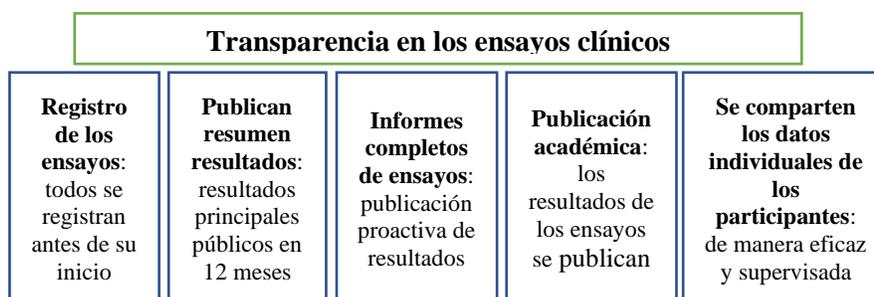
Resumen Ejecutivo

El problema

Los ensayos clínicos son un motor clave de la innovación y el progreso en la medicina, pero los científicos saben desde hace décadas que la base de evidencia existente sobre medicamentos y dispositivos médicos es incompleta y está sesgada debido a la opacidad de los ensayos clínicos. Tanto la comunidad médica como el sector privado y los organismos públicos carecen de acceso a información fiable sobre los beneficios y daños de los medicamentos, dispositivos y tratamientos. Las consecuencias negativas de esta falta de transparencia son graves:

- Los pacientes resultan perjudicados.
- Las agencias de salud pública no pueden tomar decisiones bien fundamentadas.
- Los fondos de la salud pública se desperdician.
- Se frena el progreso médico.
- Los accionistas se exponen a riesgos considerables.

Esta falta de transparencia en los ensayos clínicos puede aumentar el riesgo de influencia indebida, manipulación de los datos y distorsión de la evidencia. Es un síntoma de la limitada intervención de la autoridad reguladora en el proceso de informar. Abre la puerta al fraude y a la corrupción y socava tanto los avances médicos como los objetivos de salud pública.



La solución

Una mayor transparencia en los ensayos clínicos beneficiaría de manera positiva y directa los resultados en los pacientes,

mejoraría la asignación de los escasos recursos para la investigación médica y los servicios de salud, y facilitaría y aceleraría el desarrollo de nuevos tratamientos y curas. La

transparencia de los ensayos clínicos se basa en cinco pilares diferentes:

Implementación

Naciones Unidas ha solicitado recientemente a los gobiernos que tomen medidas para resolver este acuciante problema de salud pública. Lograr que los ensayos clínicos sean más transparentes sería una intervención de bajo costo y altamente rentable. De hecho, con los marcos legales actuales sólo con medidas administrativas se pueden lograr importantes avances en materia de transparencia.

Medidas concretas

Los responsables de la toma de decisiones deberían adoptar las tres medidas siguientes para aumentar la transparencia de los ensayos clínicos y lograr que el sector responda mejor a los ciudadanos, los pacientes, los contribuyentes y los inversionistas:

Primera medida: Garantizar que los ensayos clínicos financiados con fondos públicos se publiquen de manera transparente

Como un primer paso, los responsables a nivel político deberían exigir que todos los organismos públicos que financian investigación dentro de su jurisdicción adopten y amplíen las normas de transparencia de la Organización Mundial de la Salud para la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos, y que se aseguren de su plena aplicación. Con este sencillo primer paso se obtendrían importantes beneficios a un costo mínimo.

Segunda medida: Hacer cumplir las normas existentes para la presentación de informes sobre los ensayos clínicos

En segundo lugar, los responsables de la toma de decisiones deben proporcionar a los organismos gubernamentales los recursos, las competencias y el apoyo político que necesitan para hacer cumplir las leyes, las normas y los reglamentos existentes, que actualmente no se suelen aplicar de forma coherente. Los responsables de la toma de decisiones deben apoyar a las agencias gubernamentales en el desarrollo de mecanismos eficaces de control que acarreen sanciones para lograr que el sector rinda cuentas.

Tercera medida: Reforzar los marcos legales y regulatorios.

En tercer lugar, los responsables de la toma de decisiones deben adaptar las leyes, normas y reglamentos existentes a los estándares mundiales de mejores prácticas y garantizar que todos los ensayos clínicos, pasados y presentes, respeten los cinco pilares de la transparencia en los ensayos clínicos.

ANTECEDENTES

¿Qué son los ensayos clínicos?

Los ensayos clínicos son un motor clave de la innovación y el progreso en la medicina. Los investigadores médicos reclutan voluntarios para participar en ensayos con el fin de investigar si los medicamentos, dispositivos médicos y tratamiento son seguros y eficaces [1]. Los ensayos clínicos suelen determinar la eficacia de un fármaco, dispositivo o tratamiento administrándolo a una serie de pacientes comparando los resultados con un grupo

de control que recibe otro fármaco o un placebo. Los científicos hacen el seguimiento de los participantes en el ensayo, en ambos grupos, para detectar cambios en su estado de salud, así como cualquier efecto secundario negativo que puedan presentar. Al analizar los datos y comparar los dos grupos, los investigadores comprueban si un fármaco, dispositivo o tratamiento es seguro y eficaz.

El proceso de investigación y desarrollo médico es complejo, largo y costoso. Cada año, las empresas farmacéuticas, las universidades y otros grupos de investigación realizan alrededor de 20.000 ensayos clínicos en los que participan más de dos millones de pacientes en todo el mundo, con un costo estimado de más de US\$60.000 millones [2]. Los ensayos de mayor envergadura pueden involucrar a múltiples financiadores, numerosas instituciones de investigación y miles de pacientes en varios países diferentes, lo que presenta formidables desafíos regulatorios.

El diseño, la realización y los resultados de los ensayos clínicos, así como la forma de comunicarlos, tienen importantes repercusiones comerciales y de salud pública. Los organismos gubernamentales utilizan los resultados de los ensayos clínicos para decidir si permiten la comercialización de un nuevo medicamento o dispositivo y si financian su suministro. Igualmente, los ensayos clínicos sirven de base para que los médicos que procuran determinar las mejores opciones de tratamiento para sus pacientes tomen sus decisiones.

¿Por qué son tan importantes los ensayos clínicos?

Los ensayos clínicos son el fundamento de la medicina basada en la evidencia. Los organismos reguladores del gobierno, las agencias de salud pública, las aseguradoras y los médicos de familia se basan en los resultados de los ensayos clínicos para tomar decisiones médicas que pueden salvar vidas. Buscando en los registros de ensayos clínicos y revisando los resultados de los mismos, pueden ver lo que los investigadores de todo el mundo han descubierto y decidir cuáles son las mejores opciones de tratamiento.

Además, los registros de ensayos aportan una visión general del estado actual de los conocimientos médicos y de los proyectos de investigación en curso, permitiendo que los financiadores y a los científicos eviten duplicaciones inútiles y aprovechen el trabajo de los demás (Zarin et al., 2008).

Ensayos no confiables: sesgo al informar y distorsión de la evidencia

Los científicos saben desde hace décadas que la base de evidencia que existe sobre los medicamentos y dispositivos médicos puede estar sesgada. Numerosos estudios han demostrado que la evidencia que se publica sobre medicamentos y dispositivos médicos exagera sistemáticamente los beneficios y resta importancia a los daños (Bekelman et al., 2003; Goldacre, 2012; Golder et al., 2016; Sani, 2014; Song et al., 2010).

Dos factores importantes que contribuyen a este problema son el sesgo al informar y la distorsión de la evidencia.

El **sesgo al informar** se produce cuando es más probable que se divulguen los resultados de los ensayos exitosos que los de los ensayos que fracasan. El sesgo al informar se

debe a múltiples causas. Los actores comerciales tienden a dar prioridad a la publicación de evidencia que hace que sus productos parezcan buenos [3], y a veces utilizan mecanismos contractuales o presiones informales para impedir que los científicos publiquen los resultados de ensayos que van en contra de sus intereses comerciales (Angell, 2005; Bass, 2008; Lexchin, 2003; Steinbrook, 2005).

Incluso cuando no hay intereses comerciales en juego, puede haber sesgos (McGauran et al., 2010). Los editores de las revistas académicas suelen preferir publicar los resultados positivos de ensayos que podrían presagiar nuevos avances médicos. Los científicos lo saben y pueden no intentar publicar los resultados de ensayos con resultados nulos o negativos; y si lo intentan, posiblemente no encuentren una revista de alto perfil dispuesta a publicar su artículo (Song et al., 2014).

Cómo un importante ensayo clínico estuvo a punto de convertirse en despilfarro en investigación

En 2015, el Dr. Aus Alzaid, un médico en ejercicio que trabajaba en Arabia Saudí, se propuso descubrir si un medicamento para la diabetes ampliamente utilizado por millones de pacientes en todo el mundo (entre ellos, algunos de los suyos) podía afectar la memoria o causar demencia. Descubrió que la evidencia disponibles públicamente sobre la posible relación del fármaco con la demencia eran contradictorias y se limitaban a datos de laboratorio y encuestas de observación.

Sólo existía un único ensayo clínico relevante. Según su inscripción en el registro, se había completado tres años antes, pero sus resultados no se habían compartido públicamente de ninguna forma, exponiendo a millones de pacientes a daños no reconocidos. Los resultados no se publicaron hasta que el Dr. Alzaid y otros lo solicitaron reiteradamente.

Si el ensayo no se hubiera registrado, habría permanecido completamente invisible, y sus resultados se habrían perdido para siempre.

El Dr. Alzaid comentó posteriormente que "no debe quedar en manos de un médico al azar o de un particular reclamar los resultados de los ensayos clínicos o rogar personalmente a los investigadores que publiquen su trabajo una vez concluido. La publicación de los ensayos clínicos registrados es una responsabilidad profesional, no una prerrogativa personal del investigador principal. Esto se establece claramente en todos los códigos de conducta profesionales" (Alzaid, 2016).

Los ensayos que no se han registrado ni publicado permanecen completamente invisibles. Esto es un grave problema para los científicos, incluso para los que trabajan en las agencias reguladoras nacionales [4], que necesitan ver todos los ensayos realizados hasta la fecha para poder determinar si un fármaco o dispositivo es seguro y eficaz [5]. Los ensayos invisibles provocan un considerable despilfarro en la investigación: los descubrimientos valiosos no se comparten y los científicos pueden explorar una y otra vez los mismos callejones sin

salida.

La distorsión de la evidencia al revelar los resultados de los ensayos es la segunda razón por la cual la evidencia publicada sobre medicamentos y dispositivos médicos exagera los beneficios y minimiza los daños. Esta distorsión toma muchas formas, como la manipulación estadística, la comunicación selectiva de resultados parciales y (con mucha menos frecuencia) la manipulación directa de los datos [6]. Aunque todas las formas de distorsión de la evidencia se consideran antiéticas, y muchas se clasifican como mala conducta científica, muy pocas constituyen casos de corrupción flagrante o delitos penales. Aunque algunas formas de distorsión de pruebas están muy extendidas, rara vez se detecta a los autores y es poco probable que lleguen a sufrir consecuencias.

La distorsión de la evidencia obedece a una serie de factores, desde el sesgo de confirmación [7] hasta las ambiciones profesionales de los científicos o los intereses financieros. En algunos casos, científicos con escasos conocimientos estadísticos pueden distorsionar la evidencia involuntariamente, sin darse cuenta de que están generando datos engañosos, violando las normas científicas y éticas, y pudiendo causar daños a los pacientes.

Cuantificando el sesgo de publicación y la distorsión de la evidencia

Un equipo de investigadores analizó los informes de los ensayos clínicos de 12 antidepresivos aprobados por la FDA de EE UU. El equipo localizó 74 ensayos registrados por la FDA en los que participaron 12.564 pacientes y comparó las evaluaciones realizadas por los expertos de esa agencia con la bibliografía académica disponible.

Todos menos uno de los 38 ensayos clínicos que la FDA calificó de positivos fueron publicados. De los 36 ensayos restantes con resultados negativos, sólo se publicaron tres. Los 33 ensayos restantes no se habían publicado en absoluto (sesgo de publicación, 22 ensayos), o se habían publicado de tal forma que se sugería que los resultados habían sido positivos (distorsión de la evidencia, 11 ensayos).

Así, mientras los expertos de la FDA habían llegado a la conclusión de que casi la mitad de los 74 ensayos no habían tenido un resultado positivo, los médicos e investigadores que se basaban únicamente en la literatura académica habrían tenido la impresión de que la gran mayoría (49 de 52) de todos los ensayos relevantes sobre los antidepresivos habían obtenido un resultado positivo (Turner et al., 2008).

En 2015, otro análisis de 15 medicamentos aprobados por la FDA descubrió que, por cada medicamento, alrededor del 35% de los resultados de todos los ensayos clínicos realizados para obtener la aprobación de esta agencia no estaban disponibles para los médicos ni para los investigadores externos (Miller, 2015).

El precio de la opacidad en los ensayos clínicos

En medicina, el sesgo al informar y la distorsión de la

evidencia han estado fuera de control durante décadas debido a la opacidad selectiva de los ensayos clínicos. Los pacientes, los médicos y las agencias de salud pública, al no poder analizar cómo se generaron esos hallazgos, se ven obligados a confiar en los resultados prefabricados de la investigación que presentan las entidades que tienen interés en exagerar los beneficios de los medicamentos y dispositivos médicos y en restar importancia a sus daños.

Entre las consecuencias negativas de esta falta de transparencia están el daño directo a los pacientes, la ralentización del progreso científico y el aumento del riesgo financiero para los inversionistas.

Los pacientes se ven perjudicados. La falta de transparencia en los ensayos clínicos perjudica a los pacientes. Los beneficios y riesgos de los fármacos y dispositivos médicos no se pueden entender y evaluar plenamente si la información que se genera sobre ellos a través de la investigación es escasa, sesgada, está distorsionada o es incompleta. Hay numerosos casos bien documentados en los que un gran número de pacientes se han visto afectados por la escasa transparencia de los ensayos clínicos.

Las agencias de salud pública no pueden tomar decisiones con conocimiento de causa. Cuando las empresas farmacéuticas solicitan una licencia para comercializar un nuevo fármaco o dispositivo médico, entregan a las agencias reguladoras, como la FDA de EE UU y la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), una gran cantidad de información generada durante los ensayos clínicos. Sin embargo, tanto las empresas como los organismos reguladores suelen negarse a compartir esa información con terceros. En consecuencia, los investigadores independientes y otras agencias gubernamentales [8] no pueden revisar o volver a analizar los datos presentados por los actores comerciales.

Varios medicamentos y dispositivos aprobados por los organismos reguladores han sido retirados del mercado posteriormente por motivos de seguridad cuando los pacientes experimentaron efectos secundarios nocivos inesperados (Onakpoya, 2016). En consecuencia, los científicos que trabajan en las agencias reguladoras y otros organismos de salud pública suelen ser firmes defensores de una mayor transparencia en los ensayos clínicos.

Se desperdician los fondos para la salud pública. Debido al rápido aumento de los costos de la atención en salud a nivel mundial, los sistemas de salud pública y las aseguradoras

privadas se enfrentan a decisiones difíciles sobre qué tratamientos financiar. Para determinar si la eficacia de un medicamento justifica su costo, los responsables de la toma de decisiones necesitan tener acceso a los resultados completos de todos los ensayos clínicos. Sin embargo, estos datos no suelen estar disponibles. En el pasado, esto ha provocado el despilfarro de cuantiosos fondos públicos.

Se ralentiza el progreso médico. La escasa transparencia de los ensayos clínicos impide que los financiadores de la investigación y los científicos coordinen eficazmente sus esfuerzos. Se calcula que cada año se malgastan US\$85.000 millones en la financiación de investigación médica, ya que ensayos que cuestan millones no contribuyen al progreso médico porque sus resultados no se revelan [9]. Los científicos repiten innecesariamente ensayos de medicamentos que otros ya han descubierto que son perjudiciales o ineficaces, o ambas cosas. Todo esto retrasa el desarrollo de nuevos tratamientos y curas, y socava la preparación para las emergencias de salud pública, como las epidemias.

Los accionistas se exponen a riesgos considerables. Los inversionistas de las empresas farmacéuticas se han sumado a la lucha por una mayor transparencia en los ensayos clínicos, porque la falta de transparencia los expone a riesgos sustanciales de mercado, legales y regulatorios (AllTrials, 2015; The Economist, 2015). La asimetría de información entre las empresas y los inversionistas debilita la eficiencia del mercado de capitales. Los inversionistas no pueden evaluar de manera fiable el potencial de mercado de los nuevos medicamentos en desarrollo, ni determinar si hay datos ocultos cuya aparición podría amenazar los flujos de ingresos existentes o dar lugar a acciones legales (Feuerstein, 2016).

De la opacidad a la transparencia en los ensayos clínicos
En la actualidad, los ensayos clínicos se caracterizan por un alto nivel de opacidad (CRIT, 2017). Tanto la comunidad médica como el sector privado y los organismos públicos carecen de acceso a información fiable sobre los beneficios y los perjuicios de los medicamentos, dispositivos y tratamientos. Esto es una falta de ética, y la asimetría de información resultante afecta negativamente la salud de las personas, la salud pública, las finanzas públicas y el funcionamiento eficaz de los mercados.

En el resto de este documento se expondrán las medidas concretas que pueden adoptar los responsables de la toma de decisiones para que el ámbito de la investigación médica clínica se ajuste a las normas mundiales de transparencia.

Transparencia en los ensayos clínicos

Registro de los ensayos: todos se registran antes de su inicio	Publican resumen resultados: resultados principales públicos en 12 meses	Informes completos de ensayos: publicación proactiva de resultados	Publicación académica: los resultados de los ensayos se publican	Se comparten los datos individuales de los participantes: de manera eficaz y supervisada
--	--	--	--	--

Los cinco pilares de la transparencia en los ensayos clínicos

El fortalecimiento de la transparencia en los ensayos clínicos beneficiaría positiva y directamente la salud de los pacientes, mejoraría la asignación de los escasos recursos para investigación médica y para la atención en salud, y facilitaría y aceleraría el desarrollo de tratamientos y curas nuevos y eficaces (Bruckner y Ellis, 2017). La transparencia en los ensayos clínicos se sustenta en cinco pilares distintos, a saber: el registro anticipado de los ensayos, la publicación oportuna de un resumen de los resultados en el mismo registro, la divulgación de los informes completos de los ensayos, la publicación imparcial y precisa de los resultados de los ensayos en revistas académicas y el intercambio de datos de los participantes individuales.

Registro de los ensayos. El registro prospectivo de los ensayos en una base de datos regulada en línea está reconocido universalmente como una obligación ética, independientemente de los requisitos legales nacionales. Reduce la posibilidad de sesgo y distorsión de la evidencia en la difusión de los resultados de los ensayos [10]. Permite que los financiadores de las investigaciones eviten la duplicación de investigaciones previas e identifiquen legítimas lagunas del conocimiento, y ayuda a los científicos a aprovechar los descubrimientos realizados por otros. En muchas jurisdicciones, el registro de los ensayos ya es un requisito legal o regulatorio, pero su cumplimiento sigue siendo irregular.

Publicación de resúmenes de los resultados. Una vez finalizado un ensayo clínico, los investigadores están obligados a publicar el resumen de sus resultados en el registro (o registros) en que se inscribió el ensayo originalmente [11]. Esto proporciona al público un panorama instantáneo de los resultados principales del ensayo. La publicación de los resultados permite a los científicos compartir rápida y sistemáticamente los nuevos descubrimientos sin tener que esperar a la publicación académica, que puede tardar varios años, y reduce el potencial de sesgo y distorsión de la evidencia en la comunicación de los resultados. Algunos reglamentos y leyes ya exigen que las instituciones de investigación publiquen el resumen de los resultados de algunos ensayos en un plazo de 6 a 12 meses tras su conclusión [12], pero su cumplimiento es deficiente.

Informes completos de los ensayos. El componente principal de los informes completos de los ensayos son los Informes de Estudios Clínicos (IEC o Clinical Study Reports -CSRs), que son documentos extensos que permiten que los expertos determinen la importancia y la fiabilidad de los resultados de un ensayo y señalar los beneficios o efectos secundarios adicionales que el equipo que originalmente realizó la investigación puede haber pasado por alto. Esto favorece el progreso médico al tiempo que reduce la posibilidad de distorsión de la evidencia y el fraude en la comunicación de los resultados. Las empresas farmacéuticas ya están obligadas a proporcionar a las autoridades reguladoras los informes de estudios clínicos cuando solicitan la licencia para comercializar un medicamento, pero estos informes no se suelen poner a disposición de terceros.

Resúmenes de resultados versus Informes de Estudios Clínicos (IEC o CSR)

Los resúmenes de resultados adoptan la forma de un breve cuadro que resume las características clave de un ensayo

clínico: el fármaco o dispositivo investigado, las medidas de resultado utilizadas, las características de los pacientes y los principales hallazgos. Los resúmenes de resultados permiten acceder públicamente a un panorama general de los hallazgos de un ensayo, pero no contienen información en profundidad sobre el diseño, la realización o los resultados del ensayo.

En cambio, los informes de estudios clínicos (IEC o CSR, el componente principal de los informes completos de los ensayos) son documentos muy técnicos que suelen tener más de mil páginas y ofrecen una imagen muy detallada del diseño, la realización, el análisis y los hallazgos de un ensayo, incluyendo detalles sobre los efectos secundarios negativos que experimentaron los pacientes [13].

Publicación académica. Las revistas académicas son la principal plataforma de comunicación para muchos científicos. A menudo son el primer recurso que tienen los médicos cuando buscan información sobre cómo tratar a sus pacientes, y lo más importante es que son revisadas críticamente por otros científicos o clínicos en un proceso llamado revisión por pares. Los resultados de los ensayos deberían publicarse en revistas o ponerse a disposición del público para garantizar que los descubrimientos de los ensayos clínicos se comparten ampliamente e influyan en la práctica médica. En la actualidad, muchos de los resultados de los ensayos no se publican en las revistas.

Compartir los datos de los participantes individuales.

Compartir los datos sobre cada participante individual (DPI) que se han recogido durante el ensayo clínico puede acelerar el progreso médico, aumentar la comprensión de la seguridad y la eficacia de los medicamentos, dispositivos y tratamientos y reducir las posibilidades de distorsión y fraude en la presentación de la evidencia. Sin embargo, todavía existen importantes obstáculos prácticos para compartir los DPI de forma efectiva. Aunque numerosas iniciativas están intentando superar estos problemas, solo se podrá aprovechar plenamente el inmenso potencial de compartir los DPI si los otros pilares de la transparencia de los ensayos clínicos están firmemente establecidos.

A continuación, se explora cada pilar en mayor profundidad, abarcando las características básicas de cada pilar, destacando por qué es importante la transparencia dentro de este, qué progresos se han logrado hasta la fecha, las normas mundiales pertinentes que ya existen y las recomendaciones políticas para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos.

REGISTRO DE LOS ENSAYOS

Todos los ensayos clínicos se deben inscribir en un registro aprobado por la OMS antes de enrolar al primer participante.

¿Qué es el registro de ensayos?

Los registros de los ensayos se crearon para proporcionar una visión rápida y completa de todos los ensayos clínicos realizados y en curso, y para reducir el sesgo al publicar y la distorsión de la evidencia. Actualmente existen 17 registros aprobados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos ellos gestionados por entidades no comerciales y de libre

acceso en línea. Los mayores registros son Clinicaltrials.gov (en EE UU), EudraCT (en la Unión Europea) y la Red de Registros Primarios de Japón, administrados por el sector público [14].

La inscripción de un ensayo consiste en diligenciar y cargar un breve formulario en un registro [15] que recoge información básica sobre el ensayo que se pretende realizar, incluyendo el fármaco o dispositivo médico que se quiere investigar, el número previsto de participantes y su problema médico, y los resultados específicos de salud que se evaluarán al final del ensayo para determinar los efectos, beneficios y riesgos del fármaco o dispositivo.

Una vez registrado el ensayo, los científicos de todo el mundo pueden ver lo que se ha investigado en el pasado y en qué están trabajando actualmente sus colegas. La adición permanente de un ensayo al mapa global de la investigación médica antes de que se inicie evita que los ensayos sin éxito desaparezcan por completo.

¿Por qué es importante?

Exigir que todos los ensayos se registren antes de comenzar garantiza que todos aquellos que se realicen con un fármaco o dispositivo sean y permanezcan visibles, independientemente de si los resultados son positivos o negativos, o de si se publican posteriormente o no. El registro de ensayos garantiza que ningún ensayo permanezca oculto y es indispensable para contrarrestar los efectos del sesgo de publicación (Zarin et al., 2007). Estos registros ya se utilizan ampliamente para obtener información sobre la investigación médica. En la actualidad, sólo el sitio Clinicaltrials.gov tiene aproximadamente 170 millones de visitas al mes (Zarin, 2017).

Además, dado que el registro prospectivo implica la especificación de las medidas de resultado (es decir, los criterios de éxito) de un ensayo por adelantado, reduce significativamente el potencial de distorsión de la evidencia posterior, es decir al presentar los resultados del ensayo (Dechartes et al., 2016).

Avances hasta la fecha

El registro anticipado de muchos tipos de ensayos clínicos ya es un requisito legal o reglamentario en muchas jurisdicciones, incluso en los EE UU (desde 2007; FDA, 2016) y en el Reino Unido (desde 2013; HRA, 2017). Sin embargo, no todos los ensayos clínicos están cubiertos en todas las jurisdicciones que cuentan con estos marcos regulatorios, y aún quedan algunos vacíos legales (Southworth, 2011).

Además, muchos actores importantes interesados en la investigación médica, incluyendo los financiadores de la investigación, las empresas farmacéuticas y las universidades, han adoptado políticas que promueven el registro de los ensayos [16]. En particular, una política adoptada por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas dio lugar a un fuerte aumento en el número de ensayos registrados (Laine et al., 2007).

Como resultado de estos cambios, las tasas de registro de ensayos han aumentado en la última década, pero las investigaciones muestran que muchos ensayos siguen sin registrarse, incluso en jurisdicciones en las que el registro es

obligatorio desde hace tiempo [17]. Alrededor de una tercera parte de los ensayos que sí se registran lo hacen de forma retroactiva, violando las normas éticas y los estándares de la Organización Mundial de la Salud, lo que deja la puerta abierta a la sustitución de los resultados y a otras formas de distorsión de la evidencia (Zarin et al., 2017). En otros casos, los datos proporcionados resultan de mala calidad (Zarin et al., 2011). Todo lo anterior indica que las leyes, las normas y los reglamentos existentes no se aplican adecuadamente.

Muchos ensayos siguen sin registrarse

El registro prospectivo de los ensayos es una obligación ética universal para los investigadores médicos de todo el mundo desde 2008 (WMA, 2013). Sin embargo, un estudio de 2017 sobre 860 ensayos clínicos reveló que 556 ensayos no estaban registrados en absoluto, y otros 157 solo se habían registrado retroactivamente. Menos del 19% de los ensayos clínicos evaluados se habían registrado de manera prospectiva (Jones et al., 2017).

En el Reino Unido, numerosos ensayos no se registran y no se imponen sanciones

Todos los ensayos realizados en el Reino Unido tienen que obtener la aprobación de uno de los 68 comités regionales de ética de la investigación que tiene el país. Desde 2013, la aprobación ética se concede solo a los investigadores que se comprometen a registrar un ensayo.

En 2015, la Autoridad de Investigación en Salud (Health Research Authority, HRA) del Reino Unido, que supervisa todos los comités de ética de la investigación, realizó una auditoría para descubrir cuántos ensayos no se habían registrado. Este organismo gubernamental descubrió que el 23% de los ensayos de fase 1, el 40% de los ensayos de dispositivos médicos y el 40% de "otros" ensayos no se habían registrado a tiempo. La HRA anunció que realizaría un seguimiento enviando un correo electrónico a los patrocinadores de los ensayos que seguían sin registrarse, pero asimismo señaló que "no existen sanciones de la HRA en este momento" (HRA, 2017). Posteriormente, un alto funcionario de la HRA explicó que el organismo carece de recursos y del marco jurídico necesarios para lograr eficazmente que se cumpla la normativa vigente (Kolstoe et al., 2017).

Normas mundiales

- El Panel de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre Innovación y Acceso a las Tecnologías en Salud de 2016 hizo un llamado a los gobiernos de todo el mundo para que garanticen el registro de todos los ensayos clínicos.
- Las normas de la Organización Mundial de la Salud adoptadas en 2012 y 2015 exigen que los patrocinadores de los ensayos:
 - inscriban todos los ensayos clínicos en un registro aprobado por la OMS "antes de que el primer sujeto reciba la primera intervención médica"
 - actualicen periódicamente todas los items del registro
 - registren retroactivamente todos los ensayos clínicos realizados en el pasado
- El registro prospectivo de los ensayos ha sido una

obligación ética universal para los investigadores médicos individuales de todo el mundo desde la revisión de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 2008 (WMA, 2013).

Recomendaciones de política

Ya hay una serie de directrices internacionales sólidas, así como legislación y políticas aplicables en las jurisdicciones nacionales. Sin embargo, el principal obstáculo para lograr el registro universal proactivo y retroactivo de los ensayos es la falta de seguimiento y de sanciones eficaces cuando se incumplen estos requisitos. En muchas jurisdicciones, la aplicación efectiva de las leyes, normas y reglamentos existentes garantizaría que en el futuro todos los ensayos se registrarán antes de comenzar.

Cuando no hay legislación o política, se puede utilizar como estándar de referencia a la Organización Mundial de la Salud para generar instrumentos sólidos.

Asimismo, la autoridad que los reguladores otorgan a los comités de ética, que son los que dan la aprobación para realizar los ensayos clínicos, pueden actuar como cuello de botella para garantizar el registro de los ensayos. Obligar a registrar el ensayo como requisito para la aprobación ética lograría que los ensayos se registrarán antes de su inicio.

PUBLICACIÓN DE UN RESUMEN DE RESULTADOS

Se debe publicar un resumen de los resultados de todos los ensayos clínicos en los registros en los que se inscribieron originalmente durante los 12 meses siguientes a la conclusión del estudio [18].

¿Qué es un resumen de resultados?

Una vez finalizado el ensayo clínico, el resumen de sus resultados se publica en el registro (o registros) en el que se inscribió originalmente para poner a disposición del público la información básica sobre el desarrollo y los resultados del ensayo. El registro inicial de un ensayo recoge lo que los investigadores querían hacer y la metodología que proponían; posteriormente, el resumen de los resultados complementa esta información sintetizando las características y los hallazgos clave del ensayo en un breve cuadro [19]. El resumen de los resultados se puede publicar rápidamente y con un costo insignificante [20].

¿Por qué es importante?

El acceso al resumen de resultados permite que los científicos localicen, accedan y compartan rápida y sistemáticamente los nuevos descubrimientos. Además, los financiadores de la investigación pueden recurrir a los resúmenes de resultados para tomar mejores decisiones sobre la financiación de investigaciones adicionales sobre un nuevo fármaco o dispositivo. El resumen de resultados también reduce el potencial de sesgo al informar y la distorsión de la evidencia, ya que los resultados preespecificados del ensayo, los resultados reales y los hallazgos reportados en las publicaciones académicas se pueden comparar para verificar su consistencia (Rosati et al., 2016; Wieseler et al., 2012). Es importante destacar que el resumen de los resultados suele ofrecer una

imagen más sólida y precisa de los resultados del ensayo, incluyendo los eventos adversos graves [21], que los artículos en las revistas (Riveros et al., 2013; Tang et al., 2015).

Los efectos adversos graves se documentan mejor en los resúmenes de los resultados

Según la legislación estadounidense, se deben incluir todos los efectos adversos graves sufridos por los participantes en el ensayo (como la muerte, las afecciones que requieren hospitalización y los daños o discapacidades permanentes) en el resumen de resultados publicado en el registro Clinicaltrials.gov (FDA, 2016).

Un estudio de 2015 descubrió que estos resúmenes de resultados proporcionaban una imagen más completa de los acontecimientos adversos graves que los trabajos publicados en las revistas académicas. Un equipo de investigación analizó 300 ensayos clínicos que habían informado sobre eventos adversos graves (EAG) en sus resúmenes de resultados y los comparó con los correspondientes artículos de revistas. Sólo 33 publicaciones en revistas (el 11%) ofrecían una descripción completa y coherente de todos los EAG sufridos por los participantes en el ensayo.

Sin la disponibilidad del resumen de resultados, ninguno de los EAG registrados en el 41% de los ensayos se habría hecho público, ya que sus resultados no se habían publicado en medios académicos, o las publicaciones omitían mencionar los EAG. En el resto de los casos, los artículos de las revistas ofrecían una descripción imperfecta de los EAG observados. Además, el estudio descubrió que los resúmenes de resultados que se habían publicado informaban sobre los EAG mucho más rápidamente que los artículos de las revistas debido al tiempo que se tarda en procesar las publicaciones académicas.

Los autores concluyeron que: "Para los responsables de la formulación de políticas, nuestros resultados promueven la ampliación de la publicación obligatoria de los resúmenes de resultados de los ensayos a todos los países... Es crucial consultar los resultados de seguridad que se publican en ClinicalTrials.gov [...] para obtener más información sobre los perjuicios graves" (Tang et al., 2015).

Un aspecto importante es que los investigadores pueden publicar los resúmenes de los resultados a los registros tan pronto como se hayan analizado los datos del ensayo, lo que acelera el ritmo del progreso científico. Tanto las normas mundiales como las leyes y reglamentos vigentes suelen exigir que los resúmenes de resultados se publiquen en un plazo máximo de 12 meses. En el caso de los ensayos pediátricos y las emergencias de salud pública, a veces se aplica un plazo más corto (UE, 2009; OMS, 2015). En cambio, conseguir que un artículo se publique en una revista académica puede llevar varios años (Tang et al., 2015).

Acelerar el ritmo de los descubrimientos médicos

En 2016, dos empleados de una empresa farmacéutica publicaron un estudio que mostraba que 67 de los 69 ensayos clínicos concluidos exitosamente por la empresa farmacéutica en 2010 se habían presentado a revistas académicas para su publicación. Sin embargo, tres años tras la finalización de los ensayos, solo el 54 % de los estudios se habían publicado. La razón principal era la lentitud del proceso de publicación académica. Incluso en casos en los que la primera revista a la que se acudió aceptó el artículo, el promedio de tiempo hasta la publicación fue de 28 meses (Mooney y Fay, 2016).

Por el contrario, los registros de ensayos clínicos suelen tardar sólo unas semanas en revisar y publicar el resumen de los resultados. Por tanto, la publicación de los resúmenes de los resultados permite a los científicos compartir los hallazgos de las investigaciones con mucha más rapidez.

Publicar los resultados impide también que los descubrimientos médicos se pierdan para siempre en caso de que los resultados de un ensayo no lleguen a publicarse en una revista, por ejemplo, cuando los investigadores se trasladan a otra institución o se jubilan poco después de finalizar el ensayo. Un equipo de investigación dirigido por el director de Clinicaltrials.gov estimó recientemente que en la literatura se publican los resultados de solamente la mitad de los ensayos registrados (Zarin et al., 2017).

Avances hasta la fecha

La publicación oportuna de los resúmenes de resultados es una obligación ética y científica establecida por la OMS y por diversas normas internacionales. Además, en algunas jurisdicciones, las leyes, normas y reglamentos ya exigen la publicación oportuna de los resúmenes de resultados de algunos ensayos clínicos, aunque no de todos, en los registros de ensayos.

Por ejemplo, en EE UU, una ley de 2007 [22] exige a la "parte responsable", por lo general a los patrocinadores de los ensayos [23], que publiquen el resumen de los resultados de ciertos ensayos clínicos en Clinicaltrials.gov [24], un registro de ensayos administrado públicamente, en un plazo de 12 meses tras la conclusión del ensayo. La ley establece que los que no cumplan la norma deberán pagar una multa de hasta US\$10.000 por día hasta que se publiquen los resultados atrasados. Sin embargo, en la práctica esta ley nunca se ha aplicado. Varios años después de su aprobación, el estudio de una cohorte de ensayos sujetos a la notificación obligatoria reveló que el 78% no había cumplido con el requisito legal de publicar el resumen de resultados (Prayle, Hurley & Smyth, 2012) [25]. Hasta la fecha, tan solo los patrocinadores de ensayos comerciales han acumulado más de US\$25.000 millones en multas por no publicar el resumen de los resultados, pero aún no se ha cobrado ninguna de ellas (Piller, 2015; Piller, 2016).

El índice global de publicación de los resúmenes de los resultados en Clinicaltrials.gov (es decir, incluyendo los ensayos no contemplados en la ley) es aún más bajo. Un estudio de 2013 sobre un conjunto de ensayos con medicamentos oncológicos

descubrió que solo el 9% había publicado los resultados resumidos en el plazo de 12 meses; dos tercios de los ensayos aún no habían publicado los resultados tres años después de su conclusión (Nguyen et al., 2013). En octubre de 2016, ClinicalTrials.gov contaba con más de 227.000 registros, pero el 90% carecía de resúmenes de sus resultados (Anderson et al., 2015; Riveros et al., 2013; Zarin et al., 2017).

Se desconocen los resultados de 96 ensayos clínicos pediátricos

En 2016, investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard publicaron un estudio en el que se examinaban todos los ensayos pediátricos registrados en Clinicaltrials.gov entre 2008 y 2010. De los 455 ensayos concluidos, 136 no habían publicado sus resultados en revistas académicas.

Gracias a los resúmenes de resultados publicados en ClinicalTrials.gov, los científicos tienen acceso a los resultados principales de 42 de esos ensayos, a pesar de no haberse publicado en la literatura académica.

Sin embargo, los resultados de los otros 96 ensayos no publicados, en los que participaron decenas de miles de niños, siguen sin conocerse por completo y se pueden perder para siempre a menos que se publiquen los resúmenes de sus resultados (Pica y Bourgeois, 2016) [26].

Asimismo, un reglamento de la Unión Europea que entró en vigor en 2014 exige que los patrocinadores publiquen los resultados de ciertos ensayos [27] en un lapso máximo de 12 meses (seis meses para los ensayos pediátricos) (EMA, 2014). Sin embargo, aunque todos los ensayos inscritos en el registro administrado por la UE, EudraCT, están sujetos a esta ley, alrededor de un tercio de los ensayos que figuran en él en este momento carecen de resultados [28]. Esto sugiere claramente que las agencias nacionales [29] de los distintos países de la Unión Europea encargadas de hacer cumplir la normativa de la UE no la están aplicando eficazmente.

Normas globales

- El Panel de Alto Nivel de Naciones Unidas sobre la Innovación y el Acceso a las Tecnologías en Salud de 2016 instó a los gobiernos de todo el mundo a garantizar que los resúmenes de los resultados de todos los ensayos clínicos se publicaran en los registros de manera "oportuna".
- Las normas de la Organización Mundial de la Salud adoptadas en 2015 y un compromiso adquirido en 2017 obligan a los patrocinadores de los ensayos a
 - publicar el resumen de los resultados de todos los ensayos clínicos en un registro aprobado por la OMS en un plazo máximo de 12 meses tras la conclusión del estudio [30];
 - publicar retroactivamente el resumen de los resultados de todos los ensayos clínicos realizados en el pasado en un registro aprobado por la OMS.

Recomendaciones de política

Aunque ya existen leyes, normas y reglamentos pertinentes en algunas jurisdicciones, no siempre se cumplen debido a la falta de supervisión y exigencia por parte de los organismos gubernamentales encargados de hacerlo [31]. Además, los marcos regulatorios existentes sólo contemplan algunos tipos de ensayos clínicos. Por ejemplo, según la normativa actual de la UE, no es obligatorio publicar los resultados de los ensayos con dispositivos médicos. Asimismo, en la actualidad algunos de los registros de ensayos no cuentan con una función que permita publicar los resúmenes de los resultados [32].

La ampliación del ámbito de aplicación de las leyes, normas y reglamentos existentes y su puesta en práctica de forma efectiva garantizarían que, en el futuro, los resúmenes de los resultados de todos los ensayos clínicos se publicaran en los registros en un plazo máximo de 12 meses tras la conclusión del ensayo, y que se publicaran retroactivamente los resúmenes de los resultados de todos los ensayos realizados desde la entrada en vigor de las leyes pertinentes. Para hacer cumplir la ley de manera efectiva, los organismos gubernamentales responsables [33] necesitarán tener un apoyo político fuerte y sostenido, facultades legales claras y apropiadas, una infraestructura técnica adecuada y recursos humanos suficientes (Kolstoe et al., 2017).

Obtener los resúmenes de los resultados de los ensayos más antiguos es igualmente importante, pero requerirá un acercamiento diferente. Muchos de los medicamentos que se utilizan hoy en día se desarrollaron en los años 90 o antes, por lo que los resultados de los ensayos clínicos más antiguos son muy relevantes para la práctica médica actual. El registro retroactivo de estos ensayos más antiguos y la publicación de los resúmenes de sus resultados mejoraría la prestación de los servicios médicos y la toma de decisiones por los organismos gubernamentales sobre la asignación de recursos, además de evitar que se pierdan para siempre las investigaciones médicas con un valor de miles de millones de dólares.

Se podría exigir a las empresas farmacéuticas que registraran y publicaran los resultados de los ensayos que han patrocinado en el pasado, como condición para seguir accediendo al mercado [34]. Los resultados de muchos ensayos antiguos, patrocinados por instituciones no comerciales, como las académicas, se podrían obtener mediante una combinación de incentivos financieros y asistencia técnica.

Las inversiones necesarias para garantizar que se comuniquen los resultados de los ensayos clínicos pasados y presentes son minúsculas en comparación con los costos de llevar a cabo la investigación, y resultan insignificantes en comparación con los beneficios científicos y de salud pública y con una asignación de más amplia de recursos si estos datos están disponibles [35].

INFORMES COMPLETOS DE LOS ENSAYOS

Toda la información pertinente para interpretar los resultados de un ensayo se debe divulgar de forma proactiva y se debe poner a disposición de la comunidad científica. Esta información incluye el protocolo original del ensayo, un plan de análisis estadístico preespecificado, formularios de informes de casos e informes de estudios clínicos (IEC o CSR).

¿En qué consisten los informes completos sobre los ensayos?

Los informes completos sobre los ensayos contienen la información que los investigadores necesitan para comprender plenamente el desarrollo y los resultados de un ensayo [36]. El componente principal de los informes completos de ensayos en entornos comerciales son los informes de estudios clínicos (IEC o CSR), documentos eminentemente técnicos que suelen tener más de 1.000 páginas y ofrecen una imagen muy detallada del diseño, el desarrollo, el análisis y los resultados de un ensayo, incluyendo los detalles sobre los efectos secundarios negativos sufridos por cada paciente. Por lo tanto, estos informes ofrecen una visión de la metodología y los hallazgos de un ensayo mucho más profunda que los resúmenes de resultados o los artículos publicados en revistas académicas (Doshi et al., 2012).

Cuando las empresas farmacéuticas solicitan una licencia para comercializar un nuevo medicamento, deben presentar los informes de los estudios clínicos (IEC) pertinentes a los organismos reguladores, como la FDA o la EMA para su revisión. Para facilitar el proceso, la Conferencia Internacional de Armonización establece un formato y una estructura estandarizados a nivel mundial que deben observar todos los IEC (ICH, 2015). En cambio, los informes de ensayos completos que se elaboran en entornos no comerciales pueden no ajustarse a un formato estandarizado.

¿Por qué es importante?

La gran cantidad de detalles que contienen los informes completos de los ensayos permite a los científicos "hacer un análisis más detallado" y comprender exactamente cómo se llevó a cabo un ensayo clínico, calibrar la exactitud, la fiabilidad y la validez de los hallazgos del ensayo, y obtener mucha más información sobre los beneficios y los efectos secundarios de los medicamentos que la que se puede obtener en los resúmenes de los resultados o en los artículos de revistas (Jefferson et al., 2014).

Sin acceso a los IEC completos, incluyendo todos los apéndices, la comunidad científica no puede verificar plenamente la exactitud, la fiabilidad y la validez de los resultados de los ensayos, ni detectar muchos tipos de omisiones, errores, interpretaciones equivocadas, distorsión de la evidencia y tergiversaciones en otros tipos de información sobre los ensayos (Doshi y Jefferson, 2013) [37].

Los efectos secundarios mortales suelen permanecer ocultos

En 2016, un metaanálisis de 28 estudios distintos sobre el subregistro de daños descubrió que más del 60 % de los efectos secundarios negativos que se detectaron durante los ensayos clínicos y se registraron en documentos no publicados no se recogen en las revistas académicas. Los 28 estudios sobre el tema, sin excepción, habían identificado un mayor número de eventos adversos (o de todos los adversos graves) en las versiones no publicadas.

En un ejemplo, se registraron 198 muertes en los ensayos clínicos con cuatro fármacos nuevos, pero en los documentos publicados posteriormente sólo se informó exhaustivamente sobre 29 muertes. En otro ejemplo, un

informe no publicado documentó 15 suicidios, pero en los documentos publicados sólo se dieron a conocer siete.

El meta-análisis concluyó que "la extensión de los datos 'ocultos' o 'perdidos' impide que los investigadores, los médicos clínicos y los pacientes tengan una comprensión completa del daño, y esto puede llevar a hacer juicios incompletos o erróneos" (Wieseler et al., 2010).

Sobre todo, los organismos de evaluación de tecnologías aplicadas a la salud pública, responsables de la evaluación de las propiedades, los efectos y los impactos de las tecnologías en salud, necesitan ser capaces de revisar los IEC para mejorar su toma de decisiones sobre la eficacia clínica, la seguridad y la rentabilidad de las diferentes opciones de tratamiento (Wieseler et al., 2010; Wieseler et al., 2012).

Los IEC son "esenciales" para la toma de decisiones informadas en materia de política en salud

La agencia alemana de evaluación de tecnologías aplicadas a la salud, IQWiG, habitualmente solicita los IEC a los fabricantes para hacer sus evaluaciones de medicamentos, las cuales informan la toma de decisiones sobre políticas en el sistema de salud alemán. En 2013, un equipo de IQWiG revisó 101 ensayos clínicos cuyos IEC completos habían sido suministrados voluntariamente por las empresas farmacéuticas. Descubrieron que los IEC proporcionaban más del doble de la información sobre los resultados pertinentes para los pacientes que todas las demás fuentes disponibles públicamente juntas.

Los científicos del IQWiG concluyeron que los IEC son "fuentes esenciales para fundamentar comparaciones indirectas significativas [entre diferentes medicamentos]". Señalando que actualmente las empresas farmacéuticas no están obligadas a proporcionar los IEC a las agencias de evaluación de tecnologías médicas o a otras terceras partes, recomendaron que "los IEC se pusieran a disposición del público" (Wieseler et al., 2013).

Además, los investigadores independientes necesitan que los IEC verifiquen de manera independiente el resumen de la evidencia de los ensayos que se presentan y cómo se generan, y que reevalúen las conclusiones a las que llegan las empresas farmacéuticas y las agencias reguladoras.

Cómo la transparencia en los IEC mejoró la toma de decisiones en materia de reglamentación

En 2007, investigadores independientes analizaron los IEC de los ensayos clínicos de un medicamento para la diabetes muy utilizado y concluyeron que el fármaco se asociaba a un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y muertes por causas cardíacas. La empresa que comercializaba los medicamentos había puesto los IEC a disposición de investigadores externos en el transcurso de un litigio.

Los reguladores, tanto en EE UU como en Europa, reaccionaron rápidamente modificando sus evaluaciones previas sobre la seguridad del fármaco; al menos un regulador recomendó retirarlo del mercado por completo (CRIT, 2017).

Poner a disposición del público los informes completos de los ensayos - incluyendo, entre otros, los IEC - reduce la posibilidad de errores, interpretaciones erróneas, sesgos, distorsión de la evidencia, corrupción o fraude en otras formas de información sobre los ensayos (Doshi y Jefferson, 2013). Por otra parte, el acceso a los informes completos de los ensayos puede ayudar a los expertos independientes a señalar los beneficios o perjuicios que el equipo que realizó originalmente el ensayo puede haber pasado por alto o haber presentado de forma incompleta, mejorando así la seguridad de los pacientes [38] y acelerando el descubrimiento de nuevos tratamientos y curas (Association of Medical Research Charities, 2016).

El uso de los IEC para sacar a la luz los daños no reconocidos de los medicamentos

Un equipo independiente de investigadores analizó siete informes de la EMA que no se habían divulgado antes y descubrió datos sobre efectos adversos que no se habían recopilado ni comunicado en su totalidad. Todos los IEC estaban relacionados con el orlistat, un fármaco diseñado para tratar la obesidad que se puede adquirir sin receta en EE UU y en muchos países europeos.

En su estudio de 2016, los investigadores concluyeron que los daños habían sido "subestimados sistemáticamente" no solo en los artículos académicos, sino también en los resultados resumidos presentados a la EMA en el proceso de aprobación del medicamento.

Dado que los IEC se presentaron mucho antes de que entrara en vigor la política de divulgación proactiva de la EMA, los investigadores tuvieron que recurrir a solicitudes de libertad de información para acceder a ellos, procedimiento que duró casi cuatro años.

Tras revisar los datos, el autor principal concluyó que "es muy poco probable que la EMA descubriera la diferencia en la duración de los eventos adversos en el grupo de orlistat y en el del placebo. La EMA se basa en el análisis desarrollado por el patrocinador y normalmente no realiza su propio análisis estadístico" (Schroll, Penninga y Gøtzsche, 2016).

Avances hasta la fecha

Hace tiempo que las empresas farmacéuticas están obligadas a compartir los IEC pertinentes con los reguladores cuando solicitan las licencias para comercializar medicamentos nuevos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, sólo la empresa farmacéutica que comercializa un medicamento y los funcionarios que trabajan para las agencias reguladoras pueden acceder a los IEC. En cambio, los científicos que trabajan para otros organismos gubernamentales, como las agencias de tecnología médica y de salud pública, a menudo no pueden acceder a estos importantes documentos, como tampoco lo hacen los investigadores independientes (Gøtzsche y Jørgensen, 2011; Wieseler et al., 2013).

En 2016, la EMA abrió una nueva brecha al publicar de forma proactiva algunos IEC. Lamentablemente, la nueva política solo

cubre algunos informes recibidos por el organismo regulador desde 2015 [39]. Los IEC más antiguos, en particular, quedan fuera de la política y, por lo tanto, permanecen en los archivos de la agencia, por lo que la gran mayoría de ellos, en poder de la EMA, siguen siendo inaccesibles. Esto deja abiertos interrogantes sobre muchos medicamentos que se utilizan con frecuencia (AllTrials, 2016). Por otra parte, la EMA no pone a disposición del público los IEC de manera que puedan ser descargados y compartidos libremente por cualquier persona. En la actualidad, estos informes solo se pueden ver en la pantalla y solo por los científicos a los que se les ha concedido acceso previa solicitud, lo que limita su utilidad. A pesar de estas salvedades, la medida de la EMA constituye un paso audaz y significativo en la dirección correcta.

Algunas empresas farmacéuticas han llevado a la EMA a los tribunales para impedir la publicación de información adicional (Wieseler et al., 2013). La industria farmacéutica suele argumentar que la publicación de los IEC podría vulnerar la confidencialidad de los pacientes o revelar secretos comerciales, pero la EMA consideró que estas cuestiones se podían solucionarse tachando una cantidad número muy limitada de información [40].

En EE UU, la FDA no tiene una política de transparencia comparable, lo que impide a terceros acceder a los IEC presentados al organismo regulador estadounidense, excepto a través de solicitudes basadas en la ley de libertad de información.

Los informes completos de ensayos que no se recopilan para el uso de los reguladores, entre ellos muchos producidos por investigadores que trabajan en universidades e instituciones de investigación sin ánimo de lucro, tampoco suelen ponerse a disposición del público. Por lo general, los científicos que se desempeñan en estos contextos carecen de incentivos para publicar los informes completos de los ensayos, y no hay mecanismos debidamente establecidos para permitir el acceso del público. Por ejemplo, los registros de ensayos más utilizados carecen de una función específica que permita cargar los informes completos de los ensayos.

Normas mundiales

- La campaña AllTrials pide que todos los IEC se pongan a disposición del público [41]. Más de 730 grupos de todo el mundo, entre ellos las principales asociaciones médicas y muchas de las principales partes interesadas en la investigación médica, han respaldado explícitamente los principios de AllTrials, lo que les confiere la importancia de normas mundiales [42].

Recomendaciones de política

Los organismos reguladores de todo el mundo deberían seguir y ampliar el ejemplo positivo establecido recientemente por la EMA. En concreto, deberían poner a disposición del público todos los IEC (incluyendo todos los apéndices) que actualmente se encuentran en sus archivos, después de realizar algunas tachaduras para salvaguardar la confidencialidad comercial y la de los pacientes. En el futuro, los reguladores deberían hacer públicos los nuevos IEC en el momento de la aprobación reglamentaria, o en un plazo máximo de 24 meses desde la recepción del IEC si no se ha aprobado.

Los organismos reguladores ya tienen archivados estos y otros documentos, por lo que publicarlos en línea no plantea problemas logísticos y puede hacerse con un costo mínimo (Turner, 2007) [43]. Desde el punto de vista legal, estas disposiciones en materia de transparencia se podrían aplicar condicionando la continuidad de cualquier medicamento al mercado a la publicación de todos los IEC pertinentes [44].

Dada la resistencia activa de algunos actores de la industria a una mayor transparencia en este ámbito, las agencias reguladoras, que por lo general apoyan las medidas de transparencia, necesitarán un apoyo político firme y sostenido a lo largo de este proceso (EMA, 2016).

LA PUBLICACIÓN ACADÉMICA

Los resultados de todos los ensayos clínicos se deben publicar en una revista académica o se deben poner a disposición del público en registros o en bases de datos de ensayos adecuados (preferiblemente en ambos).

¿En qué consiste la publicación académica?

Los investigadores suelen compartir los hallazgos de un ensayo clínico a través de la publicación de un artículo que resume el diseño y los resultados del ensayo en una revista científica. Si la revista está interesada en publicar el artículo, lo envía a otros científicos y expertos en la materia para que lo revisen y pide al autor que haga las modificaciones necesarias al artículo en función de los comentarios recibidos y lo vuelva a presentar. Este proceso puede llevar mucho tiempo, pero muchos científicos lo consideran un mecanismo esencial para garantizar la calidad.

¿Por qué es importante?

Las revistas científicas son la principal plataforma de comunicación para muchos investigadores de todo el mundo y a menudo son el primer recurso para los médicos que buscan información sobre la mejor manera de tratar a sus pacientes. De ahí que, para garantizar que los descubrimientos logrados por los ensayos clínicos se compartan ampliamente y mejoren la práctica médica, los hallazgos de todos los ensayos clínicos se deberían publicar en una revista académica o ponerse a disposición del público en registros o bases adecuadas de datos de ensayos (preferiblemente en ambos). Sin embargo, muchos ensayos no publican sus resultados. En un estudio de 2012 de una serie de ensayos financiados con fondos públicos en EE UU se descubrió que alrededor de 60.000 personas habían participado en ensayos que nunca se publicaron (Asiimwe y Dickson, 2016; Hwang, et al., 2016; Pica y Bourgeois, 2016; Ross et al., 2012).

Muchos otros ensayos se publican en revistas sólo para suscriptores o de pago por artículo, lo que limita el acceso a los resultados de una investigación importante y a menudo financiada con fondos públicos. En algunos casos, un artículo puede tardar varios años en publicarse en una revista. Además, los artículos académicos suelen omitir datos importantes (Duff et al., 2010). Y, lamentablemente, múltiples estudios muestran que la literatura académica pinta una imagen sistemáticamente sesgada y frecuentemente inexacta de la seguridad y la eficacia de los medicamentos (Golder et al., 2016).

Avances hasta la fecha

La comunidad de investigadores médicos ha ideado múltiples formas de superar la falta de informes, el sesgo y la mala conducta de los investigadores en las publicaciones académicas, pero su aplicación en la práctica ha sido difícil debido al gran número de personas e instituciones involucradas, al panorama fragmentado de las publicaciones y a incentivos perversos. En la actualidad existen revistas comprometidas con la publicación de ensayos con resultados nulos o negativos, revistas de prepublicación rápida, revistas que ofrecen acceso abierto a los artículos de forma gratuita y revistas que aceptan "informes registrados", pero los incentivos profesionales que ofrece actualmente el mundo académico suelen desanimar a los científicos a publicar en ellas (Goldacre et al., 2016). Por otra parte, los científicos que no publican sus resultados no se enfrentan a ninguna sanción, y es poco probable que se descubra a los que distorsionan la evidencia y aún menos probable que enfrenten a sanciones reales; incluso la falsificación fraudulenta de datos suele quedar impune (Doshi, 2015).

La distorsión de la evidencia: el cambio de las medidas de resultado, ¿la excepción o la norma?

El "cambio de las medidas de resultado" es una forma de distorsionar la evidencia que consiste en modificar los objetivos de un ensayo una vez concluido. Para usar una analogía, los investigadores lanzan sus flechas primero y luego dibujan un blanco alrededor de donde han caído las flechas, haciendo que su tiro con arco parezca mucho más impactante de lo que realmente es. En esencia, informar sobre los éxitos en el tratamiento de los pacientes basándose en datos de ensayos que han cambiado las medidas de resultado hace que los medicamentos y dispositivos parezcan mucho más eficaces de lo que realmente son.

En 2015-2016, un equipo de investigadores de la Universidad de Oxford revisó los artículos publicados en las cinco principales revistas médicas del mundo para averiguar qué tan común es el cambio en las medidas de resultados. Muchos médicos confían en estas revistas para obtener orientación sobre cómo tratar a sus pacientes. El equipo de Oxford descubrió que las publicaciones de 58 de 67 ensayos habían modificado los resultados. En total, 354 resultados preespecificados no se habían publicado, mientras que se habían añadido discretamente 357 resultados nuevos. Sólo nueve de los 67 ensayos se habían publicado correctamente.

Los investigadores de Oxford descubrieron múltiples casos de distorsión de la evidencia al comparar los resultados publicados en las revistas médicas con aquellos previamente consignados en los registros de ensayos clínicos. Si estos ensayos no se hubieran registrado, habría sido imposible detectar la información engañosa sobre algunos medicamentos y dispositivos (Goldacre, Drysdale y Powell-Smith, 2016).

Normas globales

- La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial establece que los investigadores "son responsables de la integridad y exactitud de sus informes" (WMA, 2013).

- Un informe de Naciones Unidas de 2016 afirma que "quienes realicen ensayos clínicos no deben impedir que los investigadores publiquen sus resultados".
- El Centro EQUATOR ha elaborado guías de buenas prácticas para los ensayos clínicos [45].

Recomendaciones de política

Los gobiernos nacionales tienen la capacidad de configurar el panorama de la investigación médica. Al mismo tiempo, la mayoría se ha mostrado reticente a la hora de tomar medidas que se puedan percibir como una intromisión en la libertad académica [46]. No obstante, los gobiernos podrían reducir los sesgos y la distorsión de la evidencia en la literatura médica sin intervenir directamente en el ámbito académico.

En algunas jurisdicciones, los organismos públicos que supervisan los comités de ética en la investigación están bien posicionados para monitorear la falta de publicación de los resultados de los ensayos y algunas formas de distorsión de la evidencia en las publicaciones utilizando los registros que ya conservan en su archivo (Chan et al., 2017) [47].

Además, dado que muchos ensayos clínicos se financian con el dinero de los contribuyentes, los responsables de las decisiones políticas podrían dar instrucciones a los organismos públicos de financiación para que supervisen activamente las publicaciones de los beneficiarios y sancionen a las instituciones cuyas publicaciones no se ajusten a las mejores prácticas. Algunos financiadores ya han empezado a aplicar este tipo de sistemas de control [48].

COMPARTIR LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES INDIVIDUALES

Se deben establecer estructuras, normas, políticas y legislación que permitan compartir los datos de los participantes de forma eficaz y controlada.

¿En qué consiste el compartir los datos de los participantes individuales?

Los datos de participantes individuales (DPI), o datos de pacientes individuales, son los datos recaudados sobre cada participante en el transcurso de un ensayo clínico. Compartir los DPI significa que, una vez concluido el ensayo, los investigadores ponen a disposición de otros científicos estos datos de carácter individual.

¿Por qué es importante?

Compartir los datos de los ensayos clínicos tiene un gran potencial para acelerar el progreso científico (Zarin y Tse, 2016). Al agregar los datos de múltiples ensayos, los investigadores pueden generar mejor evidencia sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos, dispositivos y tratamientos (Debray et al., 2016). Asimismo, los científicos pueden desglosar los datos de múltiples ensayos y recombinarlos, por ejemplo, para explorar las variaciones en los efectos del tratamiento en diferentes subgrupos de la población. La puesta en común de datos también puede ofrecer oportunidades adicionales para la investigación exploratoria, que podría conducir a nuevos descubrimientos científicos, a tratamientos más eficaces o a usos alternativos de los tratamientos existentes (Tierney et al., 2015).

Además, los investigadores independientes pueden utilizar los DPI para llevar a cabo nuevos análisis de los datos generados en un ensayo. La repetición del análisis de los datos de los pacientes por expertos independientes reduce la posibilidad de errores, interpretaciones erróneas, distorsión de la evidencia y el fraude que se producen en otras formas de presentación de informes de los ensayos (Ross, 2016).

Cómo el intercambio de DPI contribuyó a que más niños pequeños sobrevivieran a la malaria

Se calcula que la malaria mata a medio millón de personas cada año, muchas de ellas niños. Sin embargo, los médicos llevan mucho tiempo sin saber cuál es la dosis óptima de un tratamiento comúnmente utilizado en niños pequeños. Un análisis de 2013 que agrupaba los DPI de 26 ensayos clínicos diferentes demostró que los niños de 1 a 5 años tenían más probabilidades de recuperarse si se les administraban dosis más altas del tratamiento. Este descubrimiento habría sido imposible de hacer analizando un solo estudio (CRIT, 2017)

Avances hasta la fecha

Si bien este pilar de la transparencia en los ensayos clínicos se considera un asunto delicado, ya que requiere que se preste atención especial a la protección robusta de los datos, numerosos financiadores de investigación y empresas farmacéuticas han puesto en marcha políticas de intercambio de DPI, y muchos investigadores que realizan ensayos clínicos han manifestado su compromiso con compartir voluntariamente los DPI (Bergeris et al., 2017; Smith et al., 2017; Storm, 2014; Wellcome Trust, 2015). La FDA de EE UU ya exige a las empresas farmacéuticas que presenten los DPI, que luego la agencia analiza para evaluar mejor los beneficios y daños de los medicamentos (CRIT, 2017).

Sin embargo, los esfuerzos concertados para que compartir los DPI sea la norma son relativamente recientes, y siguen existiendo considerables obstáculos para compartir los DPI. Entre los obstáculos prácticos se encuentran el importante esfuerzo que hay que hacer para convertir los datos brutos en formatos que otros investigadores puedan utilizar, la actual ausencia de normas universalmente acordadas, los retos relacionados con la salvaguarda de la confidencialidad de los pacientes, las cuestiones legales y normativas y los retos metodológicos.

Debido a estas consideraciones, en 2017, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) descartó una propuesta para obligar a compartir los DPI a corto plazo, al tiempo que reafirmó su esperanza y convicción de que en el futuro compartir los DPI se convertiría en la norma (Taichman et al., 2016).

Mientras tanto, los defensores de la transparencia han señalado que las empresas tienden a ofrecer únicamente un acceso controlado a los solicitantes aprobados, en lugar de compartir los DPI como información de acceso abierto que se puede descargar y compartir libremente, y que la industria sigue considerando a los DPI como propiedad de los patrocinadores de los ensayos y no como parte de un patrimonio científico global.

Normas globales

La OMS apoya el desarrollo de estructuras, normas y estándares que permitan compartir los DPI de forma eficaz. Una consulta de la OMS realizada en septiembre de 2015 afirmó que el intercambio oportuno y transparente de datos y resultados durante las emergencias de salud pública se debe convertir en una práctica habitual (Modjarrad et al., 2016).

Recomendaciones de política

Existe un amplio consenso en la comunidad de la investigación médica en que, si se hace bien, el compartir los DPI puede contribuir significativamente al progreso médico. Este campo está evolucionando rápidamente, y en la actualidad se está llevando a cabo una serie de iniciativas prometedoras que los responsables políticos deberían fomentar y apoyar. Para garantizar que estos esfuerzos desarrollen todo su potencial, hay que adoptar legislación que garantice una sólida protección de los datos de los ensayos clínicos.

Por último, es importante destacar que el inmenso potencial de compartir los DPI de forma eficaz solo se puede aprovechar plenamente si los demás pilares de la transparencia en los ensayos clínicos están firmemente establecidos (Hoffmann et al., 2017; Zarin y Tse, 2016).

PRINCIPIOS Y MEDIDAS PRÁCTICAS PARA LOS RESPONSABLES DE LA FORMULACIÓN DE POLÍTICAS

La opacidad es muy cara

La opacidad en la investigación clínica ya ha costado innumerables vidas humanas y ha supuesto un importante despilfarro de fondos de salud pública. Como ha señalado una comisión parlamentaria del Reino Unido:

"Los fabricantes ocultan a los médicos e investigadores información importante sobre los ensayos clínicos de manera rutinaria y legal. Este prolongado incumplimiento normativo y cultural repercute en toda la medicina y socava la capacidad de los médicos, los investigadores y los pacientes para tomar decisiones informadas sobre qué tratamiento es el mejor."
Comité de Cuentas Públicas, 2013

Las medidas a favor de la transparencia son factibles y muy rentables

Desde el punto de vista positivo, la transparencia de los ensayos clínicos se puede reforzar significativamente utilizando los sistemas, procesos y herramientas existentes. En muchas jurisdicciones, ya existen leyes, normas y reglamentos apropiados, y los organismos públicos encargados de su aplicación suelen apoyar firmemente las medidas de transparencia. Pueden lograrse muchos avances significativos en materia de transparencia aplicando los marcos legales existentes, solo con medidas administrativas (US FDA, 2017). En muchos casos, los costos se podrían recuperar por completo mediante la imposición de multas por infracciones [49]. En otros casos, hacer que los ensayos clínicos sean más transparentes sería poco costoso como altamente rentable, como señaló recientemente una coalición de importantes financiadores de la investigación médica convocada por la

OMS:

"Habrá costos modestos asociados a la divulgación pública de los resultados de los ensayos clínicos. Los costos de la difusión de los resultados son un componente menor de los costos generales de la investigación, y la divulgación de los resultados es un elemento esencial del trabajo de investigación. La asignación de recursos, los beneficios científicos y de salud pública, y la necesidad de cumplir con los imperativos éticos superan con creces los costos". OMS, 2017 [50]

Un imperativo para la acción política

Los responsables de la toma de decisiones políticas en todo el mundo deben asumir la responsabilidad de resolver este acuciante problema de salud pública; es un asunto que repercute en la vida de todas las personas alrededor del mundo. En 2016, Naciones Unidas exigió:

"Los gobiernos deben disponer que los datos no identificables de todos los ensayos clínicos concluidos y suspendidos se pongan a disposición del público en un registro abierto de fácil consulta [...] Para facilitar la colaboración abierta, la reconstrucción y una nueva investigación de los fracasos, los gobiernos deben exigir que los diseños y protocolos de los estudios, las bases de datos, los resultados de los ensayos y los datos de los pacientes protegidos por el anonimato estén a disposición del público de forma oportuna y accesible [...] Para que el público obtenga todos los beneficios de la inversión pública en investigación, los organismos de financiación pública deben garantizar que, cuando sea factible, los datos, los resultados y los conocimientos generados por dicha inversión pública se pongan a disposición de todos [...] El aumento de la transparencia de la información sobre los ensayos clínicos contribuye en gran medida a mejorar los resultados de la salud pública". Panel de alto nivel de la ONU, 2016 [51]

Tres medidas para que los ensayos clínicos sean más transparentes

Los responsables de la toma de decisiones deberían adoptar las tres medidas siguientes para incrementar la transparencia de los ensayos clínicos y lograr que el sector responda mejor ante los ciudadanos, los pacientes, los contribuyentes y los inversionistas:

1. Garantizar la transparencia de los ensayos clínicos financiados con fondos públicos.
2. Aplicar eficazmente las normas vigentes.
3. Reforzar los marcos jurídicos y regulatorios.

Primera medida: Garantizar la transparencia de los ensayos clínicos financiados con fondos públicos. Como primera medida, los responsables de la toma de decisiones políticas deberían exigir a todos los organismos públicos que financian investigación dentro de su jurisdicción que adopten y amplíen las disposiciones de la reciente "Declaración conjunta" de los financiadores de la investigación, negociada por la OMS, y que garanticen su plena aplicación. Para contribuir a garantizar que la financiación pública de la investigación médica beneficie efectivamente a los ciudadanos, los financiadores gubernamentales deberían destinar el dinero de los contribuyentes únicamente a instituciones e individuos que

cumplan de forma verificable con las mejores prácticas de investigación clínica. Este sencillo primer paso supondría un importante aumento de la transparencia con costos mínimos.

Segunda medida: aplicar las normas vigentes. En segundo lugar, los responsables de la toma de decisiones deben dotar a los organismos gubernamentales de los recursos, las competencias y el apoyo político que necesitan para hacer cumplir las leyes, normas y reglamentos existentes, que en la actualidad no se suelen aplicar de forma coherente. Los responsables políticos deben apoyar a los entes gubernamentales en la creación de mecanismos eficaces de control y de imposición de sanciones para que el sector rinda cuentas. Un modelo de control prometedor consiste en utilizar los registros existentes de los comités de ética de la investigación para supervisar el registro, la divulgación de los resúmenes de resultados y la publicación académica de todos los ensayos realizados en una determinada jurisdicción [52].

Tercera medida: reforzar los marcos jurídicos y regulatorios.

En tercer lugar, los responsables de la toma de decisiones deben adaptar las leyes, normas y reglamentos existentes [53] a las normas de mejores prácticas mundiales y garantizar que abarquen todos los ensayos clínicos, pasados y presentes, según la definición de la OMS. Por ejemplo, en la Unión Europea, las directrices actuales sobre la comunicación de resultados se deberían ampliar más allá de su actual concentración en determinados ensayos de medicamentos, y las políticas de divulgación de los informes de estudios clínicos se deberían ampliar para incluir los ensayos más antiguos. Para garantizar la transparencia de los ensayos clínicos, los marcos jurídicos y normativos deberían incorporar los cinco elementos siguientes:

Registro del ensayo: todos los ensayos clínicos deben inscribirse en un registro aprobado por la OMS antes de inscribir al primer participante.

Publicación de resúmenes de resultados: los resúmenes de resultados de todos los ensayos clínicos se deben publicar en los registros en los que se inscribieron originalmente en un plazo de 12 meses tras la conclusión del estudio.

Informes completos de los ensayos: se debe divulgar toda la información pertinente para interpretar los resultados de un ensayo de forma proactiva y se debe poner a disposición de la comunidad científica. Esta información debe incluir el protocolo original del ensayo, un plan de análisis estadístico preespecificado, los formularios de informe de casos y los informes del estudio clínico.

Publicación académica: Los resultados de todos los ensayos clínicos se deben publicar en una revista académica o ponerse a disposición del público en los registros o bases de datos de ensayos apropiados (preferiblemente en ambos).

Compartir los datos de los participantes individuales: Hay que establecer estructuras, normas, políticas y legislación que permitan compartir los datos de los participantes individuales de forma eficaz y controlada.

Notas

- Este documento adopta la siguiente definición de ensayo clínico establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS): "A efectos de registro, un ensayo clínico es cualquier estudio de investigación que asigna prospectivamente a participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar los efectos en los resultados en la salud. Las intervenciones incluyen, pero no se limitan a medicamentos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, procedimientos radiológicos, dispositivos, tratamientos conductuales, cambios en el proceso de atención, atención preventiva, etc." http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/ El texto de este documento a veces sólo se refiere a los medicamentos y/o dispositivos médicos; esto es puramente para hacer más legible el documento, y no debe interpretarse en modo alguno como una limitación de la definición de la OMS.
- Las cifras citadas aquí son todas estimaciones conservadoras. Fuentes de datos: Entre enero y noviembre de 2017, se registraron más de 25.000 nuevos estudios solamente en el mayor de los registros de ensayos, Clinicaltrials.gov. Alrededor del 80% de los ensayos registrados en Clinicaltrials.gov son ensayos de intervención, de ahí la estimación de unos 20.000 ensayos clínicos en todo el mundo según la definición de este estudio. Véase: <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends#RegisteredStudiesOverTime> [consultado el 4 de diciembre de 2017] Se ha estimado que entre 1.950.000 y 11.400.000 personas se unen a los ensayos de medicamentos cada año. Véase: <http://blogs.plos.org/absolutely-maybe/2017/05/25/the-case-of-the-missing-neuro-drug-trials/#Proportion> [consultado el 4 de diciembre de 2017] La cifra de más de US\$60.000 millones al año es conservadora, ya que se basa en tres estimaciones distintas del valor de los ensayos realizados únicamente por la industria (excluyendo así los ensayos patrocinados por universidades, organismos gubernamentales y organizaciones sin ánimo de lucro). Véase: <http://www.pharmsource.com/market/how-big-is-the-market-for/#ClinicalResearchTotal> [consultado el 4 de diciembre de 2017].
- Este sencillo juego virtual ilustra aún mejor la dinámica en funcionamiento: <https://www.economist.com/blogs/graphicdetail/2015/07/daily-chart-other-placebo-effect>
- Cabe destacar que algunas agencias gubernamentales tienen mejor acceso que otras a la información sobre los ensayos clínicos. En particular, las agencias reguladoras como la FDA y la EMA pueden acceder regularmente a algunos tipos de información relacionados con los ensayos clínicos a los que otras agencias gubernamentales no tienen acceso.
- Solicitudes de revisión a la agencia reguladora las empresas seleccionen sólo los ensayos con resultados positivos. Sin embargo, muchos de los fármacos y dispositivos que están comercializados y que más se utilizan fueron aprobados por los organismos reguladores antes de que estas normas entraran en vigor, por lo que la base completa de la evidencia sobre muchos de ellos sigue siendo inaccesible hoy en día, incluso para las agencias reguladoras.
- Proporcionar una lista exhaustiva de todas las formas de distorsión de la evidencia y explicar los principios estadísticos y las falacias subyacentes va más allá del alcance de este estudio. Algunos ejemplos notables son los cambios en los indicadores de resultados, el análisis de subgrupos post hoc, el p-hacking, el HARKing y el no informar sobre las desviaciones del protocolo. Se ofrece una visión general del tema en: Goldacre, Ben. 2012 Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients (Fourth Estate).
- El sesgo de confirmación es la tendencia a interpretar nueva evidencia como confirmación de las creencias o teorías existentes.
- Esto incluye a los organismos de evaluación de tecnologías en salud responsables de valorar la eficacia comparativa y la rentabilidad de los medicamentos con el fin de aportar información para la asignación de los limitados recursos de salud pública. Para mayores detalles, consulte la sección "Informes completos de los ensayos " más adelante.
- Se calcula que cada año, en total, se desperdician US\$170.000 millones en investigaciones médicas. La mitad de ese desperdicio se debe a que no se publican los resultados de las investigaciones realizadas; de ahí la cifra de 85.000 millones.
- El sesgo se define aquí como el resultado (a menudo no deliberado) de sistemas y procesos que hacen que los resultados positivos de los ensayos estén sobrerrepresentados o sean más visibles en el registro que está disponible públicamente. La distorsión de la evidencia es el resultado de una conducta indebida durante la investigación, que incluye la manipulación estadística, como la adición o supresión retroactiva de medidas de resultados ("cambio en los indicadores de resultados") y el análisis de datos (por ejemplo, p-hacking, análisis de subgrupos post hoc). En cambio, la fabricación o supresión de datos es un auténtico fraude y puede constituir un delito.
- La publicación oportuna del resumen de los resultados es una obligación ética y científica establecida por la OMS y varias normas internacionales. En algunas jurisdicciones, sobre todo en EE UU y la UE, la publicación del resumen de los resultados es también un requisito legal o reglamentario para algunos tipos de ensayos.
- Es preciso tener en cuenta que las definiciones legales de los ensayos y los tipos de ensayos cubiertos por las normas de EE UU y de la UE no coinciden totalmente; por ejemplo, según la normativa actual de la UE, los ensayos de productos médicos no están obligados a publicar los resultados. Del mismo modo, las normas de la UE establecen diferentes plazos para los distintos tipos de ensayos.
- Véase una explicación más detallada en Wiesel, B., Kerekes, M.F., Vervoeelgyi, V., McGauran, N. y Kaiser, T., 2012. Impacto del tipo de documento en la calidad de los informes de los ensayos clínicos de medicamentos: una comparación de los informes de registro, informes de estudios clínicos y publicaciones de revistas (*Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications*). BMJ, 344, p.d8141. <http://www.bmj.com/content/344/bmj.d8141>
- En un intento por consolidar los múltiples registros existentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha creado la Plataforma de Registros Clínicos Internacionales (ICTRP). En la actualidad, la OMS reconoce y agrupa los datos de 17 proveedores de datos (véase <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>) que cumplen los criterios definidos a nivel internacional (véase http://www.who.int/ictrp/network/criteria_summary/en/), entre los que se incluyen la condición de público o sin ánimo de lucro, la accesibilidad pública gratuita y la capacidad de capturar información comparable sobre parámetros clave de los ensayos (véase <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>) [Enlaces consultados el 20 de septiembre de 2017]. En total, el ICTRP contienen más de 300.000 entradas únicas. El registro de EE UU, Clinicaltrials.gov, es de lejos el más grande, con más de 200.000 entradas, aunque no todas ellas son ensayos clínicos intervencionales; el registro de la UE es el segundo en tamaño, con 27.000 entradas (todas ellas ensayos con medicamentos); algunos de los otros registros contienen solo unos centenares de ensayos. Véase el Cuadro 1 en: Zarin, D, et al. "Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established" N Engl J Med 2017; 376:383-391 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr1601330#t=article>
- Este es un ejemplo de registro de un ensayo en Clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662556> [Consultado el 20 de septiembre de 2017].
- Numerosas partes interesadas en la investigación médica han adoptado políticas que apoyan la transparencia de los ensayos clínicos. Para ver ejemplos y sugerencias de buenas prácticas, consulte: <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/02/AllTrials-Roadmap.pdf> [Consultado el 20 de septiembre de 2017].
- Es imposible cuantificar el número exacto de ensayos que siguen sin registrarse en todo el mundo, ya que los ensayos no registrados que

- posteriormente tampoco publican resultados son, casi por definición, invisibles.
18. "La conclusión del estudio" se refiere aquí a la conclusión del estudio primario, según la definición de la OMS: "la conclusión del estudio primario [es] la última visita del último sujeto para la recolección de datos sobre el resultado primario".
http://www.who.int/ictcp/results/joint_statement/en/index1.html
 19. Este es un ejemplo de un resumen de resultado publicado en Clinicaltrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02662556>
 20. El costo estimado de recopilar y cargar el resumen de los resultados es de sólo US\$2.000 por ensayo, lo cual es insignificante en comparación con el costo total de la realización de un ensayo clínico. Véase: Hoffmann, Tammy et al. "Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency" *BMJ* 2017;357:j2782
<http://www.bmj.com/content/357/bmj.j2782> Las estimaciones del tiempo necesario para publicar los resultados resumidos oscilan entre 25 y 60 horas de trabajo.
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2012.739152>
 21. Nótese que la terminología médica distingue entre eventos adversos y efectos secundarios. Los eventos adversos registrados pueden darse tanto en el grupo de comparación o de placebo como en el grupo de tratamiento activo, e incluso en el grupo de tratamiento activo pueden no estar relacionados con el tratamiento administrado.
 22. Sección 801 de la Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007, véase De cara al futuro, los defensores de la transparencia han expresado su preocupación por la aplicación de la nueva norma: <http://www.alltrials.net/news/new-us-rules-fail-to-impose-full-transparency-on-clinical-trials/> [Consultado el 20 de septiembre de 2017]
 23. En términos técnicos, la ley se refiere a la "parte responsable", que suele ser la institución que patrocina el ensayo. En algunas circunstancias, el patrocinador puede delegar esa responsabilidad. Los procedimientos para determinar qué persona o entidad cumple con la definición de "parte responsable" se especifican en el artículo 11.4(c) y se describen en la sección IV.A.2 de este documento <https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/21/2016-22129/clinical-trials-registration-and-results-information-submission#sectno-reference-11.66%20>
 24. Los requisitos legales vigentes en EE UU para la publicación del resumen de resultados sólo abarcan una pequeña minoría de los ensayos registrados en Clinicaltrials.gov. Además de dejar sin cobertura muchos tipos de ensayos, la ley sólo se aplica de forma prospectiva, por lo que no cubre muchos medicamentos que se recetan actualmente.
<http://science.sciencemag.org/content/322/5898/44.3> Nótese que las normas de la OMS exigen que todos los ensayos publiquen los resúmenes de resultados en los 12 meses siguientes a su conclusión.
 25. Un análisis realizado en 2014 con una metodología diferente sugería una tasa de incumplimiento legal del 33%.
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2168479014529115>
Un análisis de una pequeña muestra de ensayos realizado en 2017 financiado por la industria encontró tasas de cumplimiento más altas (pero aún subóptimas): <http://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e015110>
 26. Los autores calcularon que más de 69.000 niños participaron en los 136 ensayos médicos que no se informaron en las revistas académicas, pero no proporcionaron una cifra del número de participantes en los 96 ensayos sobre los que no se había informado nada.
 27. Los tipos de ensayos cubiertos por las normas de EE UU y de la UE no coinciden totalmente. Por ejemplo, la normativa de la UE sobre la publicación de resúmenes de resultados sólo se aplica a determinados ensayos con medicamentos. Los ensayos de dispositivos médicos no están cubiertos. Obsérvese que las normas de la OMS exigen que todos los ensayos publiquen los resúmenes de resultados en los 12 meses siguientes a su conclusión.
 28. Basado en una búsqueda de EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) realizada el 28 de septiembre de 2017. Obsérvese que algunos de los ensayos a los que les faltan resultados aún no los deben presentar, ya que todavía están en curso o se han completado recientemente. Se espera que un equipo de investigación de la Universidad de Oxford publique datos más precisos sobre los ensayos que a finales de 2017 o principios de 2018 no cumplan los requisitos.
 29. La lista de las agencias nacionales responsables se puede encontrar aquí:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp [Consultado el 20 de septiembre de 2017]
 30. La OMS ha aclarado posteriormente que, en el caso de las emergencias de salud pública, como los brotes epidémicos, se debe reducir "considerablemente" el plazo de 12 meses. Véase: Elaboración de normas mundiales o intercambio de datos y resultados durante las emergencias de salud pública
http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/data-sharing_phe/en/
 31. Además, las leyes, normas y reglamentos existentes a veces se comunican mal a los patrocinadores de los ensayos y a los investigadores individuales, lo que resulta en una falta de claridad.
 32. La OMS debería considerar la posibilidad de animar a todos los "registros primarios" reconocidos por ella (<http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/>) a incluir esta función.
 33. Dentro de la Unión Europea, las agencias nacionales de los Estados miembros son responsables del cumplimiento de la norma. El artículo 94 del nuevo Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE, que se adoptó en 2014 y entrará en vigor en 2019, establece que: "Los Estados miembros establecerán normas sobre las sanciones aplicables por las infracciones del presente Reglamento y adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar su aplicación. Las sanciones previstas serán efectivas, proporcionadas y disuasorias."
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf
La lista de las agencias nacionales responsables puede encontrarse aquí:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp [Consultado el 20 de septiembre de 2017]
 34. En 2013, GlaxoSmithKline se comprometió voluntariamente a poner a disposición los IEC (o CSR) de todos los medicamentos aprobados que se remontaban a la creación de la empresa en 2000, lo que ilustra la viabilidad práctica de la publicación de los IEC archivados. "UPDATE 1-GSK promete publicar datos detallados de ensayos de medicamentos <http://www.reuters.com/article/gsk-data/update-1-gsk-promises-to-publish-detailed-drug-trial-data-idUSL5N0B5CV920130205>
 35. El presupuesto total anual de la FDA se podría cubrir varias veces con el cobro de las multas pendientes por los atrasos en la presentación de los resúmenes de resultados.
<http://www.who.int/ictcp/results/jointstatement/en/> [Consultado el 20 de septiembre de 2017] "Failure to report: Una investigación de STAT sobre la presentación de informes de ensayos clínicos" (Failure to report: A STAT investigation of clinical trials reporting). *Stat News*, 13 de diciembre de 2015.
<https://www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation/>
 36. Por razones de brevedad, esta sección se centra en el debate sobre los IEC, que tienen la ventaja de ser documentos que ya se utilizan ampliamente y que se ajustan a un formato estandarizado. Sin embargo, se debe entender que los informes completos de los ensayos abarcan toda la información pertinente para interpretar los hallazgos de un ensayo, incluyendo (pero no necesariamente limitados a) el protocolo original del ensayo, un plan de análisis estadístico preespecificado, los Formularios de Informe de Caso (FIC), las descripciones reproducibles de las mediciones e intervenciones, los manuales del estudio, los libros de códigos y los informes de auditoría. Para tener una visión general, véase:

- Hoffmann, Tammy et al. "Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency" *BMJ* 2017;357:j2782 <http://www.bmj.com/content/357/bmj.j2782> Sobre la importancia del acceso a los FIC en particular, véase: <https://law.yale.edu/centers-workshops/collaboration-research-integrity-and-transparency-crit/critical-thinking/what-stateevidence-base-medical-products-we-use-currently> [Consultado el 20 de septiembre de 2017] Obsérvese también que el acceso a los FIC completos es necesario para interpretar los resultados de los ensayos; esto incluye el acceso a todos los apéndices de los IEC o CSR.
37. Citando múltiples estudios, la agencia alemana de evaluación de tecnologías en salud, IQWiG, ha declarado que: "Hay pruebas abrumadoras, de que hasta ahora los datos de los ensayos disponibles públicamente son insuficientes para proporcionar una visión completa e imparcial de una determinada intervención en salud [...] la documentación de los ensayos clínicos (es decir, los IEC) en poder de las agencias reguladoras proporciona información adicional sustancial en comparación con los informes de los ensayos disponibles públicamente". <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-stellungnahmen/submission-of-comments-on-policy0070-on-publication-and-access-to-clinical-trial-data.6423.html> [Consultado el 20 de septiembre de 2017]
 38. Por ejemplo, las evaluaciones independientes fueron importantes a la hora de plantear la preocupación por los riesgos de ataque cardíaco asociados con Vioxx, un analgésico que fue retirado del mercado en 2004, y de señalar los daños de Tamiflu y Orlistat que los reguladores parecen no haber detectado.
 39. El próximo Reglamento de la UE sobre ensayos clínicos, que contiene disposiciones de transparencia, no entrará en vigor hasta 2019. En 2016, la EMA adoptó la "Política 0070" para adelantar algunas disposiciones de transparencia: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202621.pdf
 40. En diciembre de 2016, la EMA anunció algunos cambios en la forma que tacha la información: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/12/WC500218566.pdf [Consultado el 16 de octubre de 2017]
 41. "Todos los informes de los ensayos (Informes de Estudios Clínicos o su equivalente en entornos no comerciales) se deben publicar en línea íntegramente, con mínimas tachaduras". Véase: <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/02/AllTrials-Roadmap.pdf> [Consultado el 20 de septiembre de 2017]
 42. Hasta el 26 de septiembre de 2017, 734 organizaciones habían prestado formalmente su apoyo a la campaña AllTrials. La lista completa está disponible aquí: <http://www.alltrials.net/supporters/supporters-organisation-list/> [Consultado el 26 de septiembre de 2017]
 43. Existe un programa informático que puede suprimir automáticamente la información confidencial de los IEC. Véase: <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2016/03/30/AI-solution-redacts-hundreds-of-studies-per-day>
 44. Cabe destacar que compartir los IEC de los productos genéricos o de los que han sido retirados del mercado o descatálogos no se puede incentivar con medidas de acceso al mercado.
 45. El Centro EQUATOR del Reino Unido, con sede en el Departamento Nuffield de Ortopedia, Reumatología y Ciencias Musculoesqueléticas (NDORMS), de la Universidad de Oxford, se centra en actividades nacionales destinadas a sensibilizar y apoyar la adopción de buenas prácticas de información sobre las investigaciones. Sus guías de buenas prácticas incluyen aquellas relativas a los protocolos de los ensayos (SPIRIT), la presentación de informes de los ensayos (CONSORT), y la posibilidad de reproducir las intervenciones (TIDieR). Consulte el sitio web de EQUATOR: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/> [Consultado el 26 de septiembre de 2017].
 46. Cabe destacar que China ha propuesto recientemente duras sanciones penales contra el fraude en la investigación, véase: "Los tribunales chinos piden la pena de muerte para los investigadores que cometan fraude (Chinese courts call for death penalty for researchers who commit fraud)". *Stat News*, 23 de junio de 2017. <https://www.statnews.com/2017/06/23/china-death-penalty-research-fraud/> [Consultado el 26 de septiembre de 2017]
 47. La viabilidad de crear un sistema nacional para supervisar las publicaciones académicas y detectar los "cambios en las medidas de resultados" ha quedado demostrada en recientes proyectos piloto en el Reino Unido y Finlandia. Healthwatch UK et al. 2017. "A National Clinical Trial Audit System to Improve Clinical Trials Reporting" Submission to the UK House of Commons Science and Technology Committee's inquiry into research integrity, 5 de octubre de 2017.
 48. Muchos organismos de financiación pública, entre ellos los Institutos Nacionales de Salud de EE UU, ya han adoptado políticas de transparencia de los ensayos que van más allá de los requisitos legales mínimos. Recientemente, la OMS ha promovido la "Declaración conjunta sobre la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos", que a finales de septiembre de 2017 había sido firmada por 20 organizaciones, entre ellas el Consejo Indio de Investigación Médica, el Consejo de Investigación de Noruega, el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido e importantes fundaciones. <http://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/> Nótese que los firmantes de la declaración se comprometen a hacer el seguimiento de si un ensayo se publica académicamente, cuándo y dónde, pero no a vigilar la distorsión de la evidencia (como el "cambio en las medidas de resultados" o la presentación errónea de beneficios o daños) en los artículos de revistas.
 49. Según un cálculo ampliamente citado, los patrocinadores de ensayos clínicos han acumulado más de US\$25.000 millones en multas por violar los requisitos legales de EE UU sobre la publicación de resúmenes de resultados. Debido a la falta de exigencia de cumplimiento de la ley, estas multas siguen sin cobrarse. <https://www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation/> [Consultado el 20 de septiembre de 2017] En cambio, el presupuesto de 2016 para toda la FDA fue inferior a US\$5.000 millones. <https://www.hhs.gov/about/budget/budget-in-brief/fda/index.html> [Consultado el 29 de septiembre de 2017]
 50. <http://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>
 51. <http://www.politico.eu/wp-content/uploads/2016/09/HLP-Report-FINAL-Sept-2016.pdf>
 52. Para mayores detalles, ver: HealthWatch UK et al. 2017. "A National Clinical Trial Audit System to Improve Clinical Trials Reporting" Submission to the UK House of Commons Science and Technology Committee's inquiry into research integrity, 5 de octubre de 2017 <http://data.parliament.uk/writtenevidence/committeeevidence.svc/evidencedocument/science-and-technology-committee/research-integrity/written/70815.pdf> [Consultado el 24 de noviembre de 2017] Schmucker, C. et al. "Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries" *PLoS ONE* 9(12): e114023. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114023> [Consultado el 4 de octubre de 2017]
 53. Cabe destacar que los ecosistemas de investigación médica, así como los marcos legales y reglamentarios, pueden variar considerablemente entre las distintas jurisdicciones. Por lo tanto, los responsables de la toma de decisiones tendrán que adaptar las medidas concretas de aplicación a sus propios contextos regionales y nacionales.

Referencias

- Aizaid, A. Chasing a missing clinical trial result – a doctor's odyssey, *AllTrials*, 2016. <http://www.alltrials.net/news/diabetes-alzheimer-link-clinical-trials/> [Accessed 10 November 2017].
- AllTrials. Pharma company investors call for clinical trials transparency, *AllTrials*, 2015. <http://www.alltrials.net/news/pharma-company-investors-call-for-clinical-trials-transparency/> [Accessed 08

- November 2017].
- AllTrials, "European Medicines Agency today releases first Clinical Study Reports", *AllTrials*, 2016. <http://www.alltrials.net/news/european-medicines-agency-csr-transparency-policy-0070/> [Accessed 20 September 2017].
- Anderson, L. M. et al. Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov, *New England Journal of Medicine*, 2015; 372: 1031-1039.
- Angell, M. *The Truth about the Drug Companies. How they deceive us and what to do about it*, New York: Random House, 2004.
- Asiimwe, I.G. & Rumona, D. Publication proportions for registered breast cancer trials: before and following the introduction of the ClinicalTrials.gov results database, *Research Integrity and Peer Review*, 2016; 1:10.
- Baronikova, S. et al. Disclosure of results of clinical trials sponsored by pharmaceutical companies. Presented at the Peer Review Congress (10–12 September 2017, Chicago, USA). Available at: <http://peerreviewcongress.org/prc17-0354> and <http://www.shirecongressposters.com/717649> [Accessed 11 September 2017]
- Bass, A. *Side Effects: A Prosecutor, a Whistleblower, and a Bestselling Antidepressant on Trial*, New York: Algonquin, 2008. ISBN: 9781565125537
- Begum, R. & Kolstoe, S. Can UK NHS research ethics committees effectively monitor publication and outcome reporting bias? *BMC Medical Ethics*, 2015. <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-015-0042-8> [Accessed 20 September 2017]
- Bekelman, J.E., Li, Y. & Gross, C.P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*, 2003; 289(4): 454-465.
- Bergeris, A., Tse, T. & Zain, D. Statements About Intent to Share Individual Participant Data at ClinicalTrials.gov, *International Congress on Peer Review and Scientific Publication*, 2017. <http://peerreviewcongress.org/prc17-0261> [Accessed 10 November 2017]
- Bruckner, T. How we dragged orlistat's hidden "understated harms" into the light: An interview with Jeppe Schroll, *AllTrials*, 2016. <http://www.alltrials.net/news/orlistat-alli-jeppe-schroll-ema-foi-clinical-trials/> [Accessed 09 November 2017]
- Bruckner, T. & Ellis, B. "Clinical Trial Transparency: A Key to Better and Safer Medicines", *TranspariMED*, 2017; <https://www.transparimed.org/single-post/2017/04/28/clinical-evidence-harms-costs> [Accessed 8 November 2017]
- Carpenter, D. *Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA*, New Jersey: Princeton University Press, 2010.
- Center for Open Science. Registered Reports: Peer review before results are known to align scientific values and practices, *Center for Open Science*. <https://cos.io/rr/> [Accessed 26 September 2017]
- Chalmers, I. et al. *Testing Treatments*, NIH, 2017. <http://www.testingtreatments.org/> [Accessed 30 November 2017]
- Chan, A-W, et al. 2017. Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications, *JAMA Research Letter*, 11 September 2017. <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2653434> [Accessed 30 November 2017]
- ClinicalTrials.gov & U.S. National Library of Medicine. *FDAAA 801 Requirements*, 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa> [Accessed 20 September 2017].
- CRIT. *Promoting Transparency in Clinical Research: Why and How?* Yale University Press, 2017. https://law.yale.edu/system/files/area/center/crit/document/crit_white_paper_november_2017_best_pdf [Accessed 08 November 2017]
- Collier, R. Scientific misconduct or criminal offence? *Canadian Medical Association Journal*, 2015, 187(17): 1273–1274.
- Crowther, C. et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of Antenatal Magnesium Sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Medicine*, 2017, 14(10).
- Davis, C. et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13, *BMJ*, 2017; 359:j4530.
- Debray, T. et al. An overview of methods for network meta-analysis using individual participant data: when do benefits arise? *Statistical Methods in Medical Research*, 2016.
- Dechartres, A. et al. Association between trial registration and treatment effect estimates: a meta-epidemiological study, *BMC Medicine* 2016; 14(1): 100.
- Doshi, P., Jefferson T. & Del Mar C. The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience, *PLoS Medicine*, 20129(4): e1001201.
- Doshi, P., Jones, M. & Jefferson, T. Rethinking credible evidence synthesis, *BMJ*, 2012; 344:d7898
- Doshi, P. & Jefferson, T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports, *BMJ Open*, 2013; 3:e002496.
- Doshi, P. From promises to policies: Is big pharma delivering on transparency? *BMJ*, 2014; 348: g1615.
- Doshi, P. No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility, *BMJ*, 2015; 351:h4629.
- Duff, J.M. et al. Adequacy of Published Oncology Randomized Controlled Trials to Provide Therapeutic Details Needed for Clinical Application, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2010; 102(10):702-705.
- The Economist. Drug testing: Trials and Errors, *The Economist*, 25 July 2015. <https://www.economist.com/news/leaders/21659743-evidence-base-new-medicines-flawed-time-fix-it-trials-and-errors> [Accessed: 08 November 2017]
- European Medicines Agency. Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014, *European Medicines Agency*, 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed 20 September 2017]
- European Medicines Agency. New judicial decisions at odds with EMA's efforts to allow access to documents on medicines, EMA appeals interim measures, *European Medicines Agency*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/09/WC500213362.pdf [Accessed 26 September 2017]
- European Ombudsman. Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/ BEH against the European Medicines Agency, 2010.
- European Union. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials, *Official Journal of the European Union*, 2009; C 28/01. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf [Accessed 20 September 2017]
- European Court of Justice. *PTC Therapeutics International v EMA*, no date [case in progress] <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=188741&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&id=1247554> [Accessed 24 November 2017]
- FDA Transparency Working Group. Blueprint for Transparency at the U.S. Food and Drug Administration, Recommendations to Advance the Development of Safe and Effective Medical Products, *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2017; 45(4).
- Feuerstein, A. Biotech Stock Mailbag: Ionis, Trust Issues and 'Oops! Don't Look at That Slide Deck. *The Street*, 2016. <https://www.thestreet.com/story/13665173/1/biotech-stock-mailbag-ionis-trust-issues-and-oops-don-t-look-at-that-slide-deck.html> [Accessed 08 November 2017]
- Glazziou, P. & Chalmers, I. Is 85% of health research really 'wasted'? *BMJ Opinion*, 2016. <http://blogs.bmj.com/bmj/2016/01/14/paul-glazziou->

- and-iain-chalmers-is-85-of-health-research-really-wasted/ [Accessed: 27 September 2017]
- Goldacre, B. *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients*, Fourth Estate, London, UK. 2012. ISBN: 978-0-00-735074-2.
- Goldacre, B., Drysdale, H. & Heneghan, C. *The Centre for Evidence Based Medicine Outcome Monitoring Project (COMPare) Protocol*, CEBM, University of Oxford, 2016. <http://compare-trials.org/wp-content/uploads/2016/01/COMPare-Protocol-18.5.2016.pdf> [Accessed 20 September 2017]
- Goldacre, B., Drysdale, H. & Powell-Smith, A. et al. COMPare Trials Project. 2016. <http://compare-trials.org/> [Accessed 20 September 2017]
- Goldacre, B. et al. Pharmaceutical companies' policies on access to trial data, results and methods: Audit study, *BMJ*, 2017; 358:j3334.
- Golder, S. et al. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review, *PLoS Medicine*, 2016; 13(9).
- Gøtzsche, P.C. & Jørgensen, A.W. Opening up data at the European Medicines Agency, *BMJ*, 2012;342.
- Health Action International Europe. *Protecting citizens' health: Transparency of clinical trial data on medicines in the EU*, HAI Europe, 2013.
- Harriman S. & Patel J. When are clinical trials registered? An analysis of prospective versus retrospective registration, *Trials*, 2016. <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1310-8> [Accessed 20 September 2017]
- Health Research Authority. Research registration and research project identifiers, 2017. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/research-planning/research-registration-and-research-project-identifiers/> [Accessed 23 November 2017].
- Higgins, J.P.T. & Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1*, The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hoffmann, T. et al. Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency, *British Medical Association*, 2017.
- Hwang, T.J. et al. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results, *JAMA Internal Medicine*, 2016; 176(12):1826-1833.
- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, <http://www.ich.org/home.html> [Accessed 20 September 2017]
- Jefferson, T. et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments, *BMJ*, 2014; 348:g2545.
- Jefferson, T. et al. Risk of Bias in industry-funded oseltamivir trials: comparison of core reports versus full clinical study reports, *BMJ Open*, 2014; 4:e005253.
- Jones, P. et al. Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in Anesthesiology Journals, *Anesthesia and Analgesia*, 2017; 125(4):1292-1300.
- Kiley, R. et al. Data Sharing from Clinical Trials—A Research Funder's Perspective, *New England Journal of Medicine*, 2017; 377:1990-1992.
- Koenig, F. et al. Sharing clinical trial data on patient level: opportunities and challenges, *Biometrical Journal [Biometrische Zeitschrift]*, 2015, 57(1):8-26.
- Kolstoe, S.E., Shanahan, D.R. & Wisely, J. Should research ethics committees police reporting bias? *BMJ: British Medical Journal*, 2017; 356.
- Laine, C. et al. Update on Trials Registration: Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead, *International Committee of Medical Journal Editors*, 2007. http://www.icmje.org/news-and-editorials/clincial_trial_reg_jun2007.html [Accessed 20 September 2017]
- The Lancet. Research: increasing value, reducing waste Series on research waste, *The Lancet*, 2014. <http://www.thelancet.com/series/research> [Accessed 28 September 2017]
- Lexchin, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review, *BMJ*, 2003; 326(7400):1167-1170.
- Maruani, A. et al. Impact of sending email reminders of the legal requirement for posting results on ClinicalTrials.gov: cohort embedded pragmatic randomized controlled trial, *BMJ*, 2014; 349:g5579
- Mayo-Wilson, E., Doshi, P. & Dickersin, K. Are manufacturers sharing data as promised? *BMJ*, 2015; 351:h4169.
- Mayo-Wilson, E. et al. Practical guidance for using multiple data sources in systematic reviews and meta-analyses, *Research Synthesis Methods*, 2017; 10:1002/jrsm.1277.
- McGauran, N. et al. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*, 2010; 11(1) 37.
- Modjarrad, K. Developing Global Norms of Sharing Data and Results during Public Health Emergencies, *PLoS Medicine*, 2016; 13(1): e1001935.
- Miller, J.E., Korn, D. & Ross, J.S. Clinical trial registration, reporting, publication and FDAAA compliance: a cross-sectional analysis and ranking of new drugs approved by the FDA in 2012, *BMJ Open*, 2015; 5(11).
- Mooney, L. A. & Fay, L. Cross-sectional study of Pfizer-sponsored clinical trials: assessment of time to publication and publication history, *BMJ Open* 2016; 6:e012362.
- Moscicki, R. Responsible Sharing of Clinical Trial Data: An FDA Perspective, *US Food and Drug Administration*, 2014. http://www.cbinet.com/sites/default/files/files/Moscicki_Richard_pres.pdf [Accessed 27 November 2017]
- MRC. *Good Practice Principles for Individual Participant Data from Publicly Funded Clinical Trials*, 2015. <https://www.methodologyhubs.mrc.ac.uk/files/7114/3682/3831/Datasharingguidance2015.pdf> [Accessed 10 November 2017]
- Nasser, M. et al. What are funders doing to minimise waste in research? *The Lancet*, 2017; 389(10073):1006-1007.
- Nguyen, T.A. et al. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States, *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31(24):2998-3003.
- Onakpoya, I.J., Heneghan, C.J. & Aronson, J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature, *BMC medicine*, 2016; 14(10).
- Pica, N. & Bourgeois, F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *American Academy of Paediatrics*, 2016; e20160223.
- Piller, C. Failure to report: A STAT investigation of clinical trials reporting, *STAT*, 2015. <https://www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation/> [Accessed 20 September 2017]
- Piller, C. Interview with AllTrials, 2016. <http://www.alltrials.net/news/fdaaa-enforcement-clinical-trials-fda-nih/> [Accessed 20 September 2017]
- Pisani, E. & Botchway S. Sharing individual patient and parasite-level data through the WorldWide Antimalarial Resistance Network platform: A qualitative case study, *Wellcome Open Research*, 2017; 2:63.
- Powell-Smith, A. et al. The TrialsTracker: automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions. *F1000Res*, 2016; 5:2629.
- The PLoS Medicine Editors. Can Data Sharing Become the Path of Least Resistance? *PLoS Medicine*, 2016, 13(1):e1001949.
- Prayle, A.P., Hurley, M.N. & Smyth, A.R. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study, *BMJ*, 2012; 344:d7373.
- Public Accounts Committee. *Thirty-Fifth Report, Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*, 2013. <https://publications.parliament.uk/pa/cm201314/cmselect/cmpubacc/295/29502.htm> [Accessed 26 September 2017]
- Quintano, A. S. *Hai Europe calls on EMA's Management Board to stand for data transparency*, Health Action International. <http://haiweb.org/hai-europe-calls-on-emas-management-board-to-stand-for-data-transparency/> [Accessed 27 September 2017]

- Ritchie, J. The European Medicines Agency Gives Unprecedented Public Access to Clinical Trial Data. *Association of Medical Research Charities (AMRC)*, 2016. <https://www.amrc.org.uk/blog/the-european-medicines-agency-gives-unprecedented-public-access-to-clinical-trial-data> [Accessed 20 September 2017]
- Riveros, C. et al. Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals, *PLoS Medicine*, 2013; 10(12).
- Rosati, P. et al. Major discrepancies between what clinical trial registries record and paediatric randomised controlled trials publish, *Trials* 2016; 17:430.
- Ross, J. et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis, *BMJ*, 2012; 344:d7292.
- Ross, J.S. Clinical research data sharing: What an open science world means for researchers involved in evidence synthesis, *Systematic Reviews*, 2016; 5:159.
- Saini, P. et al., Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews, *BMJ* 2014; 349: g6501.
- Schroll, J.B., Penninga E.L. & Gøtzsche, P.C. Assessment of Adverse Events in Protocols, Clinical Study Reports, and Published Papers of Trials of Orlistat: A Document Analysis, *PLoS Medicine*, 2016; 13(8):e1002101.
- Smith, R. Should scientific fraud be a criminal offence? *BMJ Opinion*, 2013. <http://blogs.bmj.com/bmj/2013/12/09/richard-smith-should-scientific-fraud-be-a-criminal-offence/> [Accessed 26 September 2017]
- Smithy, J.W., Downing, N.S. & Ross J.S. Publication of pivotal efficacy trials for novel therapeutic agents approved between 2005 and 2011: a cross-sectional study, *JAMA Intern Med* 2014; 174(9):1518-20.
- Song, F. et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases, *Health Technol Assess*, 2010; 14(8): 1-193.
- Song, F., Loke, Y. & Hooper, L. Why are medical and health-related studies not being published? A systematic review of reasons given by investigators, *PLoS One*, 2014; 9(10).
- Southworth C. Study Registration Loopholes, *Journal of Clinical Research Best Practice*, 2011, 7(7).
- Steinbrook, R. Gag Clauses in Clinical-Trial Agreements, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352(21), 2160-2162.
- Strom, B.L. et al. Data Sharing, Year 1 – Access to Data from Industry – Sponsored Clinical Trials, *New England Journal of Medicine*, 2014; 371:2052-2054.
- Sydes, M.R. et al. Sharing data from clinical trials: the rationale for a controlled access approach, *Trials*, 2015; 16:104.
- Taichman, D. et al. Sharing Clinical Trial Data, *BMJ*, 2016; 352:i255.
- Taichman, D. Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors, *Annals of Internal Medicine*, 2016; 164:505-6.
- Tang, E. et al. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles, *BMC Medicine*, 2015; 13:189.
- Tierney, J.F. et al. How Individual participant data meta-analyses have influenced trial design, conduct and analysis, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2015; 68(11): 1325-1335.
- Tierney, J.F. et al. Individual Participant Data (IPD) Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: Guidance on Their Use, *PLoS Medicine*, 2015; 12(7).
- Torjesen, I. European drug agency backtracks on plan to give researchers access to clinical trial reports, *BMJ*, 2014; 348:g3432.
- Turdur-Smith, C. et al. How should Individual Participant Data (IPD) from publicly funded clinical trials be shared? *BMC Medicine*, 2015; 13:298.
- Turner E.H. Posting FDA new drug application reviews, *JAMA*, 2007; 298:863-4.
- Turner, E.H. et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy, *New England Journal of Medicine*, 2008, 358: 252-260.
- Turner, E.H. How to access and process FDA drug approval packages for use in research, *BMJ*, 2013; 347:f5992
- UNAIDS & World Health Organisation. *Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials*, UNAIDS & WHO guidance document, 2012. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc1399_ethical_considerations_en_0.pdf [Accessed 20 September 2017]
- United Nations. *Report of the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines, Promoting innovation and access to health technologies*, High-level Panel on Access to Medicines, 2016. <http://www.politico.eu/wp-content/uploads/2016/09/HLP-Report-FINAL-Sept-2016.pdf> [Accessed 20 September 2017]
- U.S. Food & Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? Reporting Serious Problems to the FDA, 2016. <https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm> [Accessed 10 November 2017]
- Wieseler, B. et al. Finding studies on Reboxetine: a tale of hide and seek, *BMJ*, 2010; 341:c4942.
- Wieseler, B. et al. Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing, *Systematic reviews*, 2012; 1:50.
- Wieseler, B. et al. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications, *BMJ*, 2012; 344:d8141.
- Wieseler, B. et al. Completeness of Reporting of Patient-Relevant Clinical Trial Outcomes: Comparison of Unpublished Clinical Study Reports with Publicly Available Data, *PLoS Medicine*, 2013 10(10).
- Wieseler, B. Response to European drug agency backtracks on plan to give researchers access to clinical trial reports, *BMJ*, 2014; 348. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3432/rapid-responses> [Accessed 10 November 2017]
- Woloshin, S. et al. The Fate of FDA Postapproval Studies, *New England Journal of Medicine*, 2017; 377: 1114- 1117.
- WHO. *International Standards for Clinical Trial Registries*, 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76705/1/9789241504294_eng.pdf [Accessed 20 September 2017].
- WHO. *Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies*, 2015. http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/data-sharing_phe/en/ [Accessed 20 September 2017].
- WHO. *Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results*, 2015. <http://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/> [Accessed 20 September 2017].
- WHO. *Joint statement on public disclosure of results from clinical trials*, 2017. <http://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/> [Accessed 05 October 2017]
- World Medical Association. *Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2013. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> [Accessed 20 September 2017]
- Worldwide Antimalarial Resistance Network (WWARN) DP Study Group. The Effect of Dosing Regimens on the Antimalarial Efficacy of Dihydroartemisinin-Piperaquine: A Pooled Analysis of Individual Patient Data, *PLoS Medicine*, 2013; 10(12).
- Zarin, D. et al. Issues in the Registration of Clinical Trials, *JAMA*, 2007; 297(19):2112-2120.
- Zarin, D. & Tse, T. Moving Towards Transparency of Clinical Trials, *Science*, 2008; 319(5868): 1340-1342.
- Zarin, D. et al. The ClinicalTrials.gov Results Database - Update and Key Issues, *New England Journal of Medicine*, 2011; 364:852-60.
- Zarin, D. & Tse, T. Sharing Individual Participant Data (IPD) within the Context of the Trial Reporting System (TRS), *PLoS Medicine*, 2016; 13(1).
- Zarin, D. et al. Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established, *New England Journal of Medicine*, 2017; 376:383-391.

Globalización y Ensayos Clínicos

Por qué Europa pierde competitividad frente a Asia en ensayos clínicos

Carmen Torrente. Madrid

Diario Farmacéutico, 10 de septiembre de 2022

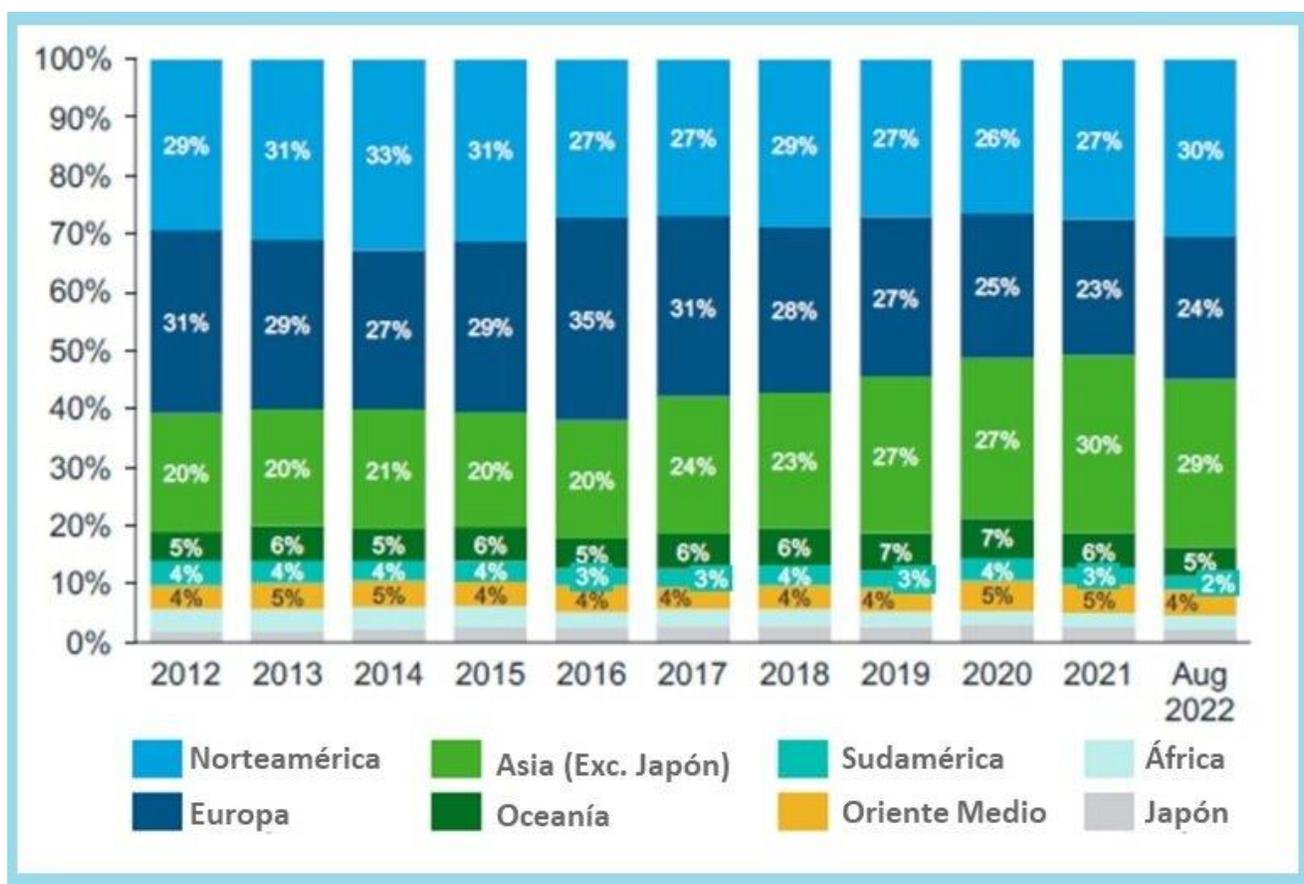
<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/por-que-europa-pierde-competitividad-frente-asia-en-ensayos-clinicos.html>

Europa ha pasado de realizar un 31% de los ensayos en el mundo en 2012 a un 24% en 2022, frente al 29% de Asia, que partía de un 20%.

Si bien España es líder en [ensayos clínicos en Europa contra la covid](#), con 1.200 millones de euros anuales invertidos en I+D, y solo [cuarto en el mundo](#) -tras China, Estados Unidos e Irán-

, Europa está perdiendo terreno frente a las economías emergentes de Asia en los últimos 10 años.

Tanto es así que nuestro continente ha pasado de realizar en 2012 un 31% de los ensayos en el mundo a un 24% en 2022 (de enero a agosto). Por el contrario, Asia ha pasado de un 20% a un 29%, mientras Estados Unidos se ha mantenido constante (de un 29% a un 30%).



Fuente: FARMAINDUSTRIA

Así lo ha explicado Icíar Sanz de Madrid, directora del departamento Internacional de Farmaindustria, en el XVIII Seminario Industria Farmacéutica & Medios de Comunicación, organizado por la patronal de la industria farmacéutica innovadora: "Esto es una señal o un indicativo más de que la industria farmacéutica en Europa no goza de buena salud, no está en plena forma, porque su participación en ensayos a nivel mundial está descendiendo".

En el mismo sentido, Sanz de Madrid se ha referido también a cómo ha perdido terreno en nuevos medicamentos aprobados: "Hace 30 años el 43% de los medicamentos aprobados se originaban en Europa y en Estados Unidos el 21%; ahora, en los últimos cinco años hasta 2021, se han invertido las cifras, con un 52% de las innovaciones producidas en Estados Unidos".

Y ha aportado otro indicador: en 2020-21 los fondos de capital riesgo invirtieron en terapia génica en Estados Unidos un total de 16.000 millones de euros frente a los 3.000 millones de euros de Europa. "Algo estamos haciendo mal en Europa cuando en el pasado no ocurría esto", ha añadido.

Ya lo avisaban investigadores de Arabia Saudí, Australia y Reino Unido en un artículo publicado en 2019: *Clinical trials in Asia: A World Health Organization database study*. Entre 2008 y 2017 los ensayos clínicos realizados en Asia se multiplicaron por siete, con un incremento mayor que en países como Estados Unidos.

Según este artículo, los países asiáticos que más destacaron fueron Japón, con un 30,8%, e Irán, con un 41,9%. En este

último el número de ensayos pediátricos se incrementó de manera anual más que en ningún otro, a un ritmo de 30,4%.

A juicio de estos investigadores, este cambio podría atribuirse, entre otras cosas, a la mayor capacidad de estos países para reclutar pacientes *naive*. De hecho, afirman que en EEUU y Europa aproximadamente el 35% de los retrasos en los ensayos se deben al reclutamiento de pacientes, y una quinta parte de los ensayos en estos países no reclutan un número suficiente de sujetos. Añaden que, no en vano, Asia es el continente más poblado del mundo, con más de la mitad de la población mundial.

Además, otro factor es el coste de los ensayos clínicos: en Asia es entre un 30% y un 40% más bajo que en EEUU y la Unión Europea: "El coste combinado de cada paciente por visita en China, India y Tailandia equivalen al coste por paciente por visita solo en EEUU". Añaden como causas la proliferación de organizaciones de investigación por contrato y un mejor entorno regulatorio.

Ante esta situación, ¿qué propone Farmaindustria? Mejorar el sistema regulatorio, "que es muy poco competitivo, muy lento, que no es capaz de responder sin demoras a las nuevas necesidades"; apostar por la innovación a través de un régimen de incentivos de primer nivel (de propiedad industrial y regulatorios) y mejorar el acceso con políticas adecuadas.

Sin embargo, en relación con los incentivos, Sanz de Madrid ha explicado que la Unión Europea propone algo "preocupante": bajarlos y condicionarlos a la obligación de comercializar en todos los estados miembro de la Unión Europea: "Así no vamos a provocar una mejora en el acceso. Tendremos que dialogar con la UE y los estados miembro", ha asegurado.

Más medicamentos huérfanos en Europa

Pese a estos malos augurios, también hay buenas noticias. Así, solo en 2021 Europa inició en 2021 en torno a 6.835 ensayos clínicos en diversas áreas terapéuticas, centrados en cinco áreas (Oncología, Infecciosas, Neurología, Hematología y Respiratorio). De estos, unos 1.800 (30%) han sido en medicamentos huérfanos. "Esto es una buena noticia, porque hay un 95% de enfermedades que aún no tienen solución terapéutica".

Sanz de Madrid también asegura que hay más nuevos principios activos (API) aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2021 que de nuevas indicaciones: 59% frente a 41%. De hecho, el número de nuevos API aprobados en 2021 fue un 28% superior que el año anterior.

Por su parte, Emili Esteve, director técnico de Farmaindustria, ha llamado a ser "entusiastas del medicamento, porque eso significa que lo valoramos. Durante la covid aquí se ha seguido trabajando y haciendo investigación, de covid y fuera del covid". De hecho, ha destacado que la industria farmacéutica española fabricó en 2021 un total de 12.100 millones de dosis de vacunas.

Es decir, ha puesto el acento en el "potente tejido industrial de nuestro país", que cuenta con 173 plantas productivas repartidas por toda España: 103 plantas de medicamentos de uso humano (11 de ellas de medicamentos biológicos), 46 plantas de principios activos y 24 plantas de medicamentos veterinarios.

Citrasacurio y midazolam, en Cataluña

"La industria de principios activos ha sido también muy importante". Y ha puesto dos ejemplos: "En la época del covid estaba el citrasacurio, que se fabricaba en Cataluña. Y cuando no había producto, porque había muchos pacientes en las UCIS, como teníamos una planta en Barcelona, pudimos suministrarlo", ha detallado.

Igual sucedió con el midazolam, "que se fabricaba también en Cataluña. Lo tuvimos para la semana siguiente a cuando me reuní, un domingo de Pascua, con el resto de agentes, como la Aemps. Si hubiéramos tenido que pedirlo, probablemente no lo hubiéramos tenido".

Esteve ha destacado que "tenemos un producto estratégico, un sector que hace esos *puentes*, con plantas de principios activos y de medicamentos veterinarios que no debemos denostar, porque nos han permitido convertir unas en otras en un momento determinado de necesidad". Sí que ha expresado su deseo de tener más plantas biotecnológicas, "pero el incremento es creciente. Y es una oportunidad".

Nota de Salud y Fármacos: Teniendo en cuenta que solo el 10% de las moléculas que se testan en humanos son aprobadas por las agencias reguladoras, y de que solo entre el 8 y el 10% de las moléculas que se aprueban son mejores que otros tratamientos existentes, Salud y Fármacos ve con beneplácito esa disminución de los ensayos clínicos en Europa y desearía que se extendiera a otros países hasta que los patrocinadores sean más cuidadosos con los diseños y la experimentación en humanos sea más eficiente. Salud y Fármacos considera que los ensayos clínicos financiados por la industria no contribuyen a desarrollar científicos ni representa una fuente de ingresos significativa para los países.

Participación de países de ingresos medios bajos y altos en ensayos clínicos de oncología dirigidos por países de ingresos altos
(Participation of lower and upper middle-income countries in oncology clinical trials led by high-income countries)

F. Rubagumya, WM. Hopman, B. Gyawali et al.

JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2227252. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.27252

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795297>

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

Tags: países que participan en ECA, países que publican ECA, reconocimiento a investigadores en PIMB, infravolar a investigadores de PIBM, publicaciones de ECA

Puntos clave

Pregunta. ¿Qué países de ingresos medios altos (PIMA) y países de ingresos medios bajos (PIMB) participan en ensayos clínicos aleatorizados de oncología liderados por países de ingresos altos?

Resultados. En este estudio transversal, entre los 636 ensayos clínicos aleatorizados de oncología que se publicaron a nivel mundial entre 2014 y 2017, los PIMB que participaron con mayor frecuencia fueron India (50% de los ensayos), Ucrania (46%) y Filipinas (27%). Los países de PIMA que participaron con mayor frecuencia fueron Rusia (64% de los ensayos), Brasil (52%), Rumania (34%), China (31%), México (31%) y Sudáfrica (30%).

Significado Los resultados de este estudio sugieren que los PIMA y PIMB que participan en ensayos clínicos aleatorizados no coinciden con la producción bibliométrica general sobre el cáncer, una medida indirecta de la madurez del ecosistema de investigación; Las razones de esta aparente discordancia y cómo estos datos pueden informar futuras actividades de fortalecimiento de la capacidad requieren más estudio.

Resumen

Importancia. Muchos ensayos clínicos aleatorios (ECA) dirigidos por países de ingresos altos (PIA) reclutan pacientes en (PIMB) y en PIBM). Si bien la inscripción de poblaciones diversas promueve las colaboraciones en investigación, hay problemas con respecto a qué países participan en los ECA y cómo esta participación puede contribuir a la investigación global.

Objetivo. Describir qué PIMA y PIMB participan en ECA dirigidos por PIA.

Diseño y participantes. Se realizó un estudio transversal de todos los ECA en oncología que se publicaron en el mundo entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017. La cohorte del estudio se restringió a ECA dirigidos por HIC que reclutaron participantes en LMIC y UMI. El análisis de los datos del estudio se realizó entre el 1 de noviembre de 2021 y el 31 de mayo de 2022.

Principales resultados y medidas. Se utilizó un enfoque bibliométrico (Web of Science 2007-2017) para explorar si la participación en los ECA era proporcional a otras medidas de la actividad de investigación oncológica. La participación en ECA (es decir, el porcentaje de ECAs de la cohorte en los que participó cada PIMB y PIMA se comparó con la producción bibliométrica de investigación sobre el cáncer a nivel de país (es decir, el porcentaje de la producción bibliométrica total de investigación sobre el cáncer que procedía de cada uno de los PIMB y PIMA incluidos en el estudio).

Resultados Entre los 636 ECA dirigidos por países de altos ingresos, 186 ensayos (29%) reclutaron pacientes en PIMB (n = 84 ensayos en 11 PIMB) y/o PIMA (n = 181 ensayos en 26 UMIC). Los LMIC que participaron con mayor frecuencia fueron India (42 [50 %]), Ucrania (39 [46 %]), Filipinas (23 [27 %]) y Egipto (12 [14 %]). Los países de ingreso medio alto (PIMA) que participaron con mayor frecuencia fueron Rusia (115 [64 %]), Brasil (94 [52 %]), Rumania (62 [34 %]), China (56 [31 %]), México (56 [31 %]), y Sudáfrica (54 [30 %]). Varios PIMB están sobrerrepresentados en la cohorte de ECA, teniendo en cuenta la producción bibliométrica de investigación oncológica: Ucrania (participa en 46% de los ECA pero en 2% de la producción bibliométrica de investigación del cáncer), Filipinas (27 % de ECA, 1% de producción) y Georgia (8% de ECA, 0,2% de producción). Los países de ingresos medios altos (PIMA) que están sobrerrepresentados en los ECA son Rusia (64 % ECA, 2% producción), Rumania (34% ECA, 2% producción), México (31% ECA, 2% producción) y Sudáfrica (30% ECA, 1% producción).

Conclusiones y relevancia. En este estudio transversal, una proporción sustancial de ECA dirigidos por PAI inscribió a pacientes en PIMB y PIMA. Los PIMB y los PIMA que participaron en estos ensayos no figuraban con igual frecuencia en la producción bibliométrica sobre el cáncer, una medida indirecta de la madurez del ecosistema de investigación. Hay que estudiar mejor las razones de esta aparente discordancia y cómo estos datos pueden informar futuras actividades de fortalecimiento de la capacidad de investigación.

Artículo en inglés, de libre acceso.

Colombia. Expertos sugieren dejar de realizar estudios clínicos en el país

J.H. Duque, J. Escobar J, N. Homedes, C. Ovalle, A. Ugalde, B. Useche

Comentario sobre: ¿Qué está pasando con los comités de ética en las investigaciones médicas?

<https://mascolombia.com/expertos-sugieren-dejar-de-realizar-estudios-clinicos-en-el-pais/>

El 21 de septiembre de este año, Más Colombia [1] publicó una breve reseña de las conclusiones a las que llegamos en la investigación sobre los Comités de Ética en Investigación (CEI)

de Colombia [2]. Más Colombia presentan ocho aspectos detallados las conclusiones a las que llegamos en nuestro estudio.

Además de agradecer el trabajo de Más Colombia, nos gustaría plantear algunas precisiones:

Dado que toda la información que hay disponible sobre las nuevas moléculas que se prueban en seres humanos está en poder de la industria farmacéutica, y es ella también la que controla los diseños de los ensayos clínicos, su ejecución y la forma como se informan los resultados, es prácticamente imposible que los CEI institucionales tengan información suficiente para evaluar el balance riesgo-beneficio al que se exponen los candidatos que participan en la experimentación de las nuevas moléculas.

Esta situación no es solo específica de los CEI colombianos, sino de cualquier CEI, incluyendo los ubicados en países de altos ingresos. Por otra parte, según datos de la misma industria, solo entre el 5 y el 15%, dependiendo de la especialidad de las moléculas que se prueban en humanos terminan siendo aprobadas por las agencias reguladoras para consumo humano. Eso quiere decir que las posibilidades de que un participante en un ensayo clínico (como la industria ha preferido llamar a los experimentos en humanos) se beneficie, son muy reducidas. Nuestro estudio no recomienda que se sigan haciendo ensayos clínicos.

Colombia debería verificar que los intereses en I+D de la industria farmacéutica coinciden con sus planes de desarrollo científico, y en caso afirmativo establecer una estrategia de control para evitar que se hagan ensayos clínicos que no responden a las prioridades de desarrollo científico del país y mecanismos eficaces para asegurar que los participantes en los ensayos clínicos no se someten a riesgos innecesarios.

Por otra parte, la industria farmacéutica tiene la obligación fiduciaria de responder a los intereses de los inversionistas, por lo que prioriza el desarrollo de moléculas que pueden vender a precios elevados en los países de altos ingresos, dejando las patologías que afectan a mercados menos lucrativos desatendidas. Colombia, junto con otros países Latinoamericanos, debería destinar fondos públicos para desarrollar tratamientos para las patologías propias de la región.

Referencias

1. Más Colombia ¿Qué está pasando con los comités de ética en las investigaciones médicas?, 21 de septiembre de 2022. <https://mascolombia.com/que-esta-pasando-con-los-comites-de-etica-en-las-investigaciones-medicas/>
2. J. H. Duque Zea, J. Escobar-Triana, N. Homedes, C. Ovalle-Gómez, A. Ugalde y B. Useche. Los Comités de Ética de la Investigación y la Protección de los Participantes en Investigación Biomédica. Salud y Fármacos. Agosto 2022. Págs. 285. [CEI-Colombia-1.pdf](#)

Ensayos Clínicos y Ética

Aspectos éticos de discontinuar un tratamiento para hacer una investigación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)

Tags: equipoise, retirada de tratamiento en ensayo clínico, infliximab, opciones de tratamiento, ECA

Un artículo publicado en el NEJM [1] analiza los dilemas éticos que surgen cuando un protocolo de investigación requiere la interrupción o la retirada de intervenciones médicas eficaces en pacientes que están respondiendo bien al tratamiento. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

Hay dos razones por las que la interrupción o retirada del tratamiento en estos pacientes podría ser problemática: (1) la investigación no se inicia desconociendo cuál de los dos tratamientos va a ser mejor (*equipoise*), porque se sabe que una de las intervenciones funciona en determinados pacientes; (2) es importante que haya *equipoise* para evitar que los participantes en el estudio se vean perjudicados o desatendidos a sabiendas y para generar resultados con valor social.

El autor del artículo ayuda a reflexionar sobre este tema con las tres observaciones siguientes:

1. los tratamientos médicos eficaces pueden acompañarse de efectos secundarios molestos. Por ejemplo, el infliximab puede ser eficaz en un subconjunto de pacientes con enfermedad de Crohn, pero el tratamiento de por vida con este producto es costoso y acarrea riesgos para la salud, como por ejemplo mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas. Por lo tanto, podría seguir habiendo incertidumbre sobre la estrategia óptima para preservar los beneficios clínicos y evitar o mitigar

los posibles daños derivados del uso a largo plazo de esa terapia.

2. En una sociedad diversa, los pacientes razonables e informados pueden decidir con sus médicos si quieren aceptar algún riesgo a cambio de la posibilidad de identificar un mejor plan de tratamiento. Para que esta opción sea ética todos los brazos de tratamiento tienen que ser éticos y científicamente aceptables, podrían ser opciones de tratamiento que esos médicos ofrecerían en la práctica clínica. Esto no requiere que todos los proveedores de la salud estén indecisos con respecto al tratamiento que podría ser más ventajoso. Lo que el autor afirma es que no se puede considerar que un estudio infrinja la restricción de no perjudicar a sabiendas a los participantes en el estudio si se garantiza que todos los participantes recibirán un paquete de cuidados que los proveedores de salud considerarían que es una opción razonable.

3. La investigación debe producir información que sea científicamente fiable y relevante para los sistemas de salud.

Además, para que tenga valor social, la investigación debe estar bien diseñada, utilizar criterios de valoración adecuados, y controlar los factores de confusión, y debe aportar información para que los interesados puedan tomar decisiones informadas.

Fuente original

1. Alex John London. The Ethics of Research on Treatment Discontinuation. NEJM Evid 2022; 1(8) DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDe2200132>

El doble estándar en los ensayos clínicos oncológicos: el grupo control

Salud y Fármacos

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

Tags: grupo control en los ECA, ECA oncológicos, tratamientos subóptimos, tratamiento inferior al estándar, daratumumab, mieloma múltiple, selinexor-bortezomib-dexametasona, carfilzomib o pomalidomida

Un artículo publicado en *Lancet Hematology* [1] describe las vulnerabilidades a las que se exponen los pacientes oncológicos que participan en ensayos clínicos y son asignados al grupo control: reciben un tratamiento inferior al que recibirían en la práctica clínica habitual; y no reciben el tratamiento estándar una vez se ha concluido el ensayo.

El artículo afirma que el grupo control de los ensayos clínicos con oncológicos suele recibir peor tratamiento del que recibirían si recibieran el tratamiento habitual. Salud y Fármacos considera que si las salvaguardas establecidas para proteger a los participantes en ensayos clínicos (los CEI y las agencias reguladoras) funcionaran, estos ensayos no deberían ser aprobados. Los autores del artículo ponen de relieve el dilema que enfrentan los oncólogos que realizan estos ensayos, ya que, aunque podrían estar en desacuerdo con algunos aspectos del ensayo, como que el grupo control reciba un tratamiento inferior, los aceptan porque algunos pacientes podrían beneficiarse de estar en el grupo de intervención. Esta situación es particularmente pronunciada en los países de bajos ingresos que no tienen acceso a las nuevas terapias. El artículo también explica que los investigadores principales son renuentes a criticar la situación por miedo a que la industria no realice los ensayos clínicos en sus instituciones.

Además, y sobre todo cuando estos ensayos se hacen en países de ingresos bajos y medios, los participantes en el grupo control no reciben la terapia estándar, en buena parte porque a veces el estándar de tratamiento en esos países es inferior al que está disponible en EE UU o Europa occidental.

Esencialmente, se explotan las diferencias socioeconómicas entre países, y los países de bajos ingresos producen datos que son utilizados por y para los países de altos ingresos.

Para ilustrar sus argumentos los autores utilizan el ejemplo de un ensayo clínico con daratumumab para tratar el mieloma múltiple recién diagnosticado. A pesar de que el daratumumab fue aprobado por la FDA en 2015 y de que múltiples ensayos han demostrado su eficacia en las recaídas o en el mieloma refractario, los participantes en el grupo control del ensayo que

experimentaron un deterioro no recibieron daratumumab, porque no estaba disponible en el país y el patrocinador no garantizó el acceso a este fármaco después del periodo del ensayo.

Otro ejemplo de disparidad global es el de selinexor-bortezomib-dexametasona comparado con bortezomib-dexametasona para el mieloma múltiple en recaída. Este ensayo inscribió a participantes en el grupo control mucho después de que se supiera que bortezomib-dexametasona era inferior a otro doblete (carfilzomib-dexametasona), por no hablar de otros regímenes de tres fármacos, como los tripletes basados en daratumumab o los tripletes que incorporan carfilzomib o pomalidomida. Este grupo control no se hubiera aceptado en EE UU.

Los autores hacen un llamado a que la comunidad médica abogue por mejores grupos control: ofrezcamos el mejor estándar de atención disponible a nivel mundial, garanticemos una terapia adecuada después del protocolo y abramos una discusión sobre la atención, a menudo muy inferior, que reciben estos pacientes.

Las agencias reguladoras deberían actualizar la normativa sobre lo que se considera un grupo control aceptable; y los patrocinadores deben asegurar el acceso del grupo control a la terapia adecuada cuando concluya el ensayo, y si no lo hace debe enfrentar las consecuencias. Los patrocinadores de los ensayos también deben asegurar que los medicamentos son asequibles para las poblaciones en las que se testan. Por ejemplo, el daratumumab está disponible en la India, pero su precio es prohibitivo, por lo que sólo los pacientes más ricos pueden utilizarlo.

El grupo control siempre debería recibir el tratamiento estándar, y si durante el ensayo surgen nuevos datos que demuestran que el tratamiento del grupo de control es inferior, el sistema debería ser más ágil para permitir cambios más rápidos en los protocolos, de modo que el grupo de control siga recibiendo la mejor atención actual. Mientras no se tomen las medidas correctivas, debemos reconocer a los pacientes de los grupos de control de los ensayos clínicos como otra población especialmente vulnerable que requiere nuestra defensa y atención

Fuente original

1. Ghulam Rehman Mohyuddin, Nikita Mehra, Bettina Ryll, Vinay Prasad. Control participants of randomised trials: an often forgotten, vulnerable population. *Lancet Haematology*, The, 2022; 9 (9): e634-e636

Nuevo libro: Por el Bien Común: Fundamentos Filosóficos de la Ética en Investigación*(For the Common Good: Philosophical Foundations of Research Ethics)*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)

Tags: Alex John London, priorizar la investigación a expensas de los sujetos, el fin justifica los medios, peligros de la investigación clínica, respeto a los participantes en investigación, sujetos de investigación

Resumen

Este libro de Alex John London (*For the Common Good: Philosophical Foundations of Research Ethics*, New York, NY, USA: Oxford University Press, 2021) afirma que los fundamentos de la ética de la investigación responden al miedo de que si la investigación busca alcanzar objetivos sociales

importantes, este objetivo de promover el bien común podría justificar la violación de los derechos y el bienestar de los participantes. El resultado es una concepción empobrecida de la naturaleza de la investigación, una identificación incompleta de los actores que tienen responsabilidades morales y un sistema de ética y supervisión muy atento a los peligros de la investigación, pero muy silencioso en lo que respecta a las amenazas a la calidad de la práctica clínica y a los sistemas de salud ineficaces, ineficientes e inequitativos.

En este libro, Alex John London defiende una concepción del bien común que debe cumplir dos requisitos: el primero es promover una investigación que genere la información necesaria para que las instituciones sociales clave puedan salvaguardar de forma eficaz, eficiente y equitativa los intereses básicos de las personas. El segundo es garantizar que la investigación se organice como un mecanismo voluntario en el que cooperan varios actores, que respete las reivindicaciones morales de los diversos contribuyentes a ser tratados como libres e iguales. La conexión entre la investigación y los objetivos de un orden social justo ofrecen el marco para la evaluación y gestión de los riesgos de la investigación que concilia estos requisitos y justifica las prácticas de supervisión en términos no paternalistas. La nueva concepción de la ética de la investigación como solución a los problemas de coordinación y como garantía creíble del cumplimiento de estos requisitos amplía las cuestiones y los actores que entran en el ámbito de la materia y sienta las bases para un enfoque más unificado y coherente de la investigación nacional e internacional.

Una revisión del libro [1] dice que Alex John London describe lo que se requiere para crear un mejor sistema de supervisión y regulación en la investigación biomédica. London teje un hilo conductor - la justicia. Al introducir la idea de "un bien común", London replantea la narrativa y las responsabilidades en el campo de la ética de la investigación para demostrar que la investigación científica y los derechos y el bienestar de las personas no son mutuamente excluyentes. Esta impresionante monografía anima a sus lectores a superar las limitaciones de la ética de la investigación tradicional para considerar el contexto en el que se inserta la disciplina. Es decir, en lugar de conformarse con el análisis únicamente a nivel de los investigadores y los participantes en la investigación, London nos anima a ampliar la perspectiva para abarcar el conjunto de partes interesadas que colaboran en la empresa social de producir conocimientos biomédicos. Frente al limitado dominio de la ética

de la investigación ortodoxa (investigadores, participantes y los organismos institucionales que regulan la interacción entre ambos) London también considera el papel y las contribuciones de las comunidades afectadas, las empresas farmacéuticas, las organizaciones filantrópicas y los editores de revistas, entre otros.

Según London, el objetivo de la ética de la investigación ortodoxa es salvaguardar a los participantes en la investigación de daños excesivos a manos de los investigadores, generalmente a través de los Comités de Ética de la Investigación. Esta práctica, tal y como está planteada, no llega a plantear preguntas como las siguientes ¿Producirá esta investigación conocimientos socialmente valiosos? ¿A quién se pretende beneficiar? ¿A quién podría perjudicar? Y, quizá lo más grave ¿cómo se debería financiar?

A menudo, si no siempre, la ética de la investigación ha reaccionado a los daños que los investigadores causan a los sujetos de investigación. Los códigos, declaraciones y juicios fundacionales de este campo fueron una respuesta directa a los crímenes cometidos por los experimentadores nazis, y el campo ha seguido desarrollándose con el telón de fondo de las protestas públicas contra las infracciones éticas. London sostiene que esto no tiene por qué ser así, ya que no es la participación humana en la investigación lo que es intrínsecamente problemático, sino la separación entre la investigación y los objetivos sociales más amplios. Basándose en Rawls, plantea que a pesar de la diversidad de valores sustantivos, objetivos vitales y la forma de facilitar su consecución, "toda persona puede reconocer que comparte un interés más básico o genérico en poder formar, perseguir y revisar un plan de vida propio". De este modo, London afirma que existen objetivos sociales universalizables que pueden y deben sustentar tanto los objetivos de la investigación como su supervisión.

Este es un título de acceso abierto disponible bajo los términos de una licencia CC BY-NC-ND 4.0. Se puede leer gratuitamente en Oxford Scholarship Online y se ofrece como descarga gratuita en PDF en Oxford University Press y en determinados lugares de acceso abierto.

Referencia

1. O'Brien J, Vinarcsik L, Wilson Y. For the Common Good: Philosophical Foundations of Research Ethics by Alex John London. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 50(2), 390-391. doi:10.1017/jme.2022.68

Cómo un suicidio en un ensayo clínico convirtió a un bioeticista en un delator

— Su consejo para otros posibles delatores: no lo hagan solos

(*How a suicide in a clinical trial turned a bioethicist into a whistleblower*)

— His advice for other potential whistleblowers: Don't go it alone)

Kristina Fiore

MedPage, 6 de octubre 2022

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/101088>

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

Tags: ensayos clínicos no éticos, ECA en psiquiatría, población vulnerable, los delatores, trato a los delatores, Universidad de Minnesota, Markingson, delatores marginados, corrupción en la universidad, universidades mercantilizadas, Carl Elliott, quietapina, Seroquel

El caso de Dan Markingson hizo que el bioeticista Carl Elliott, MD, PhD de la Universidad de Minnesota (UMN), denunciara las irregularidades.

En noviembre de 2003, Markingson, de 26 años, fue internado involuntariamente en el Fairview Hospital después de que el psiquiatra de la UMN, Stephen Olson, MD determinara que era psicótico, peligroso e incompetente para tomar decisiones médicas.

Pero no mucho después, Olson recomendó una suspensión del compromiso (*stay of commitment*), lo que significaba que Markingson podría ser dado de alta si seguía las órdenes de sus médicos.

Olson pidió a Markingson que se inscribiera en un ensayo con medicamentos, patrocinado por AstraZeneca, que evaluaba tres antipsicóticos atípicos para pacientes en su primer brote psicótico, dijo Elliott.

Markingson finalmente fue transferido a una casa de rehabilitación, pero su madre, Mary Weiss, durante los meses siguientes continuó expresando preocupación por su estado mental.

En mayo de 2004, Markingson se apuñaló varias veces en la ducha y murió. Se descubrió que en ese momento había estado tomando quetiapina (Seroquel).

El estudio recaudó unos \$327,000 para la universidad, y Olson y un coinvestigador eran consultores pagados de AstraZeneca, al igual que el jefe del Comité de Ética de Investigación (en EE UU Institutional Review Board [IRB]) de la UMN que aprobó el estudio, anotó Elliott.

Elliott contó la historia en un seminario virtual sobre delatores el miércoles por la tarde que había organizado el programa de Salud e Interés Público de la Universidad de Georgetown en Washington, D.C. Habló sobre cómo ese caso lo convirtió en un delator, cómo investigó otros casos de delatores de irregularidades para un libro que acaba de escribir, y ofreció consejos para los profesionales de la salud que quieren denunciar irregularidades.

Elliott dijo que se enteró del caso en 2008 y pasó los siguientes 7 años tratando de investigar la muerte de Markingson.

"Presenté solicitudes de información a docenas de agencias diferentes de la universidad, fuera de la universidad, al gobierno federal, a la FDA, todo lo que se me ocurrió", explicó. "Ayudé a organizar peticiones, vigiliadas, campañas de envío de cartas, eventos en el campus. Eventualmente, con la ayuda de un ex gobernador de Minnesota, se hizo una investigación estatal".

Fue brutal", agregó. "Básicamente reivindicó todo lo que yo y otros críticos habíamos dicho sobre el estudio".

El informe estatal de 2015 [1] concluyó que, si bien no es posible saber si el suicidio de Markingson estuvo relacionado con su participación en el estudio, el caso "plantea serios problemas éticos y numerosos conflictos de intereses, que los líderes universitarios no han estado dispuestos a reconocer".

Elliott explicó que la inscripción en el estudio finalmente se suspendió ese año.

Pero durante los 7 años que trabajó en el caso, "ni un solo médico o enfermera que trabajara como profesor en la Universidad de Minnesota nos ofreció apoyo", dijo.

Eso lo hizo cuestionar por qué los delatores se comportan de la manera en que lo hacen y por qué los testigos no actúan.

La investigación resultante se narra en su libro, *Lonesome Whistle: Exposing Wrongdoing in Medical Research (El Chivato Solitario: Dar a Conocer el Delito en la Investigación Médica)*, en el que Elliott describe seis casos en que delatores expusieron graves irregularidades, incluyendo:

- Estudio de sífilis de Tuskegee
- Estudio de hepatitis Willowbrook
- Experimentos de radiación de Cincinnati
- "Experimento desafortunado" del cáncer de cuello uterino en Nueva Zelanda
- Estudio de leucemia de Fred Hutchinson
- Estudio de tráquea sintética de Paolo Macchiarini

¿Qué impulsó a estos delatores a actuar? Muchos de ellos dijeron que era solo una parte de lo que son. "Se trata de mantener el respeto por uno mismo haciéndose responsable", dijo Elliott. "Esa es la característica distintiva. Se trata de tus obligaciones contigo mismo".

En cuanto a por qué los testigos permanecen en silencio, algunas investigaciones han sugerido tres cosas, señaló: miedo a las represalias; pensar que denunciar es inútil; y la lealtad a los compañeros. Agregó que otros experimentos han demostrado que las personas dudan en denunciar irregularidades incluso cuando pueden hacerlo de forma anónima.

La mejor respuesta, dijo Elliott, se puede encontrar en los estudios realizados por Stanley Milgram, PhD, de la Universidad de Yale, cuyos experimentos concluyeron que las personas simplemente hacen lo que les dicen las autoridades.

"El problema es una obediencia reflexiva a la autoridad", explicó Elliott. "Cuando una persona que percibimos como una autoridad legítima nos dice que hagamos algo, la mayoría de nosotros simplemente lo hacemos". Según él, los experimentos de Milgram ofrecieron una solución: desinflar el prestigio de la autoridad. Cuando se incluyeron disidentes como parte del experimento, las personas se defendieron y se negaron a participar en experimentos con una ética cuestionable.

Eso es lo que Elliott dijo que encontró al investigar para su libro: rara vez hay un solo denunciante. Por lo general, hay muchos.

"En Nueva Zelanda, había tres", señaló. "Con Macchiarini, había cuatro. Con Willowbrook, había todo un colectivo activista".

Dijo que el concepto de que hay varios delatores también era cierto para su caso en la UMN, donde tenía otro colega del departamento de bioética, así como una enfermera del Fairview Hospital, que dieron a conocer el caso a otros profesores y a grupos de estudiantes que eventualmente se unieron a la lucha.

Aun así, nadie de la facultad de medicina se sumó, agregó: "Años después, los médicos de la facultad de medicina siguen sin protestar por las violaciones que se dieron".

Actuar solo en un caso como este es una "misión suicida", dijo Elliott, por lo que aconseja a cualquier profesional de la salud que esté pensando en convertirse en un denunciante que lo aborde con cautela y estratégicamente.

Aconsejó que además de no actuar solo, hay que asegurarse apoyo de tantas personas como sea posible y tener pruebas para respaldar cualquier acusación que esté haciendo, aconsejó.

Además, espere que lo ataquen, agregó. "Tan pronto como alguien sepa quién es el denunciante, si tiene una vulnerabilidad de algún tipo, le darán un golpe muy duro. Dirán que está loco o

que se está vengando" o que tiene trapos sucios escondidos. Van a desenterrar todo lo que puedan encontrar sobre el delator para desacreditarlo. Tiene que estar preparado para eso".

Si es posible, hable primero con un abogado, instó. "Creo que la gente tiene la idea de que si trabajan en una universidad, la libertad académica les protege y si tienen una plaza permanente los puede proteger de represalias. Te protegen de alguna manera, pero hay muchas formas de castigarte en las que nunca pensaste".

Referencia

1. Office of Legislative Auditor. State of Minnesota. A Clinical Drug Study at the University of Minnesota. Department of Psychiatry: The Dan Markingson Case, 19 de marzo de 2015. <https://www.auditor.leg.state.mn.us/sreview/markingson.pdf>

El ensayo AGILE de ivosidenib más azacitidina versus azacitidina sola: ¿Cuántas limitaciones son demasiadas? (The AGILE trial of ivosidenib plus azacitidine versus azacitidine alone: How many limitations is too many?)

A. Bhatt, K. Powell, V. Prasad

Transl Oncol. 2022 noviembre; 25:101523. DOI: [10.1016/j.tranon.2022.101523](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101523)

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

Tags: ensayos clínicos no éticos, tratamiento subestándar en el brazo control, leucemia mieloide aguda, ECA no ético, VIALE

Puntos Importantes

- La terapia posterior al protocolo fue subóptima.
- El brazo de control de AGILE no refleja el estándar de atención actual.
- Se cambió el criterio principal de valoración de AGILE y se redujo el tamaño de la muestra.
- Los investigadores de AGILE detuvieron el ensayo antes de tiempo basándose en un criterio de valoración no primario.

Resumen

El ensayo AGILE comparó ivosidenib y azacitidina versus azacitidina para la leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación IDH1 en pacientes de edad avanzada que no eran elegibles para recibir quimioterapia intensiva. Si bien los resultados de este ensayo parecen alentadores, hay varias

preocupaciones que se hacen evidentes al analizar el diseño y la metodología del estudio. En primer lugar, el ensayo AGILE no ofreció [al grupo control] una terapia posterior al protocolo que cumpliera con el estándar de atención actual. En segundo lugar, los investigadores continuaron con la inscripción de pacientes a pesar de conocer que azacitidina más venetoclax había alargado la supervivencia en el ensayo VIALE-A, por lo que el tratamiento que recibió el grupo control fue inferior a la terapia estándar. En tercer lugar, el criterio principal de valoración de AGILE se cambió de supervivencia general (SG) a supervivencia libre de eventos (SSC) y se redujo el tamaño de la muestra para acelerar la obtención de los resultados. Finalmente, el ensayo se detuvo antes de tiempo debido a un criterio de valoración no primario, lo que probablemente hizo que se exagerara el tamaño del efecto o que los resultados fueran engañosos. Discutimos estas limitaciones y seguimos abogando por un análisis cuidadoso del diseño del estudio para garantizar que se implementen resultados apropiados y precisos en futuros estudios.

[Artículo de libre acceso \(en inglés\)](#)

IQVIA y la privacidad de la información clínica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)

Tags: historias clínicas electrónicas, IMS Health, Quintiles, Experian, anonimizar la información clínica, límites a la privacidad, Sunovion Pharmaceuticals, venta de datos, Purdue, Sackler

IQVIA lleva años recopilando la información de millones de estadounidenses, y Statnews acaba de hacer una investigación sobre la capacidad de la empresa para mantener la privacidad de los datos personales [1]. Dado el interés de la industria farmacéutica por acceder a las historias clínicas electrónicas de los latinoamericanos, los resultados de esta investigación pueden ser de interés para los que gestionan los sistemas de salud de la región, por eso los resumimos a continuación.

STAT descubrió que IQVIA (que resultó de la fusión de IMS Health con Quintiles) ha estado comprando durante años los datos de una empresa de informes crediticios (Experian) y los vincula a las historias clínicas de los estadounidenses, para así poder ofrecer información a las empresas farmacéuticas (tiene como clientes a las 100 empresas farmacéuticas más grandes) y a los fabricantes de dispositivos para sus campañas de marketing. Esta relación comercial entre IQVIA y Experian no se discute públicamente.

IQVIA también provee información a las principales universidades, agencias federales y medios de comunicación, y tiene unos ingresos anuales de casi US\$14.000 millones.

La información que Experian vende a IQVIA es información personal y esta anonimizada, pero los empleados de IQVIA alertaron que se podía utilizar para reidentificar a las personas específicas, y protestaron porque algunos datos fluían con demasiada libertad entre sus propios archivos. Estas preocupaciones internas contrastan con la imagen que ha estado dando IQVIA como excelente protectora de información sensible, y que la ha ayudado a convertirse en líder mundial en el análisis y la venta de información de pacientes.

El problema radica en que IQVIA pasó siete años -de 2009 a 2016- sin seguir la práctica establecida de contratar una revisión de privacidad sobre su uso de los datos de Experian a un experto, lo que viola la ley federal (HIPAA) que exige revisiones periódicas de las bases de datos para garantizar que el riesgo de que se pueda reidentificar a los pacientes sea muy bajo. A partir de esos años, su recopilación de información personal no ha hecho más que acelerarse. Cuenta con una cantidad exorbitante de información que ofrece una imagen detallada de los estadounidenses: sus problemas médicos y sus recetas, sus finanzas, sus antecedentes personales y sus publicaciones en las redes sociales. Su acceso inigualable a la información personal ha colocado a la empresa en el centro de un mercado internacional de datos que muchos expertos critican como peligrosamente opaco.

Según Latanya Sweeney, profesora de Harvard y fundadora del laboratorio de privacidad de datos de la universidad "Todas estas personas están compartiendo datos sobre ti a tus espaldas y están elaborando expedientes sobre ti", dijo. "Algunos de ellos también están tomando decisiones sobre ti y no sabes por qué. No tienes derecho a saberlo. No tienes derecho a corregirlo. Y no tienes derecho a abordarlo de ninguna manera".

Los ejecutivos de IQVIA defendieron las prácticas de la empresa y dijeron que utilizan varios mecanismos para proteger la privacidad, incluyendo la eliminación de identificadores personales, controles internos y auditorías independientes por parte de expertos, para asegurar que la información que recopila, analiza y vende a terceros no se pueda vincular a individuos.

Sin embargo, Stat descubrió un correo electrónico de 2016 donde la empresa reconocía que el intervalo entre las revisiones de la privacidad había sido demasiado largo e indicaba que los ejecutivos habían determinado que había que hacer un nuevo análisis, "basándose en la antigüedad del análisis anterior y en el volumen de información de los consumidores disponible en ese momento". Esta evaluación debía incluir tanto los datos que IQVIA distribuye a sus clientes como los que recibe.

IQVIA opera en un espacio poco regulado. La HIPAA, por ejemplo, sólo se aplica a los datos de salud y se centra en regular su uso por parte de ciertas organizaciones que recogen información de los pacientes, como hospitales, aseguradoras, empleadores y contratistas. IQVIA, que obtiene gran parte de su información de otros agregadores, se encuentra a menudo un paso más allá de ese marco normativo, incluso cuando obtiene datos que afectan a múltiples sectores.

El uso de los datos de Experian parece ser una excepción para IQVIA, una empresa que cotiza en bolsa y que se centra principalmente recopilar y analizar información de fuentes de salud como farmacias, médicos y aseguradoras.

El volumen de datos que circula por la empresa ha crecido exponencialmente. Según su último informe anual, ahora cuenta con 1.200 millones de registros de pacientes de todo el mundo, y capta el 93% de las prescripciones de los pacientes ambulatorios a través de los datos que le proporcionan diariamente las farmacias.

Aunque la empresa no habla públicamente de ello, Experian se ha convertido en una importante y voluminosa fuente de información. Los documentos que obtuvo STAT describen un proceso detallado de desidentificación de decenas de millones de registros que se introducen mensualmente en IQVIA. Uno de los documentos se refiere al esfuerzo por transferir datos de 170 millones de consumidores, mostrando que los datos fueron primero despojados de identificadores por Experian y luego enviados a un sitio FTP, una herramienta que se utiliza para transferir de forma segura archivos de gran tamaño. Otro documento detallaba cómo los identificadores tokenizados de Experian -un identificador tokenizado suele sustituir un nombre por una secuencia de caracteres única, como tjp78i432- se podían utilizar para vincular datos con otro cliente de Experian que recopila resultados de laboratorios clínicos.

Entre los clientes interesados en aprovechar los datos de IQVIA figura Sunovion Pharmaceuticals, una empresa farmacéutica con sede en Massachusetts que en 2016 quería aumentar las ventas de Latuda, un medicamento para tratar la esquizofrenia y la depresión bipolar. En un correo electrónico, la empresa pidió a IQVIA que averiguara detalles sobre los proveedores a los que se quería dirigir, incluyendo sus códigos postales y cuántos de sus pacientes habían tomado Latuda en 2015. También quería detalles sobre sus pacientes: el tipo de seguro que tenían, su género y edad aproximada, y su origen étnico en cuatro grupos: Caucásico, afroamericano, hispano y asiático-americano.

"Sólo pacientes de Latuda - sin filtrar por diagnóstico", especificaba el alcance del trabajo, señalando que los detalles más granulares "podrían abordarse como parte de un proyecto separado".

Pero el uso de los datos étnicos suscitó preocupaciones de privacidad dentro de la empresa. Se cuestionaba si había demasiadas personas con acceso a detalles sobre cómo los datos étnicos - desglosados en 33 categorías, algunas tan finas como "escocés" o "indonesio" - se estaban integrando en las cuatro categorías étnicas más amplias. Un correo electrónico señalaba que se estaba añadiendo información adicional, como el país de origen de una persona, a los expedientes de los pacientes, "lo que puede exponerlos aún más".

Para IQVIA, lidiar con una serie de problemas de privacidad es parte del trabajo. "Vemos como una característica, no como un error, que la gente haga preguntas... Queremos que la gente plantee preguntas. Puede haber muchos momentos en los que es muy legítimo preguntarse: '¿Tenemos muy poca o demasiada gente con acceso a la información?'"

Las empresas farmacéuticas pueden utilizar datos como los de IQVIA para diseñar campañas de marketing muy específicas que pueden resultar invasivas para los consumidores y podrían ser perjudiciales, según los expertos en privacidad de datos.

Otra empresa interesada en utilizar los datos de Experian era Dexcom, que fabrica monitores continuos de glucosa para controlar la diabetes. Un correo electrónico hacía referencia a una solicitud de Dexcom para vincular la información de Experian con las historias clínicas de 250.000 personas. Dexcom se negó a hablar de esa solicitud o de cómo se utilizó finalmente la información sobre las 250.000 personas, y se limitó a decir que la empresa tiene fuertes sistemas de protección de la privacidad y no recibe ni procesa directamente los informes de crédito de Experian.

En este tipo de acuerdos, dijo un ejecutivo de IQVIA, la empresa no vincula los registros de un individuo para generar una visión muy específica de esa persona, sino que busca identificar características comunes entre grandes grupos para ayudar a un cliente a "gastar su dinero en publicidad digital de una manera más enfocada y eficiente". "Para ser claros", dijo, "los datos emparejados son realmente a nivel de población, porque estamos tratando de entender las tendencias dentro de grandes poblaciones".

Pero eso sigue creando riesgos para los individuos, así como para las comunidades más amplias, dijeron los expertos en privacidad. Más allá de las amenazas a la seguridad - entre 2015 y 2021 Experian informó múltiples violaciones de datos. Usando datos personales para la venta y el marketing, las empresas pueden dirigirse a mercados y poblaciones en función de cuánto dinero pueden ganar, en lugar de qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de determinados medicamentos o dispositivos.

En un ejemplo muy destacado y especialmente atroz, Purdue Pharma utilizó datos de IMS (antecesor de IQVIA) en la década de 1990 para orientar las ventas de OxyContin, el analgésico que contribuyó a alimentar la crisis nacional de sobredosis y muertes por opiáceos. Purdue utilizó los datos de IMS sobre los patrones de prescripción para lanzar OxyContin en 1995. Y en los correos electrónicos revisados por STAT, los ejecutivos enfatizaron la importancia de utilizar los datos para alcanzar los objetivos financieros de la compañía.

Arthur Sackler, hermano mayor de Raymond y Mortimer Sackler fundadores de Purdue Pharma fue uno de los fundadores de IMS en la década de 1950 y se le atribuye el mérito de haber revolucionado la comercialización de productos farmacéuticos a los médicos. Los tres hermanos compraron en 1952 una pequeña empresa farmacéutica (Purdue-Frederick). Al igual que ahora, la estrategia consistía en recopilar toda la información posible sobre los médicos y los pacientes para elaborar los mensajes con más probabilidades de tener repercusión y de generar más recetas. A la muerte de Arthur en 1987, los hermanos crearon Purdue Pharma.

Hoy en día tenemos datos mucho más precisos, y gracias a la publicidad digital se puede seguir a las personas hasta los sitios web que visitan y sus perfiles en las redes sociales. Las empresas que venden productos médicos pueden ahora generar mensajes

especiales que tienen en cuenta las circunstancias vitales y las preferencias personales del receptor.

"Al fin y al cabo, todo es capitalismo de vigilancia", afirma Eric Perakslis, director científico y digital de la Facultad de Medicina de la Universidad de Duke, coautor de un estudio reciente sobre estas prácticas. "Los datos se vuelven tan poderosos, ya sea para dirigir los anuncios a personas enfermas o a subconjuntos de médicos más propensos a hacer algo".

Y dada la disponibilidad de la información personal en línea, también resulta mucho más fácil cruzar la información desidentificada con otras fuentes para localizar a las personas. Sweeney, la experta en reidentificación, ha expuesto repetidamente las vulnerabilidades de las técnicas de desidentificación en trabajos publicados desde mediados de los años noventa. En un ejemplo famoso, identificó al ex gobernador de Massachusetts, William Weld, en un conjunto de datos de servicios de salud, emparejando datos desidentificados con información disponible públicamente en un registro electoral local.

La posibilidad de eludir la desidentificación puede generar una serie de "daños ocultos" para los individuos, dijo, incluyendo la vergüenza, la discriminación y la pérdida financiera. "Hay personas que se han visto perjudicadas cuando el empleador conoce demasiados detalles sobre su historial médico personal", dijo Sweeney. "Si tienes un empleado que está elevando mucho tus costes de atención en salud, tienes un incentivo financiero para averiguar quién es ese empleado y deshacerte de él".

Cuando los empleados de IQVIA plantearon su preocupación por los datos de Experian y la brecha en las evaluaciones de privacidad, la empresa pareció tomárselo en serio. Los ejecutivos comenzaron a idear un plan a principios de 2016 para obtener una nueva evaluación de una empresa externa. Pero hay dudas sobre la independencia de la revisión.

Un correo electrónico indicaba que los ejecutivos habían discutido el uso de una empresa con sede en Canadá conocida como Privacy Analytics, señalando que la empresa había sido "muy complaciente" en proyectos anteriores y mostró "gran consideración por nuestras necesidades desde una perspectiva empresarial". En 2011, el fundador de la empresa, Khaled El Emam, fue coautor de un documento legal en apoyo de IMS en un caso que se discutía en el Tribunal Supremo de EE UU que finalmente anuló una ley de Vermont que pretendía prohibir el seguimiento y la venta de datos de los prescriptores sin consentimiento.

En 2016, la relación entre las dos empresas se estrechó aún más. IQVIA compró la empresa, que proporciona servicios de anonimización de datos a clientes del sector salud y a otras empresas.

Documento Fuente

1. Casey Ross. Internal documents show privacy lapses at a data powerhouse that holds health records and consumer information on millions of Americans. Statnews, 28 de julio de 2022 <https://www.statnews.com/2022/07/28/health-data-privacy-iqvia-experian/>

Acusan a tres empleados de una clínica en Miami por falsificar información en ensayos clínicos

EFE

El Nuevo Día, 13 de octubre de 2022

<https://www.elnuevodia.com/noticias/estados-unidos/notas/acusan-a-tres-empleados-de-una-clinica-en-miami-por-falsificar-informacion-en-ensayos-clinicos/>

Se les acusa de dos cargos de fraude electrónico por inscribir a personas en casos de estudios en los que no cumplían con los criterios

Miami- Tres miembros de una presunta red que se dedicaba a falsificar datos de ensayos clínicos de medicamentos están siendo procesados por un alto tribunal de Miami con cargos de fraude electrónico, anunció este jueves el Departamento de Justicia de Estados Unidos.

En un comunicado, el ente federal detalla que Miguel Montalvo, de 52 años, Bernardo Garmendia (58) e Ivette Portela (52), vecinos de la ciudad de Miami, están acusados de tres cargos presentados por la Fiscalía ante un gran jurado federal el pasado 13 de septiembre.

A los tres implicados se les acusa de dos cargos de fraude electrónico.

Además, Montalvo fue acusado de hacer una declaración falsa a un funcionario de la FDA.

Según la acusación formal, desde al menos septiembre de 2015 y hasta marzo de 2018, los acusados falsificaron datos de ensayos clínicos con fines de lucro mientras trabajaban en AMB Research Center, una clínica médica con sede en la ciudad de Miami.

La acusación formal alega que los implicados inscribieron a sabiendas a varios individuos en un ensayo clínico a pesar de que no cumplían con los criterios para formar parte del estudio.

Los acusados falsificaron los resultados de laboratorio, así como también los registros médicos, y declararon que los sujetos estaban tomando el medicamento en el estudio cuando, de hecho, no lo hicieron.

Montalvo y Garmendia eran copropietarios del Centro de Investigación AMB, donde el primero también se desempeñaba como coordinador principal del estudio y Garmendia como parte de este.

Portela trabajaba en AMB y era técnica de farmacia.

Las abogadas Karla-Dee Clark y Jessica C. Harvey, de la Rama de Protección al Consumidor del Departamento de Justicia, están al frente del caso.

La Oficina de Investigaciones Criminales de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. en Miami investigó el caso y la Oficina del Fiscal Federal del Distrito Sur de Florida brindó asistencia.

Comités de Ética en Investigación**"Medimos lo que podemos medir": dificultades para definir y evaluar la calidad del Comité de Ética de Investigación**

(*"We measure what we can measure": Struggles in defining and evaluating institutional review board quality*)

H. Fernandez Lynch, W. Eriksen, J.T.Clapp

Social Science and Medicine 2022 enero; 292:14614. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.114614

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953621009461>

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

Tags: CEI, desempeño de CEI, protección de los participantes en investigación, medir el desempeño del CEI

Puntos más importantes

- La eficiencia y el cumplimiento de las normas han suplantado elementos más sustantivos de la calidad del CEI (IRB en EE UU).
- Las definiciones institucionales de la calidad del CEI no se centran en la deliberación, ni en la protección del sujeto que participa en el experimento.
- Sin embargo, estos elementos son críticos desde la perspectiva de un grupo más amplio de partes interesadas.
- Las medidas imperfectas no deben inhibir los esfuerzos de evaluación de la calidad.
- Se deben recopilar datos sobre las deliberaciones del comité y la experiencia de los participantes.

Resumen

Ha habido una persistente falta de claridad con respecto a cómo definir y medir la calidad de los Comités de Ética de la Investigación (Juntas de Revisión Institucional -IRB). Para abordar este desafío, entrevistamos a 43 personas designadas como partes interesadas en el CEI, incluimos a líderes en la supervisión de la ética de la investigación, formuladores de políticas, investigadores, patrocinadores de la investigación y defensores de los pacientes, sobre sus puntos de vista con respecto a las características importantes para definir la calidad de un CEI y cómo se podrían medir esas características. También entrevistamos a 20 presidentes de CEI de EE UU (o personas en roles similares) para saber cómo sus instituciones definen y miden actualmente la calidad del CEI y evaluar su satisfacción con esos enfoques. Analizamos las entrevistas, que se realizaron en 2018, utilizando un enfoque de teoría fundamentada modificada. Las partes interesadas en los CEI tuvieron dificultades para definir la calidad del CEI y para identificar las medidas apropiadas.

Los presidentes ofrecieron relatos menos abstractos y más acotados, ofreciendo definiciones de calidad basadas en lo que sus instituciones están midiendo actualmente. Al identificar los elementos fundamentales de la definición de la calidad del CEI, ambos grupos discutieron la eficiencia, la adherencia a las normas, las calificaciones de los miembros del CEI y del personal administrativo, y el facilitar la investigación. Sin embargo, una omisión importante de los presidentes, que solo mencionaron las partes interesadas, fue la protección de los participantes y la revisión cuidadosa de los protocolos como elementos esenciales de la calidad de los CEI. Hay que recordar que la protección del paciente y una revisión cuidadosa del protocolo son la razón de ser de los CEI. Los presidentes de nuestra muestra estaban bastante satisfechos con la estrategia de

sus instituciones para medir la calidad, que incluía auditorías de procesos internos y cumplimiento normativo, seguimiento de la eficiencia y comentarios de los miembros del CEI y de los investigadores. Además de discutir lo que significa que el CEI ejerza su discreción de forma razonable, la adopción de las medidas propuestas para evaluar los resultados en la protección de los participantes podría ayudar a los CEI a volver a centrarse en su misión principal y evitar que caigan aún más en la tendencia más amplia de la "cultura de auditoría".

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

Comités de Ética de Investigación y actividades posteriores a la aprobación: un estudio cualitativo sobre las perspectivas de los representantes de los comités de ética de la investigación europeos (*Research ethics committees and post-approval activities: a qualitative study on the perspectives of European research ethics committee representatives*)

Shereen Cox, Jan Helge Solbakk y Rosemarie D. L. C. Bernabe

Current Medical Research and Opinion, 27 de agosto 2022

DOI: [10.1080/03007995.2022.2115773](https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2115773)

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

Tags: CEI, miembros del CEI, EUREC, supervisión de la implementación del ECA, protección de los participantes en la investigación, monitoreo de CEI, eventos adversos durante ECA

Resumen

Objetivo. Explorar las opiniones de los representantes del Comité de Ética de la Investigación (CEI) en la Unión Europea (UE) sobre sus actividades después de que aprueban los protocolos de ensayo clínicos.

Método. Se trata de un estudio cualitativo. Los participantes en este estudio son miembros o representantes de un comité de ética de investigación de países miembros de la Red Europea de Comités de Ética de Investigación (en inglés EUREC) y el Reino Unido. Se utilizó el análisis temático para evaluar las transcripciones de las entrevistas.

Resultados

Las entrevistas a representantes de CEI de 19 países de Europa encontraron que las actividades posteriores a la aprobación de los CEIs se limitan predominantemente a la revisión y aprobación de enmiendas al protocolo. La mayoría de los CEIs no tienen obligación de hacer un monitoreo continuo, ni reciben las

notificaciones de eventos adversos o las violaciones al protocolo. De hecho, la mayoría de las actividades posteriores a la aprobación son competencia de las autoridades reguladoras. Los miembros entrevistados también opinaron que los CEI en la UE no cuentan con el apoyo legislativo, con una estructura organizativa, ni personal experto, ni el tiempo para hacer un seguimiento activo posterior a la aprobación de los protocolos.

Conclusiones

El seguimiento de los ensayos clínicos después de su aprobación por parte de los CEI puede ser un recurso valioso que permite la detección temprana y la resolución de las desviaciones y violaciones del protocolo. Sin embargo, la mayoría de los CEIs de Europa no hacen un seguimiento activo posterior a la aprobación de los protocolos. Las entrevistas identificaron la falta de tiempo, de personal y la propia organización de los CEI como factores que contribuyen a la falta de seguimiento. Algunos CEI no identificaron el seguimiento posterior a la aprobación del protocolo como parte de su mandato, sino que enfatizaron que existe una cultura de confianza entre los CEI y los investigadores. La normativa actual de la UE no menciona el papel de los CEI tras la aprobación de los protocolos de ensayos clínicos.

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Los investigadores de cáncer no pueden acceder a los datos de los ensayos clínicos de los medicamentos de altas ventas (*Cancer researchers unable to access clinical trial data for top-selling drugs, study finds*)

Melissa Davey

The Guardian, 28 de julio de 2022

<https://www.theguardian.com/australia-news/2022/jul/29/cancer-researchers-unable-to-access-clinical-trial-data-for-top-selling-drugs-study-finds>

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

Tags: transparencia en los resultados de ECA, ECA oncológicos, nivolumab, pembrolizumab, pomalidomida, acceso a los resultados de los ECA, TGA, secretismo de la industria farmacéutica

Un científico australiano afirma que la falta de transparencia de las empresas farmacéuticas sobre los medicamentos oncológicos tiene implicaciones para la equidad en salud.

Los datos de los ensayos clínicos de algunos de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA que más se utilizan en el mundo siguen siendo secretos, a pesar de que la industria farmacéutica se comprometió a mejorar la transparencia en 2014.

Los autores de un estudio publicado en la revista JAMA Oncology el 22 de julio explicaron que la falta de transparencia debería preocupar a Australia.

Dirigidos por la Universidad de Flinders, los investigadores revisaron 304 ensayos clínicos de empresas farmacéuticas que obtuvieron el permiso de comercialización de la FDA para 115 medicamentos oncológicos en los últimos 10 años.

Las empresas solo tenían, disponibles para compartir, los datos individuales y anonimizados de los participantes en 136 de esos ensayos (45%). Solo 64 (21%) de los ensayos habían puesto los datos a disposición del público, y los demás requerían solicitudes a la empresa farmacéutica, que podía tardar meses en aprobarlas.

Para tres de los medicamentos contra el cáncer más vendidos, nivolumab, pembrolizumab y pomalidomida, el 90 % de los datos de los ensayos no estaban disponibles. Estos medicamentos generaron más de US\$25.000 millones en ganancias en 2021. De las 20 principales empresas farmacéuticas por ingresos globales, 18 patrocinaron los ensayos incluidos en este estudio.

Uno de los autores del estudio, Natansh Modi, de la Universidad de Flinders, dijo que la mayoría de los participantes en los ensayos clínicos son caucásicos y hombres. Pero los medicamentos pueden tener diferente eficacia y efectos secundarios según el origen étnico, el género, si la mujer está embarazada, y otras variables.

Para ver cómo estos medicamentos, que a menudo salvan vidas, afectan a las personas que pertenecen a diferentes grupos y para mejorar el tamaño de la muestra hay que extraer datos de múltiples estudios similares del medicamento y analizarlos haciendo revisiones sistemáticas o metaanálisis. Esto también permite llegar a conclusiones más sólidas.

Si los datos del ensayo no están disponibles para que los puedan analizar investigadores independientes, no se puede hacer este tipo de análisis, y ello, explicó Modi, tiene consecuencias para la salud. "Ello significa que no siempre podemos responder preguntas como: ¿Es seguro usar este medicamento en mujeres, o es seguro y efectivo en asiáticos o en personas mayores?",

Y añadió: "Las empresas farmacéuticas no van a proporcionar estos datos a otras empresas farmacéuticas porque estén en competencia, por lo que este trabajo lo deben realizar investigadores independientes. Pero no se puede hacer sin datos y sin transparencia".

Modi dijo que la razón que las empresas mencionan con más frecuencia para justificar la falta de transparencia es que no han terminado de obtener los datos de seguimiento a largo plazo: "Por supuesto, se necesita un seguimiento continuo, pero no debería obstaculizar la publicación de los datos iniciales que muestran la eficacia del fármaco".

Los 10 principales medicamentos contra el cáncer (por ingresos globales) auditados en el estudio han sido aprobados por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA), la agencia reguladora australiana, y figuran en el Sistema de Beneficios Farmacéuticos (en inglés PBS).

Modi explicó: "Los contribuyentes pagan dinero para subsidiar los medicamentos en Australia. Si los contribuyentes subsidian la compra de los medicamentos que la industria farmacéutica vende a la TGA es justo que la TGA ordene que los datos estén disponibles para que los investigadores independientes los usen y puedan beneficiar a tantas personas como sea posible".

El Dr. Ash Hopkins, autor principal del estudio, dijo que entre los medicamentos oncológicos más vendidos, los productos para los cuales las empresas han sido menos transparentes son nivolumab, pembrolizumab y pomalidomida, solo han compartido menos del 10% de los ensayos clínicos con esos medicamentos.

El Dr. Hopkins comentó: "El informe de gastos del PBS de 2020-2021 muestra que pembrolizumab y nivolumab son los que ocupan el primer y segundo lugar en monto de gasto, y que los 10 principales medicamentos de nuestro estudio se encuentran entre los 25 oncológicos que generan más gasto en Australia".

En 2014, la cámara de la industria farmacéutica en EE UU la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America y la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas reconocieron la importancia de compartir datos y respaldaron el compromiso de compartir los datos anonimizados de los ensayos con medicamentos aprobados que soliciten investigadores calificados.

Una auditoría de 2018 encontró que, dos años después de adquirir ese compromiso, solo el 15% de los ensayos clínicos estaban en un formato para compartir – y no se estaban compartiendo los ensayos en oncología.

Hopkins añadió que se debe presionar continuamente a las empresas farmacéuticas y a los reguladores de medicamentos para ayudar a restaurar la confianza pública en una medicina basada en evidencia: "Covid-19 es un estudio de caso global que deja claro que hay que aumentar la confianza pública en el desarrollo de medicamentos y vacunas".

Transparencia de ensayos clínicos e intercambio de datos entre empresas biofarmacéuticas, y el papel del tamaño, la ubicación y el tipo de producto de la empresa: un análisis descriptivo transversal (*Clinical trial transparency and data sharing among biopharmaceutical companies and the role of company size, location and product type: a cross-sectional descriptive analysis*)

S.A. Axson, Mello MM, Lincow D, et al.

BMJ Open, 2021;11:e053248. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053248

<https://bmjopen.bmj.com/content/11/7/e053248>

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

Tags: Good Pharma Scorecard, informar los resultados de los ECA, tamaño de las empresas farmacéuticas, adherencia a los requisitos de la FDA, transparencia de la industria

Resumen

Objetivos. Analizar las características de las empresas que se asocian con una mayor transparencia, y aplicar una herramienta que se utiliza para medir y mejorar la transparencia de los ensayos clínicos de las grandes empresas y de los medicamentos, de las empresas más pequeñas y a los productos biológicos.

Diseño. Análisis transversal descriptivo.

Evaluación. Medicamentos y productos biológicos aprobados por la FDA en 2016 y 2017 y sus empresas patrocinadoras.

Principales medidas de resultado. Usando las medidas de Good Pharma Scorecard (GPS) se evaluaron las empresas y los productos en base a: si los ensayos clínicos registrado, si los resultados se habían diseminado, si habían implementado la Ley de enmiendas de la FDA (FDAAA);

Las empresas se clasificaron utilizando estas medidas y una medida de intercambio de datos que incluía varios componentes. También se analizó la asociación entre el puntaje de transparencia con el tamaño de la empresa (grande frente a no grande), la ubicación (EE UU y fuera de EE UU) y el tipo de producto patrocinado (medicamento o biológico).

Resultados El 26 % de los productos (16/62) tenían resultados disponibles públicamente para todos los ensayos clínicos que la FDA revisó para otorgarles el permiso de comercialización y respaldaron la aprobación de la FDA y el 67% (39/58) habían hecho públicos esos resultados a los 6 meses de recibir la aprobación de la FDA; el 58% (32/55) cumplían con la ley FDAAA. Las empresas grandes fueron significativamente más transparentes que las empresas no grandes (puntuación de transparencia media general del 95% (IQR 91–100) frente al 59% (IQR 41–70), $p < 0,001$), atribuible a un mayor cumplimiento de la FDAAA (mediana del 100% (IQR 88–100) vs 57% (0–100), $p = 0,01$), y mejor intercambio de datos (mediana de 100% (IQR 80–100) vs 20% (IQR 20–40), $p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas según la ubicación de la empresa o el tipo de producto.

Conclusiones. Se logró aplicar las medidas de transparencia GPS y la herramienta de clasificación a las empresas biológicas y a las no grandes. Las grandes empresas son significativamente más transparentes que las empresas no grandes, impulsadas por mejores procedimientos de intercambio de datos y la adherencia a los requisitos de informes de ensayos de la FDAAA. Se requiere mayor transparencia en la investigación, particularmente entre las empresas que no son grandes, para maximizar los beneficios de la investigación para el tratamiento del paciente y la innovación científica.

Brasil. Regulación ética de la investigación en Brasil: el rol de control social

Jennifer Braathen Salgueiro, Corina Bontempo Duca de Freitas

Rev. Bioét. 2022; 30 (2) • <https://doi.org/10.1590/1983-80422022302521ES>

<https://www.scielo.br/j/bioet/a/jQd3tztDySbf9KmRhSrdzqh/?lang=es>

Resumen

Este trabajo presenta los hechos históricos que resultaron en la primera regulación de la investigación en salud en Brasil y busca señalar la importancia de la participación social en su control. Los marcos de regulación en el país ponen en evidencia que los movimientos sociales fueron los responsables de los cambios en el sistema conformado por los comités de ética en investigación y la Comisión Nacional de Ética en Investigación. Sin embargo, existen obstáculos con respecto a los estándares de análisis en los

diversos comités, a las dificultades de seguimiento de los proyectos en curso y al registro en la Plataforma Brasil. A pesar de esto, el sistema brasileño es una referencia para otros países con relación al respeto y protección de los participantes en investigación y la inclusión de la sociedad en el ámbito de los comités.

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

Evaluación del registro prospectivos de estudios y del informe de resultados de los ensayos realizados en Canadá en 2009-2019 (*Evaluating prospective study registration and result reporting of trials conducted in Canada from 2009-2019*)

Mohsen Alayche, Kelly D. Cobey, Jeremy Y. Ng et al

MedRxiv, 2022.09.01.22279512; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.01.22279512>

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

Tags: registro de ECA, informar los resultados de los ECA, registro prospectivo de los protocolos, cumplimiento de las normas de registro e información de resultados en la investigación biomédica

Este artículo es una preimpresión y no ha sido revisado por pares.

Resumen

Antecedentes. La adherencia a registro de los estudios y a informar sobre sus resultados es vital para fomentar la medicina basada en la evidencia. El cumplimiento deficiente de estos estándares en los ensayos clínicos realizados en Canadá sería perjudicial para los pacientes, los investigadores y el público.

Métodos. Se identificaron todos los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov que se realizaron en Canadá a partir de 2009 y concluidos en 2019. Un análisis transversal de esos ensayos evaluó su registro prospectivo, la posterior inclusión de los resultados en el registro, y la publicación de los resultados. Como posibles factores modificadores del efecto de estas prácticas se estudiaron: el patrocinador principal, la fase del estudio, la ubicación del ensayo clínico, el número total de pacientes inscritos, el número de brazos, el tipo de enmascaramiento, el tipo de asignación, el año de finalización y los datos demográficos de los pacientes.

Resultados. Un total de 6.720 ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Entre 2009 y 2019, se registraron prospectivamente

el 59% (n=3.967) de los ensayos y el 39% (n=2.642) informaron sus resultados en el registro. De los ensayos registrados entre 2009 y 2014, el 55% (n=1.482) se publicaron posteriormente en una revista académica. De los 3.763 ensayos realizados exclusivamente en Canadá, el 3% (n=123) cumplió con los 3 criterios: registro prospectivo, notificación de resultados en el registro, y publicación de resultados. Por el contrario, de los 2.957 ensayos restantes que se llevaron a cabo tanto en Canadá como en otros centros de investigación internacionales, el 41% (n=1.238) cumplió con estos tres criterios. En general, la probabilidad de que los ensayos clínicos canadienses se adhieran a las tres prácticas al mismo tiempo se reduce en un 95% cuando se compara con los ensayos internacionales (OR = 0,05; IC95: 0,04 - 0,06).

Conclusión El conocimiento de este incumplimiento generalizado debería motivar a las partes interesadas en ensayos clínicos canadienses a abordar y continuar monitoreando este problema. Los datos presentados permiten tener una línea de base y medir el progreso que se vaya haciendo en Canadá.

EE UU y Canadá toman medidas para lograr que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)

Tags: CIHR, patrocinio público de ensayos, obligación de publicar resultados de ensayos, sanción por no publicar resultados, revistas académicas, pagos para publicar

La agencia pública canadiense, el Canadian Institute of Health Research (CIHR), que financia la investigación ha dicho que los investigadores que no publiquen los resultados de los ensayos clínicos financiados por la agencia no podrán recibir nuevas becas. Paralelamente, Health Canada está mejorando la forma como se informan los ensayos clínicos en Canadá [1]. Esto sucede tras la publicación de un estudio que encontró que más de un tercio de los ensayos clínicos que involucran a pacientes canadienses nunca divulgaron sus resultados. Con esto Canadá cumple con el compromiso que adquirió al firmar la Declaración Conjunta en la OMS, en 2020 [2]. Esta exigencia se aplica a todos los ensayos clínicos realizados con financiamiento de la empresa a partir del 1 de enero de 2022.

En EE UU, la Oficina de Política Científica y Tecnológica de la Casa Blanca ordenó a las agencias de salud y ciencia que pongan a disposición del público los estudios financiados por el gobierno federal inmediatamente después de su publicación, algo que los defensores del acceso abierto han reclamado durante mucho tiempo, pero que amenaza con poner en peligro los modelos de negocio de las revistas científicas [3]. Hasta ahora, durante los primeros 12 meses, los lectores tenían que pagar a las casas editoriales para acceder a los artículos publicados que incluyen datos recabados durante investigaciones financiadas por el gobierno federal.

El lobby editorial ha argumentado que si se implementa esta medida podrían desaparecer las revistas científicas que dependen

de importantes cuotas de suscripción para acceder a los documentos embargados. Los editores de revistas son más cautelosos, y algunos han añadido que el cambio podría promover la publicación de más estudios, pero no necesariamente mejores [3].

Las organizaciones científicas sostienen que el cambio de política afectará sobre todo a las revistas sin ánimo de lucro y a los laboratorios de investigación más pequeños, que no dispondrán de fondos para hacer frente a los gastos de procesamiento de los artículos, que pueden ascender a más de US\$10.000 en el caso de las publicaciones más destacadas.

Para algunos el reto es proyectar los costes federales de cambiar el modelo de ingresos de las revistas de investigación y crear infraestructuras de datos abiertos. Sólo la investigación financiada por los Institutos Nacionales de Salud se traduce en unos 110.000 artículos al año [3],

Referencias

1. Bruckner T. Canada's CIHR: Publish your clinical trial results or we will cut off funding. *Transparimed*, 14 de septiembre de 2022 <https://www.transparimed.org/single-post/canada-cihr-clinical-trial-policy>
2. WHO. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. Geneva: WHO, 18 de mayo de 2017. <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>
3. Owerhohle, Sarah. White House directs health, science agencies to make federally funded studies free to access. *Statnews*, 25 de agosto de 2022

Los Institutos Nacionales de Salud no se aseguraron de que todos los resultados de los ensayos clínicos se comunicaran de acuerdo con los requisitos federales

(The National Institutes of Health did not ensure that all clinical trial results were reported in accordance with federal requirements)

Office of the Inspector General, A-06-21-07000 12 de agosto de 2022

<https://oig.hhs.gov/oas/reports/region6/62107000.pdf>

<https://oig.hhs.gov/oas/reports/region6/62107000RIB.pdf>

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

Tags: NIH, transparencia de los ECA, informar los resultados de los ECA, NIH no exige que se publiquen los resultados de la investigación, protocolos con patrocinio público, derroche en la investigación

Por qué la Oficina del Inspector General (OIG) realizó esta auditoría

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) financian los ensayos clínicos que realizan los científicos de los NIH en sus laboratorios (Intramuros) y a través de adjudicaciones financieras a científicos que trabajan en universidades, centros médicos, hospitales e instituciones de investigación de todo EE UU y del extranjero (Extramuros). Los NIH son responsables de garantizar que los ensayos clínicos Intramuros y Extramuros financiados por los NIH se registren en ClinicalTrials.gov. Nuestra revisión preliminar de los datos de ClinicalTrials.gov mostró que la mayoría de los ensayos clínicos financiados por los NIH que se completaron en el año 2018 no habían publicado sus resultados.

Nuestro objetivo fue determinar si los NIH se aseguraron de que los ensayos clínicos que financiaron, Intramuros y Extramuros, cumplieran con los requisitos federales de presentación de informes.

Cómo realizó la OIG esta auditoría

Revisamos los 72 ensayos clínicos Intramuros y Extramuros financiados por los NIH para los que la legislación federal y la política de los NIH exigían que se informaran los resultados en los años 2019 y 2020. Para determinar si las partes responsables cumplieron con los requisitos de presentación de informes, comparamos la fecha en que se debían presentar los resultados con la fecha en que se presentaron. También verificamos si los NIH publicaron los resultados de los ensayos clínicos presentados por las partes responsables en ClinicalTrials.gov en un plazo de 30 días a partir de la fecha de presentación.

Resultados de la OIG

Los NIH no se aseguraron de que todos los responsables de los ensayos clínicos Intramuros y Extramuros que financiaron cumplieran con los requisitos federales de publicar los resultados de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov. El cuadro resume el número de ensayos clínicos que tenían que presentar

resultados en 2019 y 2020 y que se presentaron a tiempo, con retraso o no se presentaron en absoluto.

Cuadro: Resumen de los ensayos clínicos que tenían que informar resultados en 2019 o 2020

	Intramurales	Extramurales	Total
Presentados a tiempo	20	15	35
Entregados tarde	11	1	12
No entregados	5	20	25
Total	36	36	72

El incumplimiento de los requisitos federales de presentación de informes se produjo porque los NIH no contaban con procedimientos adecuados para garantizar que los responsables presentaran los resultados de los ensayos clínicos. Cuando hubo incumplimiento adoptaron pocas medidas para exigir que lo hicieran y siguieron financiando nuevas investigaciones a los que no habían presentado los resultados de los ensayos clínicos que habían terminado. En el caso de los 47 ensayos clínicos financiados por los NIH que sí informaron resultados (35 presentados a tiempo y 12 presentados con retraso), los NIH cumplieron con los requisitos federales de presentación de informes y publicar los resultados en ClinicalTrials.gov.

Recomendaciones de la OIG y comentarios de los NIH

Recomendamos que los NIH (1) mejoren sus procedimientos para garantizar que los responsables de los ensayos clínicos financiados por los NIH cumplan con los requisitos de incluir los resultados en ClinicalTrials.gov de forma oportuna, (2) adopten medidas para sancionar a los que se retrasen en la presentación de los resultados de los ensayos o que no los presenten, y (3) trabajen con las partes interesadas para entender los desafíos relacionados con ClinicalTrials.gov e implementen procedimientos para abordarlos.

En los comentarios escritos sobre nuestro borrador de informe, los NIH se mostraron de acuerdo con nuestras recomendaciones y describieron las medidas que han tomado o planean tomar para abordarlas. Por ejemplo, los NIH declararon que han comenzado a aplicar mejoras en sus procedimientos y actividades internas para mejorar su capacidad de tomar medidas para sancionar a las partes que no cumplen.

Para desacreditar el argumento de otorgar recompensas económicas adicionales para los ensayos confirmatorios

(Debunking the argument for additional economic rewards for confirmatory trials)

Brook Baker (enviado por correo electrónico a ip-health)

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

Tags: aprobaciones aceleradas, realizar estudios confirmatorios, incentivos para realizar estudios confirmatorios, agencias reguladoras, aprobación rápida, precios altos, beneficios de la industria

El estudio que se presenta a continuación es un artículo increíblemente tonto que argumenta de forma perversa que los ensayos clínicos confirmatorios de los medicamentos oncológicos que se aprueban por vía acelerada deberían obtener

incentivos "económicos" adicionales para completar e informar los resultados de los ensayos confirmatorios que se requieren. Dichos ensayos se requieren para obtener evidencia precisa sobre los medicamentos aprobados rápida y quizás prematuramente, sin evaluaciones rigurosas de su eficacia y seguridad.

Exigir que demuestren que son realmente seguros y que reducen la morbilidad y la mortalidad no es un "fallo del mercado" de los medicamentos oncológicos, cuyo precio suele ser de cientos de miles de dólares por tratamiento. Las empresas no deberían obtener incentivos económicos adicionales a los ya obtenidos gracias a una comercialización temprana que se basa únicamente en hipótesis plausibles, indicadores indirectos y evidencia incompleta o incierta. Una proporción significativa de los ensayos confirmatorios de estos medicamentos contra el cáncer no se inician ni se informan de acuerdo con los requisitos reglamentarios. También se ha demostrado que un número adicional de medicamentos aprobados por la vía acelerada son absoluta o relativamente ineficaces o inseguros, a pesar de los años de comercialización y lucro.

Discutir que las empresas que han conseguido de la FDA un gran número de aprobación medicamentos en emergencia y han puesto precios exorbitantes a sus productos a pesar de la ausencia de ensayos confirmatorios deberían obtener incentivos económicos adicionales en forma de precios más altos una vez que los ensayos confirmatorios que se requieren sean implementados y se publiquen es ridículo.

La consecuencia de no realizar los ensayos requeridos y/o de comercializar medicamentos finalmente ineficaces o inseguros debería ser la retirada del mercado y la devolución de los beneficios que las empresas han obtenido. En lugar de ello, los apologistas de la industria farmacéutica discuten darles mayor rentabilidad.

El artículo al que hace referencia Brook Baker es: Richard G. Frank, Mahnum Shahzad, and Ezekiel J. Emanuel. Accelerated

approval of cancer drugs: No economic reward for drug makers that conduct confirmatory trials. Health Affairs 2022 41:9, 1273-1280

<https://www.healthaffairs.org/action/showCitFormats?doi=10.1377%2Fhlthaff.2022.00119> A continuación, la traducción del resumen.

Resumen

La FDA utiliza la aprobación acelerada de medicamentos para que el desarrollo y la evaluación de fármacos que abordan necesidades insatisfechas relacionadas con enfermedades graves o potencialmente mortales sean más rápidos. La aprobación de los medicamentos por esta vía se basa en criterios de valoración indirectos u otros indicadores clínicos que no son medidas directas de los beneficios que aportan a los pacientes, como la supervivencia o la calidad de vida. Las empresas están obligadas a realizar un ensayo clínico que confirme que un medicamento proporciona beneficios clínicamente significativos a largo plazo, pero con frecuencia estos ensayos no se terminan rápidamente.

La teoría sugiere que, dado que los ensayos confirmatorios reducen la incertidumbre, si el resultado del ensayo confirmatorio es positivo deberían recibir una recompensa económica en forma de precios más altos. Utilizamos una muestra de medicamentos oncológicos administrados por médicos e información sobre el precio medio de venta para comprobar esta hipótesis. No encontramos ninguna relación significativa entre la finalización de los ensayos confirmatorios con un resultado positivo y los precios altos. Esto representa un fracaso del mercado, ya que no recompensa que haya menor incertidumbre sobre los verdaderos beneficios de un medicamento contra el cáncer. Esta ineficiencia se mitigaría si los principales pagadores, como Medicare, establecieran programas de precios que recompensaran directamente la realización de los ensayos confirmatorios. Completar un mayor número de ensayos garantizaría que los pacientes recibieran quimioterapias realmente eficaces y no sufrieran los efectos adversos de fármacos que finalmente no son eficaces.

Califf y los ensayos clínicos de un solo brazo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)

Tags: aprobación acelerada, ensayos clínicos de brazo único, comisionado de la FDA, enfermedades raras, opciones terapéuticas

Según informa FierceBiotech [1], Robert Califf se resiste a limitar el uso de ensayos de brazo único para la aprobación acelerada de los medicamentos, pues cree que en algunas circunstancias son necesarios. A continuación, un breve resumen de la noticia.

El zar del cáncer de la FDA, Richard Pazur quiere limitar el uso de los ensayos de brazo único para conseguir la aprobación acelerada de nuevos oncológicos. Califf respalda la idea de requerir ensayos clínicos con varios brazos, pero también indicó que en algunos casos pueden ser útiles, por ejemplo, cuando se trata de enfermedades raras, y afirmó que la situación es muy diferente cuando hay opciones terapéuticas.

Estos cambios regulatorios no agradan a la industria biotecnológica, que dice que las reformas al proceso de aprobación por la vía acelerada pondrían en peligro la innovación y la velocidad a la que los nuevos medicamentos podrían llegar a los pacientes.

El uso de la vía de aprobación acelerada se inició a principios de los años 90 para impulsar el desarrollo de tratamientos para el VIH, pero en la última década, más o menos, se ha utilizado principalmente para comercializar oncológicos. Según un informe, entre 2010 y 2020, el 85% de las aprobaciones aceleradas fueron para indicaciones oncológicas.

Califf señaló que hay "miles" de enfermedades raras sin tratamiento eficaz, además de enfermedades crónicas para las que podríamos tener mejores tratamientos y para las que las vías aceleradas tienen sentido siempre que podamos obtener la

respuesta definitiva, rápidamente en la fase posterior a su comercialización".

Fuente original

1. Bayer M. FDA's Califf backs limited use of single-arm trials, but says regulatory pathways for some cancers should 'move into a new phase'. FierceBiotech, 29 de julio de 2022
<https://www.fiercebiotech.com/biotech/fdas-califf-says-many-cases-regulatory-pathways-cancer-should-move-new-phase>

Nuevo borrador de guía de la FDA para proteger a los niños que participan en ensayos clínicos

(New FDA draft guidance aims to protect children who participate in clinical trials)

FDA, 23 de septiembre de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/new-fda-draft-guidance-aims-protect-children-who-participate-clinical-trials>

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

Tags: ECA en pediatría, población vulnerable, normativa de la FDA

Hoy, la FDA ha emitido un borrador de guía que, una vez finalizado, ofrecerá la perspectiva de la agencia sobre las consideraciones éticas que hay que tener en cuenta para incluir y proteger a los niños en los ensayos clínicos. El borrador de la guía tiene como objetivo ayudar a la industria, los patrocinadores y las juntas de revisión institucional (IRB) que quieran inscribir a niños en investigaciones clínicas con medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos [nota de Salud y Fármacos: en otros países incluyendo todos los de América Latina los IRBs se conocen como Comités de Ética de la Investigación CEI].

Dionna Green, M.D., directora de la Oficina de Terapias Pediátricas de la FDA dijo: "Los niños necesitan tener acceso a productos médicos seguros y eficaces y los profesionales de la salud necesitan datos para tomar decisiones basadas en evidencia cuando tratan a los niños. Sin embargo, los niños son población vulnerable y no pueden dar su consentimiento, por lo que hay que ofrecerles garantías adicionales cuando participan en una investigación clínica. La mejor manera de ofrecer opciones seguras y efectivas de tratamiento a los niños es incluyéndolos en la investigación clínica, y darles garantías adicionales de que se les va a proteger durante los ensayos clínicos".

Históricamente, los niños no han participado en los ensayos clínicos por tener la percepción errónea de que se les protegía al excluirlos de la investigación. Esto dio lugar a que muchas de las fichas técnicas de medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos, aprobados o autorizados por la FDA, carecieran de información específica sobre su uso en pediatría. Si el medicamento era el mejor tratamiento disponible para el niño, el médico no tenía más remedio que utilizar un producto cuya seguridad y eficacia en los niños no había sido analizada por la FDA. Ha quedado claro que los niños pueden estar mejor protegidos si se les incluye en una investigación clínica.

El borrador de la guía, "Consideraciones éticas para investigaciones clínicas con productos médicos que involucran a niños" (*Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children [1]*), describe el marco ético para proteger a los niños en la investigación clínica, e incluye consideraciones de riesgo y beneficio. El borrador de la guía describe y explica los conceptos fundamentales del marco ético que los IRB, los patrocinadores y la industria deben tener

en cuenta al revisar o realizar ensayos clínicos con niños, incluyendo:

- Necesidad científica de realizar una investigación clínica en niños
- Categorías de riesgo de las intervenciones o procedimientos que no parece que vayan a beneficiar directamente al niño
- Cómo evaluar si una intervención o procedimiento ofrece una posibilidad de beneficio directo para el niño
- Evaluación del riesgo de intervenciones o procedimientos con posibilidades de aportar un beneficio directo
- Análisis de los componentes de riesgos de las intervenciones o procedimientos
- Posibilidad de revisión, en virtud de una disposición reglamentaria, de investigaciones que de otro modo no pueden ser aprobadas por un IRB
- Permiso de los padres o tutores y asentimiento del niño

El público puede aportar comentarios sobre el borrador de la guía. Todos los comentarios se deben enviar en un periodo de 90 días para garantizar que la agencia los tenga en consideración al finalizar el borrador de la guía. La FDA mantiene su compromiso de proteger a los niños en los ensayos clínicos y garantizar la seguridad y eficacia de los productos médicos para niños.

La guía fue desarrollada por la Oficina de Terapia Pediátrica de la FDA con contribuciones del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, el Centro de Evaluación e Investigación Biológica y el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

Referencia

1. Para acceder al borrador de la guía *Ethical considerations for clinical investigations of medical products involving children. Draft Guidance for industry, sponsors, and IRBs*, September 2022, puede ir al siguiente enlace <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children>

La FDA toma medidas para armonizar aún más las regulaciones de investigación clínica con la regla común del HHS (FDA takes steps to further harmonize clinical research regulations with HHS Common Rule)

Hilary Marston, M.D., M.P.H., Directora Médica, y Ann Meeker-O'Connell, M.S., Directora de la Oficina de Política Clínica
FDA, 6 de octubre de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-takes-steps-further-harmonize-clinical-research-regulations-hhs-common-rule>

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

Tags: Common Rule, CEI centralizado, supervisión de la investigación clínica, armonización de la norma común, supervisión ECA, acelerar la investigación

Los ensayos clínicos juegan un papel crucial en el avance de la ciencia y apoyan el desarrollo de nuevos insumos médicos para abordar las necesidades no cubiertas de los pacientes. Contar con datos confiables sobre la seguridad y la eficacia de un producto médico procedente de ensayos bien diseñados es fundamental para que la FDA decida sobre los beneficios y riesgos de un producto. En general, los ensayos clínicos, en particular los ensayos de etapas avanzadas, que inscriben a participantes que reflejan una gran diversidad de poblaciones de pacientes ayudarán a que los hallazgos de los ensayos clínicos se puedan aplicar a poblaciones de pacientes más amplias, y a maximizar el impacto de los productos autorizados o aprobados por la FDA en la salud pública.

Estos ensayos clínicos solo son posibles gracias a las personas que se ofrecen como voluntarias para ayudar a encontrar nuevos productos para tratar, prevenir o diagnosticar problemas médicos específicos. La FDA se compromete a proteger a los participantes en los ensayos clínicos y a ayudar a garantizar que los que realizan investigación clínica inscriban a una gran variedad de participantes, quienes deben recibir información relevante y accesible sobre su participación. Con estos objetivos en mente, abordamos la modernización de la supervisión de la investigación clínica por parte de la FDA y la armonización con la Norma Común (Common Rule) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) de los EE UU [1], para lograr que los ensayos clínicos sean más eficientes y mejorar la información para los posibles participantes. La Norma Común es un conjunto de normas federales que protegen a las personas que participan en la investigación

Modernización y mejora de la supervisión de la investigación clínica

Recientemente, la agencia publicó dos normas que demuestran que hemos logrado avances significativos en el proceso de armonizar nuestras regulaciones de protección de sujetos humanos con la Norma Común del HHS para el tipo de investigación que supervisa la FDA y en consonancia con nuestros otros requisitos legales.

La primera norma propuesta, Juntas de Revisión Institucional: Investigación cooperativa (*Institutional Review Boards: Cooperative Research*) [2], generalmente requeriría el uso de una sola Junta de Revisión Institucional (IRB o CEI en otros países) para los estudios clínicos que se implementen en múltiples instituciones (centros de investigación). Esto puede reducir la carga administrativa para los investigadores clínicos y los IRB, y permitir que la investigación comience antes sin comprometer la seguridad de las personas que participan en los ensayos clínicos. Esta mejora, si se concluye como se propone, debería resultar en investigación más eficiente y en el desarrollo de insumos

médicos para contribuir a satisfacer las necesidades críticas de nuevas opciones de tratamiento de los pacientes de manera más eficiente.

Decidir si participar en un ensayo clínico puede ser difícil. La segunda norma propuesta, Protección de Sujetos Humanos y Juntas de Revisión Institucional (*Protection of Human Subjects and Institutional Review Boards*) [3], mejoraría el proceso de consentimiento informado para las personas que consideran participar en ensayos clínicos, les ayudaría a decidir si deben participar en el ensayo. Revisaría los requisitos relacionados con el contenido, la organización y la presentación de la información en el formulario de consentimiento informado, y exigiría que la información clave con mayor probabilidad de ayudar a un posible participante a entender el estudio se presente primero, antes que otra información sobre el estudio. Estos cambios deberían facilitar debates importantes entre un posible participante en un ensayo clínico y su proveedor de atención médica u otro asesor de confianza sobre si una investigación clínica específica es una opción adecuada. También esperamos que esto aumente la participación en la investigación clínica, impulsando nuestros esfuerzos para garantizar que los ensayos clínicos reflejen la diversidad de poblaciones de pacientes y que estas poblaciones de pacientes se sientan comprometidas con la comunidad de investigación clínica.

Estas propuestas de normativa se han publicado y están abiertas a recibir comentarios del público hasta el 28 de noviembre de 2022. La agencia espera recibir comentarios y aportes de las partes interesadas y tomará en consideración todos los comentarios, mientras trabajamos en finalizar las normas y continuar modernizando la supervisión de la investigación clínica.

Actualmente, también estamos finalizando una norma propuesta anteriormente, Exención o Alteración del Consentimiento Informado de la Junta de Revisión Institucional para Investigaciones Clínicas de Riesgo Mínimo (*Institutional Review Board Waiver or Alteration of Informed Consent for Minimal Risk Clinical Investigations*) [4]. Esta norma también es parte de nuestro esfuerzo por armonizar con la Norma Común y, si se finaliza como se propone, tiene como objetivo ayudar a permitir ciertas investigaciones clínicas de riesgo mínimo para las cuales se renuncia al requisito de consentimiento informado o se renuncian o modifican ciertos elementos del consentimiento informado.

El futuro de la supervisión de la investigación clínica

En el futuro, la FDA continuará trabajando con socios federales y partes interesadas en la investigación clínica en el esfuerzos de armonización de los aspectos relacionados con la protección de los participantes en los ensayos clínicos. En términos más generales, la colaboración efectiva entre la comunidad de investigación clínica es clave para mejorar el diseño y la realización de ensayos clínicos que proporcionen evidencia

científica sólida, que es necesaria para promover nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. El apoyo a la modernización de los ensayos clínicos y la protección de los participantes en los ensayos clínicos seguirán estando a la vanguardia de la supervisión de la investigación clínica por parte de la FDA.

Referencias

1. HHS. Revised Common Rule. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/finalized-revisions-common-rule/index.html>
2. Federal Register. Institutional Review Boards: Cooperative Research, 29 de septiembre de 2022 <https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/28/2022-21089/institutional-review-boards-cooperative-research>
3. Federal Register. Protection of Human Subjects and Institutional Review Boards, 29 de septiembre de 2022 <https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/28/2022-21088/protection-of-human-subjects-and-institutional-review-boards>
4. Federal Register. Institutional Review Board Waiver or Alteration of Informed Consent for Minimal Risk Clinical Investigations, 15 de noviembre de 2018 <https://www.federalregister.gov/documents/2018/11/15/2018-24822/institutional-review-board-waiver-or-alteration-of-informed-consent-for-minimal-risk-clinical>

Nota de Salud y Fármacos: Una nota publicada en Regulatory News [1] añade la siguiente información sobre los cambios a la protección de los seres humanos:

“La FDA también añadiría elementos básicos y adicionales del consentimiento informado, como exigir:

- Una descripción de la forma en que la información o los bioespecímenes se pueden utilizar o se pueden compartir para futuras investigaciones.
- Una declaración de que la información privada o los bioespecímenes recogidos durante la investigación se pueden utilizar con fines comerciales, y una nota sobre si el sujeto de investigación participaría en los beneficios.
- Una declaración sobre si los resultados clínicamente relevantes serán revelados a los sujetos del estudio y bajo qué circunstancias.
- Una notificación de si la investigación implica la secuenciación del genoma completo (para la investigación con bioespecímenes).

La norma propuesta también pretende eliminar el requisito de que, en determinadas circunstancias, los CEI realicen una "revisión continua" de la investigación. La eliminación de la revisión continua de la investigación se aplicaría a la investigación que ha avanzado hasta el punto de que sólo implica el análisis de datos (incluido el análisis de información privada identificable o bioespecímenes), y/o el acceso a los datos clínicos de seguimiento de los procedimientos a los que se someterían los sujetos como parte de la atención clínica. "En estas circunstancias, la FDA considera que la exigencia de una revisión continua no proporcionaría en general una mayor protección a los sujetos humanos y, por tanto, no sería necesaria", escribió la agencia en la norma propuesta.

La norma propuesta también revisaría la normativa de la FDA sobre exenciones para los dispositivos en investigación, aclararía y actualizaría los requisitos de presentación de informes de avance para las investigaciones clínicas con dispositivos. En la actualidad, los investigadores deben presentar informes de avance al patrocinador, al monitor y al CEI a intervalos regulares, al menos anualmente. Según la norma propuesta, los investigadores no tendrían que presentar informes de avance al CEI si no se requiere la revisión continua de la investigación por parte del CEI.

Además, los patrocinadores no tendrían que presentar informes de avance al CEI si no se requiere la revisión continua de la investigación. Sin embargo, los patrocinadores tendrían que seguir presentando informes periódicos de progreso a la FDA, al menos una vez al año, independientemente de si hay una revisión continua del CEI. "La FDA propone mantener este requisito de presentación de informes para la supervisión continua de las investigaciones que requieren la presentación de una solicitud de dispositivo en investigación para garantizar que la Agencia reciba información sobre la investigación relacionada con el dispositivo", escribió la agencia.

En una segunda propuesta de norma, la FDA pretende armonizar sus requisitos de investigación cooperativa con los de la norma común, que exige un único proceso de revisión por parte de los CEI para las investigaciones realizadas en varios centros de Estados Unidos, con algunas excepciones. La FDA propone su propio conjunto de excepciones al requisito de un único CEI para la investigación cooperativa, entre ellas:

- Investigación cooperativa en la que la ley exige más de una revisión por parte de un CEI.
- La investigación cooperativa que implique un producto médico altamente especializado y regulado por la FDA que requiera una experiencia única en los diferentes lugares.
- Investigación cooperativa sobre medicamentos que están exentos de las regulaciones de medicamentos nuevos en investigación (IND).
- La investigación cooperativa sobre productos sanitarios que cumpla los requisitos abreviados o los requisitos de las investigaciones exentas.

‘La FDA cree que, en muchas situaciones, la revisión obligatoria por parte de un solo CEI para las investigaciones clínicas multiinstitucionales agilizaría el proceso de revisión y aumentaría la eficiencia para la supervisión de las investigaciones clínicas sin comprometer la protección de los sujetos humanos. El aumento de la eficiencia puede facilitar el inicio más rápido de las investigaciones clínicas que apoyan el desarrollo de nuevos productos médicos en beneficio de la salud pública’, escribió la agencia.

La agencia solicita que los comentarios públicos sobre las normas propuestas se presenten en un plazo de 60 días a partir de su publicación en el Registro Federal.

Referencia

1. Schneider ME. FDA seek to harmonize human subject protections with revised Common Rule. Regulatory News, 27 de septiembre de

2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/9/fda-seek-to-harmonize-human-subject-protections-wi>

La Unión Europea arranca la remodelación de los ensayos clínicos

Carmen López

El Global, 31 de agosto de 2022

<https://elglobal.es/industria/la-union-europea-arranca-la-remodelacion-de-los-ensayos-clinicos/>

Europa ya tiene en marcha su plan de trabajo para el nuevo rediseño de los ensayos clínicos. La Comisión Europea (CE), los Heads of Medicines Agencies (HMA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han publicado el plan de trabajo 2022-2026 de la iniciativa Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) [1].

El objetivo europeo es liderar la investigación clínica. Del mismo modo, seguir manteniendo a la UE como centro de coordinación de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de gran calidad, seguros y eficaces, y mejorar la integración de la investigación clínica en el sistema de salud europeo.

ACT EU fortalecerá el entorno europeo para los ensayos clínicos, manteniendo al mismo tiempo el alto nivel de protección de los participantes en los ensayos, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.

Este plan de trabajo establece un plan que se completará de cuatrimestre a cuatrimestre hasta el año 2026. Además, se basa en el Reglamento de ensayos clínicos (CTR) [2], que entró en vigor en enero de 2022, y en las actividades de la red reguladora europea para apoyar los ensayos clínicos. El plan de trabajo destaca áreas clave, como la innovación en ensayos clínicos, metodologías sólidas y colaboración entre las partes interesadas.

A corto plazo (2023) los objetivos se centran en:

- Establecer un proceso de apoyo dirigido a patrocinadores académicos con la finalidad de atraer investigación clínica.
- Implementar el Reglamento de Ensayos Clínicos: con un enfoque particular en el Sistema de Información de EECC; y actividades de capacitación en el Reglamento, así como la solución de cualquier problema que encuentren los patrocinadores de los ensayos.
- En 2023 se establecerá una plataforma multidisciplinar para facilitar la evolución del entorno de los EECC a través de un

diálogo regular entre todas las partes interesadas: pacientes, profesionales, investigadores... y encontrar así soluciones que permitan el cambio.

- Modernización de las buenas prácticas clínicas. De esta manera se apoyará la implementación del nuevo diseño de ensayos clínicos.
- Facilitación de métodos innovadores. De esta manera la iniciativa emitirá una guía sobre EE CC descentralizados para finales de 2022 y publicará un plan metodológico para identificar y priorizar avances clave en los métodos de ensayos clínicos.

En definitiva, el plan de trabajo de ACT EU está estructurado de acuerdo con las diez acciones prioritarias de ACT EU y se ha preparado en base a las recomendaciones de la estrategia de la red de agencias europeas de medicamentos para 2025 y la Estrategia Farmacéutica para Europa de la Comisión Europea.

Precedentes

La Agencia Europea del Medicamento ya lanzó hace unos meses un proyecto piloto para evaluar si los “datos sin procesar” de los ensayos clínicos por parte de las autoridades reguladoras pueden mejorar la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización para nuevos medicamentos, así como las solicitudes posteriores a la autorización y con el fin de explorar los aspectos prácticos de la presentación y análisis de dichos datos.

En este sentido, es objetivo prioritario para Europa la unificación de datos a nivel comunitario.

Referencias

1. Health Medicines Agencies, European Commission, EMA. ACT EU Multiannual Workplan 2022-2026 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf
2. EMA. Clinical Trials Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>

Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos

Pere Íñigo

Diario Médico, 30 de agosto de 2022

<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/empresas/nuevo-plan-de-trabajo-de-la-ce-y-las-agencias-reguladoras-europeas-para-impulsar-los-ensayos-clinicos.html>

Participan la EMA y las agencias de los estados miembros, que buscan fortalecer el entorno de los ensayos manteniendo los estándares actuales.

La iniciativa pretende desarrollar aún más a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica.

La Comisión Europea (CE), los Directores de Agencias de Medicamentos (HMA) de los estados miembros y la Agencia

Europea de Medicamentos (EMA) han publicado el plan de trabajo 2022-2026 [1] de la iniciativa Accelerating Clinical Trials en la UE (ACT EU), cuyo objetivo es impulsar los ensayos clínicos en la UE.

En concreto, la ACT EU, creada en enero de 2022, busca transformar la forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos. Para ello se pretende seguir desarrollando a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, y mejorar la integración de la investigación clínica en los sistemas de salud europeos. La iniciativa fortalecerá el entorno europeo para la realización de ensayos clínicos, manteniendo al mismo tiempo el alto nivel de protección de los participantes en los ensayos, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.

El plan de trabajo plurianual de la ACT EU se basa en el Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR) [2], que entró en vigor en enero de 2022, y en las actividades de la red regulatoria europea para apoyar los ensayos clínicos. El plan destaca áreas claves como la innovación en ensayos clínicos, las metodologías sólidas y la colaboración entre las partes interesadas. Está estructurado para lograr el cumplimiento de diez acciones prioritarias y se ha preparado a partir de las recomendaciones de la Estrategia de la Red de Agencias Europeas de Medicamentos para 2025 [3] y la Estrategia Farmacéutica para Europa de la Comisión Europea [4].

Para 2023, se marcan varios objetivos y plazos en distintos ámbitos:

- Grandes ensayos clínicos multinacionales. Se busca establecer un proceso de apoyo específicamente dirigido a promotores académicos para hacer de la UE una región más atractiva para realizar investigación clínica.
- Implementación del CTR, con un enfoque especial en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS), las actividades de capacitación del CTR y la resolución de problemas que encuentren los promotores de ensayos clínicos.
- Plataforma multisectorial para todas las partes interesadas, que se establecerá en 2023 para facilitar la evolución de los entornos para la realización de ensayos clínicos a través de un diálogo regular entre las citadas partes, incluidos pacientes, profesionales sanitarios y académicos, para encontrar soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.
- Modernización de las buenas prácticas clínicas. La ACT EU apoyará no solo la adopción sino también la implementación de las directrices revisadas de la UE en tecnologías y diseños de ensayos clínicos.
- Facilitación de métodos innovadores en ensayos clínicos. La iniciativa emitirá una guía sobre ensayos clínicos descentralizados para finales de 2022 y publicará una hoja de ruta metodológica para identificar y priorizar avances claves en los métodos de ensayos clínicos.

Referencias

1. Health Medicines Agencies, European Commission, EMA. ACT EU Multiannual Workplan 2022-2026

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf

2. EMA. Clinical Trials Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>
3. Heads of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025. Protecting public health at a time of rapid change https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf
4. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe 2020. https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf

Nota de Salud y Fármacos: Una nota publicada en Regulatory News [1] añade lo siguiente: En el plan de trabajo se establecen los resultados que incluyen mapear los ensayos clínicos y fortalecer la gobernanza, la modernización de las buenas prácticas clínicas (BPC), la mejora del análisis de los datos de los ensayos clínicos y las reformas en la seguridad de los ensayos clínicos.

La primera área prioritaria es trazar un mapa del panorama normativo de los ensayos clínicos con grupos de expertos que trabajan en diferentes áreas, como el Grupo de Coordinación y Asesoramiento sobre Ensayos Clínicos (CTAG), el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTCG) y el Grupo de Trabajo de Inspectores de Buenas Prácticas Clínicas (GCP IWG). El objetivo del ejercicio de mapeo es desarrollar una estrategia de gobernanza para coordinar el trabajo realizado por los diferentes expertos y grupos de trabajo sobre ensayos clínicos.

El plan también se basa en la puesta en marcha del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS) para garantizar la "aplicación satisfactoria" del Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR). Para ello, es necesario utilizar indicadores de rendimiento (KPI) mensuales que hagan un seguimiento del número de patrocinadores que se inscriben en el CTIS. La EMA lleva publicando estos KPI desde enero, y el último informe se publicó el 23 de agosto.

Los reguladores también piden que en 2023 se desarrolle una plataforma para las múltiples partes interesadas, incluyendo pacientes, profesionales de la salud y académicos para evaluar el entorno de los ensayos clínicos. Con esto se espera generar un debate más holístico sobre el panorama de la investigación clínica. Este diálogo facilitará la evolución del entorno de los ensayos clínicos ayudando a identificar los principales avances en los métodos, la tecnología y la ciencia de los ensayos clínicos, y encontrando soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.

Además, el plan de trabajo aborda la necesidad de modernizar las BPC para alinearlas con la directriz E6(R2) del Consejo Internacional de Armonización. El plan pide que se convoque un evento con múltiples partes interesadas con el fin de elaborar una "directriz receptiva que tenga en cuenta las perspectivas de las partes interesadas y los avances en la tecnología y el diseño de los ensayos clínicos".

El plan también destaca el valor de los análisis de los datos de los ensayos clínicos recogidos por la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REM), aunque admite que "estos datos... son actualmente difíciles de acceder, procesar e interpretar debido a

la existencia de múltiples fuentes de datos". Añade que se creará una plataforma para los ensayos clínicos de la UE de acceso público, cuyo desarrollo está previsto para el primer trimestre de 2023.

Para apoyar el plan, los reguladores dijeron que pondrán en marcha una estrategia de comunicación dirigida a diversas partes interesadas, como los expertos en protección de datos, el mundo académico, las pequeñas y medianas empresas (PYME) y los organismos de evaluación de tecnologías de salud (HTA) para "recordar a los patrocinadores que hay que proveer educación para apoyar la aplicación del CTR y el uso obligatorio del Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS)".

Otros aspectos del plan de trabajo son la consolidación del proceso de gestión de la asesoría científica, la facilitación de la elaboración y publicación de orientaciones sobre diseños de ensayos complejos, la formación de evaluadores de seguridad y el desarrollo de entrenamiento para apoyar el desarrollo de medicamentos de alta calidad.

Documento Fuente

1. Eglobitch JS. EU adopts 10-part workplan to guide the acceleration of clinical trials. Regulatory News| 30 August 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/8/eu-adopts-10-part-workplan-to-guide-the-accelerati>

Regulación de los ensayos clínicos en Europa. Requisitos legales de información y estrategias reguladoras en siete países clave

(Clinical trial regulation in Europe. Legal reporting requirements and regulatory strategies in seven key countries)

Till Bruckner

Transparimed, 26 de septiembre de 2022

https://haiweb.org/wp-content/uploads/2022/10/Clinical-trial-regulation-in-Europe_Sep2022.pdf

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

Tags: patrocinadores de ensayos clínicos, divulgación de resultados de ECA, regulación de ECA, CTIS, EUDRA, EUDAMED

Resumen Ejecutivo

La transparencia en los ensayos clínicos beneficia a los pacientes y a los contribuyentes. Este informe ofrece una visión general de las normas nacionales de siete países europeos sobre cómo se debe informar sobre los ensayos clínicos y su aplicación.

Descubrimientos principales: ensayos clínicos

- Los reguladores nacionales de medicamentos de siete países importantes de la Unión Europea tienen ahora poderes legales para imponer multas de hasta €250.000 a los patrocinadores de ensayos clínicos que no hagan públicos los resultados de los ensayos con medicamentos como exige la ley. Estos poderes sólo se aplican a los ensayos con medicamentos iniciados después de enero de 2022.
- Los reguladores esperan que los datos de seguimiento que figuran en el nuevo registro europeo de ensayos CTIS les permita detectar y dar seguimiento a futuras infracciones. Sin embargo, en la práctica, es probable que el proceso de imposición de multas consuma considerables recursos de las agencias reguladoras.
- Los organismos reguladores de seis países -Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Alemania y los Países Bajos- están instando activamente a los patrocinadores de los ensayos a publicar los resultados de los ensayos con medicamentos que ya han concluido. Sus esfuerzos han tenido un éxito notable.
- Los organismos reguladores de cuatro países -Francia, Italia, España y Suecia- parecen no estar tomando ninguna medida, o haciendo muy poco en relación a la no publicación de los resultados de los ensayos con medicamentos que ya se han concluido. Esto amenaza con socavar los esfuerzos europeos para asegurar la publicación de los 3.055 resultados de ensayos con medicamentos que aún faltan.

Principales descubrimientos: otros ensayos

- Ensayos con dispositivos médicos. Todavía no está claro si los datos de seguimiento de la nueva base de datos EUDAMED apoyarán los esfuerzos de los reguladores nacionales para garantizar que los resultados de los ensayos con productos para la salud se comuniquen rápidamente, tal y como exige la ley, y de qué forma lo harán.
- Otros ensayos. Actualmente no hay requisitos legales para divulgar los resultados de otros ensayos clínicos. Este vacío normativo está perpetuando el costoso despilfarro en la investigación médica.

Recomendaciones

- Ensayos con medicamentos realizados antes de 2022. Los reguladores nacionales de medicamentos de Francia, Italia, España y Suecia deberían emular las estrategias exitosas de otros lugares y contactar directamente a los patrocinadores de los ensayos para garantizar que los resultados de los ensayos que no se han informado se divulguen en EudraCT antes de que se pierdan para siempre.
- Ensayos con medicamentos posteriores a 2022. Los reguladores nacionales de medicamentos de todos los Estados miembros de la UE deberían, desde su inicio, generar una cultura de cumplimiento de los requisitos legales de informar que imponen las regulaciones de los ensayos clínicos (CTR). En concreto, deben desarrollar planes de acción para responder cuando se atrasa la presentación de los resultados del primer ensayo con medicamentos dentro de su jurisdicción.
- Ensayos con dispositivos médicos. La Comisión Europea y los reguladores nacionales deben definir conjuntamente qué datos de seguimiento de EUDAMED son necesarios para que los reguladores nacionales puedan detectar y responder rápidamente a los que incumplan los requisitos legales de notificación de ensayos clínicos.
- Otros ensayos. Los reguladores nacionales de medicamentos y los grupos de la sociedad civil deberían colaborar con los

responsables políticos a nivel nacional para desarrollar salvaguardias que garanticen que todos los ensayos clínicos de intervención publiquen rápidamente sus resultados. Véase un modelo útil en el anexo 1.

Informe de libre acceso, en inglés, disponible en el enlace que aparece en el encabezado.

Nota de Salud y Fármacos. Unos días más tarde, Transparimed [1] publicó un informe comparando lo que habían hecho las agencias reguladoras de los diferentes países europeos para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos entre diciembre de 2020 y julio de 2022. Los hallazgos principales indican que, en Europa, los reguladores nacionales de medicamentos no han garantizado la publicación de al menos 5.488 resultados de ensayos clínicos. Italia es el país donde menos resultados se han publicado, faltan los resultados de 1.299 ensayos clínicos. Cuatro países -Italia, los Países Bajos, España y Francia- suman más de dos tercios de los resultados de ensayos clínicos que faltan. En

cambio, Alemania, Austria, Dinamarca y Bélgica han logrado que se publiquen muchos de los resultados.

En algunos países se hicieron grandes avances entre 2020 y 2022, lo que muestra claramente que un fuerte compromiso por parte de los reguladores nacionales puede impulsar mejoras sustanciales en la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos. Por ejemplo, Austria mejoró su tasa de divulgación del 26% al 65% en menos de dos años. Los reguladores nacionales cuyos países están rezagados deberían poner en práctica rápidamente las exitosas estrategias que han utilizado sus pares antes de que innumerables resultados de ensayos clínicos se pierdan para siempre.

Referencia

1.Bruckner T. Missing clinical trial data in Europe. Assessing and comparing the performance and progress of national medicines agencies. Transparimed, 3 de octubre de 2022
<https://www.transparimed.org/single-post/clinical-trial-reporting-eudract>

Adopción de las mejores prácticas de la Organización Mundial de la Salud en la transparencia de los ensayos clínicos en las políticas europeas de financiación de la investigación médica

(Adoption of World Health Organization best practices in clinical trial transparency among European medical research funder policies)

Till Bruckner, Florence Rodgers, Lea Styrmisdóttir et al

JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2222378. doi:10.1001/jamannetworkopen.2022.22378

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

Tags: OMS, criterios de transparencia de los ECA, patrocinadores de ECA, sesgo de publicación

Puntos clave

Pregunta ¿Los financiadores de la investigación médica europea exigen que los beneficiarios registren e informen los ensayos clínicos de acuerdo con las mejores prácticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)?

Resultado Este estudio transversal de los 21 financiadores filantrópicos y públicos más grandes de Europa que no son multilaterales descubrió que los ensayos clínicos que financiaron solo cumplían con una media del 36% de las mejores prácticas de transparencia de los ensayos clínicos de la OMS. Hubo gran variabilidad en el desempeño de los diferentes financiadores, y algunas prácticas se adoptaron más que otras.

Significado. Estos resultados sugieren que los financiadores de ensayos clínicos de Europa podrían hacer más por acelerar el progreso médico y reducir el desperdicio en investigación y el sesgo de publicación.

Resumen

Objetivo Determinar en qué medida los esfuerzos de los 21 principales financiadores de ensayos clínicos europeos que los autores han escogido cumplen con las mejores prácticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), e identificar áreas que se pueden mejorar.

Diseño, Entorno y Participantes Este estudio transversal se basó en 2 o 3 evaluaciones independientes de los documentos disponibles públicamente sobre cada financiador, y los resultados se validaron con los financiadores durante 2021. Estos

financiadores tienen un presupuesto combinado de más de US\$22.000 millones

Medición. Los financiadores utilizaron una herramienta de evaluación de 11 puntos basada en las mejores prácticas de la OMS, agrupados en cuatro categorías: registros de ensayos, publicaciones académicas, monitoreo y sanciones. Se obtuvieron los comentarios de los financiadores sobre los estándares para informar.

Principales resultados y medidas. El resultado principal fue la adopción o no adopción por parte de los financiadores de 11 políticas y medidas de seguimiento para evitar el desecho en la investigación y el sesgo de publicación, utilizando como referente las mejores prácticas de la OMS. Los resultados secundarios incluyeron determinar si las políticas de los financiadores estaban de acuerdo con los estándares para informar. Los resultados se preregistraron después de una fase piloto que utilizó las mismas medidas de resultado.

Resultados. Los 21 financiadores públicos y filantrópicos, no multilaterales, más grandes de Europa, adoptaron algunas de las mejores prácticas de la OMS más que otras: 14 financiadores (66,7 %) exigen el registro prospectivo de los ensayos y 6 financiadores (28,6 %) exigen que los resultados de los ensayos se divulguen en los registros de ensayos dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del ensayo. Menos de la mitad de los financiadores (9=42,9%) controlaron activamente si los ensayos se habían registrado y ocho (38,1%) si los resultados se habían hecho públicos. Los financiadores implementaron una media de 4 (36,4 %) de las 11 mejores prácticas de transparencia en los ensayos clínicos establecidas por la OMS. La medida en que los financiadores adoptaron los artículos de mejores prácticas de la

OMS varió ampliamente, el Centre National de la Recherche Scientifique de Francia y los ministerios de salud de Alemania e Italia no habían adoptado ninguna de las prácticas, en cambio el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido había adoptado 10 prácticas (90,9 %). Al describir sus políticas, 9 financiadores se refirieron a los estándares para informar.

Conclusión Este estudio encontró que muchas políticas de los financiadores de ensayos clínicos europeos no llegaron a cumplir las mejores prácticas de la OMS. Estos hallazgos sugieren que los financiadores de todo el mundo podrían tener que identificar y enfrentar los fallos en sus políticas y procesos.

Reino Unido. **Transparencia en los ensayos clínicos: El modelo británico** (*Clinical trial transparency: The UK model*)

Till Bruckner

TranspariMED, 14 de junio de 2022

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

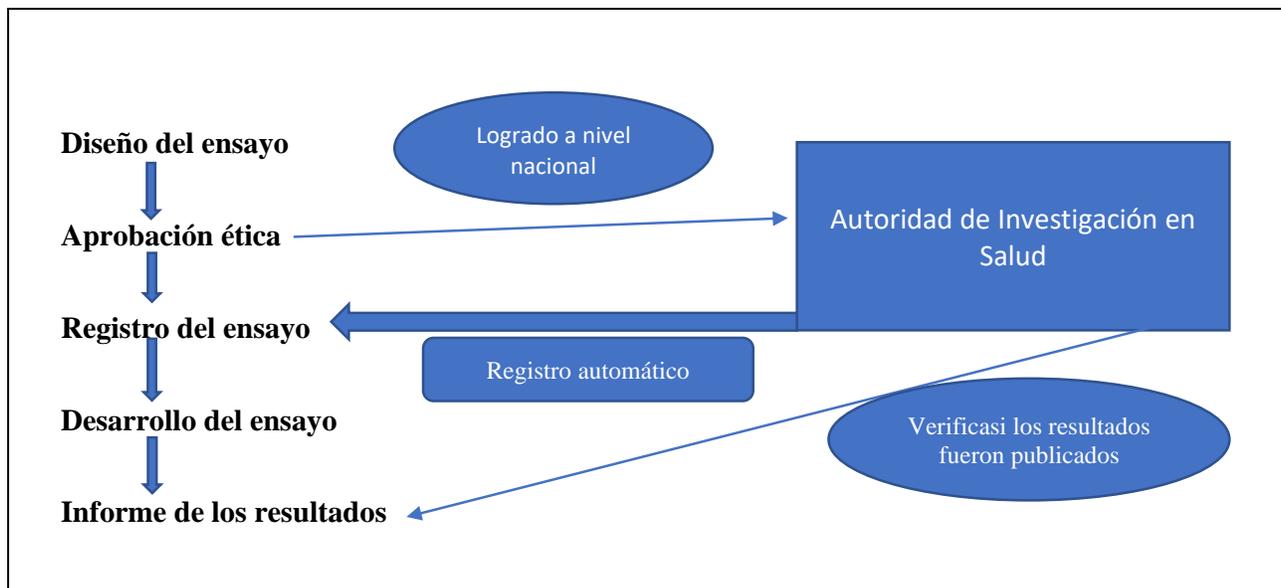
Tags: HRA, Reino Unido, CEI, registro de CEI, informar los resultados de los ECA, transparencia de los ECA, patrocinadores de investigación biomédica

Cómo mejorar el registro de los ensayos clínicos

Los comités de ética (unos 60 en todo el país) envían los protocolos de todos los estudios que aprueban a la Autoridad de Investigación Sanitaria (Health Research Authority, HRA) en Londres. A continuación, el personal de la HRA inscribe directamente todos los ensayos clínicos en el registro ISRCTN. Una vez registrado el ensayo, el investigador principal del mismo se encarga de gestionar el registro y es responsable de mantenerlo actualizado y de introducir los resultados.

Mejorando los informes sobre los ensayos clínicos

Como la HRA registra directamente todos los ensayos que se realizan en el país, tiene una visión general de toda la investigación clínica. Un año después de la finalización de un ensayo, la HRA comprueba si el registro incluye los resultados del ensayo. Si no es el caso, envía un recordatorio al investigador principal. La HRA también publica auditorías anuales mostrando quiénes han hecho públicos los resultados de sus ensayos oportunamente y quiénes no.



Para cumplir las normas

Es probable que en 2023 el Reino Unido adopte una ley nacional que obligue a hacer públicos los resultados de todos los ensayos clínicos intervencionales (probablemente en un plazo de 12 meses en un registro de ensayos, como recomienda la Organización Mundial de la Salud). Parece que serán los patrocinadores de los ensayos, y no los investigadores individuales, los responsables legales de garantizar la publicación de los resultados. El regulador nacional de medicamentos se encargará de hacer cumplir la ley. Como éste tiene acceso a los datos de auditoría de los ensayos de HRA (véase más arriba), puede identificar fácilmente todas las infracciones. En la práctica, es muy probable que el organismo regulador de los medicamentos haga cumplir la ley de forma eficaz.

¿Cómo sucedió esto?

En 2018, el Comité de Ciencia y Tecnología del parlamento británico inició una investigación sobre la transparencia de los ensayos clínicos. Tras numerosos y acalorados debates, el Comité publicó un informe en el que recomendaba a la Autoridad de Investigación en Salud (en inglés HRA) que desarrollara una estrategia nacional de transparencia.

La HRA creó y dirigió un comité para desarrollar la estrategia. El comité incluía a funcionarios públicos, la industria, el mundo académico, grupos de transparencia y representantes de los pacientes. Paralelamente, la HRA puso en marcha un proceso de consulta. Tras debatir con todas las partes interesadas, la HRA adoptó el modelo arriba descrito [1].

A lo largo de este proceso, una coalición de grupos del sector de la salud, entre los que se encuentran TranspariMED, Cochrane, la UAEM y Transparencia Internacional, mantuvo la presión para lograr la reforma [2].

Cómo facilitar la transparencia

Las principales ventajas. El lema de la estrategia nacional #MakeItPublic es "facilitar la transparencia, que la transparencia sea la norma". El objetivo es apoyar a los investigadores y patrocinadores, no castigarlos. El nuevo enfoque establece un flujo de trabajo en los ensayos clínicos más ágil y menos burocrático que antes. Está en marcha un proceso de integración de los sistemas de los distintos agentes y de armonización de sus requisitos de transparencia. En el futuro, la legislación, los comités de ética, los financiadores oficiales de la investigación y el registro ISRCTN tendrán exactamente las mismas normas de transparencia. Los investigadores y los patrocinadores de los ensayos se benefician de tener normas y flujos de trabajo claros y sencillos, una aprobación más rápida de los ensayos y menos papeleo.



Facilitar la transparencia
Lograr que la transparencia sea la norma
Lograr que la información sea pública

- Están cubiertos todos los ensayos clínicos con pacientes del Reino Unido
- El 100% de los ensayos se registran
- El 100% de los resultados de los ensayos se hacen públicos
- Intercambio más rápido de los resultados (en un plazo de 12 meses a través de ISRCTN)
- Menos burocracia para los investigadores y los patrocinadores de los ensayos

Medidas de apoyo

Los dos principales financiadores de la investigación pública (NIHR y MRC) ya supervisan activamente el registro y la información sobre todos los ensayos que financian. El registro ISRCTN ya envía periódicamente correos electrónicos para recordar a los investigadores que deben actualizar los datos del registro y publicar los resultados. Todas las partes interesadas adoptan continuamente medidas para mejorar la transparencia.

Costo y relación calidad-precio

No está claro el costo exacto del desarrollo y la aplicación de la estrategia, ya que implica el trabajo de múltiples actores. Sin embargo, el gasto total de todos los actores juntos es seguramente inferior a un millón de euros, una cantidad marginal comparada con el inmenso costo de los despilfarros de la investigación médica.

Referencias

1. National Health Service. Health Research Authority. Make it Public: transparency and openness in health and social care research. 1 de octubre de 2021. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/make-it-public-transparency-and-openness-health-and-social-care-research/>
2. S.M. Keestra, F. Rodgers, T. Bruckner, Improving clinical trial transparency at UK universities: Evaluating 3 years of policies and reporting performance on the European Clinical Trial Register, *Clinical Trials*, 2022;19:2
<https://doi.org/10.1177/17407745211071015>
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17407745211071015>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

El consentimiento informado para participar en los ensayos clínicos

FDA, 4 de enero de 2018

<https://www.fda.gov/patients/informed-consent-clinical-trials/el-consentimiento-informado-para-participar-en-los-ensayos-clinicos> ,

Equivocadamente, muchos creen que el término consentimiento informado es lo mismo que conseguir que el participante de una investigación firme el formulario de consentimiento. La FDA piensa que obtener el consentimiento informado de un participante de la investigación, ya sea oralmente o por escrito, no es más que parte del proceso. El consentimiento informado implica facilitarle a un posible participante: información adecuada que le permita tomar una decisión educada en cuanto a la participación en la investigación clínica;

- la manera de entender la información;
- un tiempo pertinente para hacer preguntas y hablar con sus familiares y amigos acerca del protocolo de investigación, y de si debería o no participar;
- la manera de comprometerse voluntariamente a participar; e

- información continua, conforme la investigación clínica avance, o según el sujeto o la situación lo exijan.

Para ser eficaz, el proceso debe dar suficiente oportunidad para que el participante considere si va a participar o no (50.20 del 21 del Código de Regulaciones Federales [CFR, por sus siglas en inglés]). La FDA considera que esto debe incluir el tiempo suficiente para que los participantes sopesen la información, así como la oportunidad y el tiempo necesarios para que hagan preguntas y les sean respondidas. El investigador (u otro empleado del estudio que esté llevando a cabo la entrevista de consentimiento informado) y el participante deben intercambiar información y abordar el contenido del documento de consentimiento informado. Este proceso debe tener lugar en circunstancias que reduzcan al mínimo la posibilidad de que haya coerción o una influencia indebida (50.20 DEL 21 DEL CFR).

¿Qué es el consentimiento informado?

Conforme se van desarrollando nuevos productos médicos, nadie sabe a ciencia cierta qué tan bien funcionarán o qué riesgos se encontrarán. Los ensayos clínicos se utilizan para responder a preguntas tales como:

- ¿Son los nuevos productos médicos lo suficientemente seguros como para superar los riesgos relacionados con la enfermedad subyacente?
- ¿Cómo debe usarse el producto (por ejemplo, la mejor dosis, la frecuencia o cualquier precaución especial que haya que tomar para evitar problemas)?
- ¿Qué tan eficaz es el producto médico para aliviar los síntomas, o para tratar o curar una enfermedad?

El propósito principal de los ensayos clínicos es “estudiar” nuevos productos médicos en las personas. Es importante que quienes están considerando la posibilidad de participar en un ensayo clínico entiendan su papel como “sujetos de investigación”, y no como pacientes.

Aunque quizás reciban el beneficio de un tratamiento personal al participar en un ensayo clínico, los sujetos de investigación deben entender que:

- tal vez no se beneficien con el ensayo clínico;
- pueden verse expuestos a riesgos desconocidos; y
- están entrando a un estudio que puede diferir mucho de las prácticas médicas convencionales que actualmente conocen.

Para tomar una decisión educada acerca de si participarán o no en un ensayo clínico, las personas necesitan saber:

- qué es lo que se les va a hacer;
- cómo funciona el protocolo (el plan de investigación);
- qué riesgos o molestias podrían experimentar; y
- que la participación es una decisión voluntaria de su parte.

A los participantes potenciales se les proporciona esta información a través del proceso de consentimiento informado. Consentimiento informado significa que el propósito de la investigación les fue explicado, incluyendo cuál sería su papel y cómo funcionará el ensayo.

Una parte medular del proceso de consentimiento informado es el documento de consentimiento informado. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) no dicta el contenido específico que se necesita para el documento de consentimiento informado, pero sí exige que se incluyan ciertos elementos básicos del consentimiento.

Antes de inscribirse en un ensayo clínico, deberá proporcionarse la siguiente información a cada uno de los posibles sujetos de investigación:

- Una declaración explicando que el estudio involucra investigación.
- Una explicación de los propósitos de la investigación.
- La duración prevista de la participación.
- Una descripción de todos los procedimientos que se llevarán a cabo durante la inscripción en el ensayo clínico.
- Información acerca de todos los procedimientos experimentales que se llevarán a cabo durante el ensayo clínico.
- Una descripción de cualquier riesgo previsible.
- Cualquier posible molestia (por ejemplo, inyecciones, frecuencia de los análisis de sangre, etc.) que podría experimentarse a consecuencia de la investigación.
- Cualquier posible beneficio que pudiera esperarse como resultado de la investigación.
- Información sobre cualquier procedimiento o tratamiento alternativo (de haberlo) que pudiera beneficiar al sujeto de investigación.
- Una declaración describiendo:
 - la confidencialidad de la información recolectada durante el ensayo clínico;
 - cómo se guardarán los registros que identifican al sujeto; y
 - la posibilidad de que la FDA pudiera inspeccionar los registros.
- Para las investigaciones que impliquen más que un [riesgo mínimo](#), información que incluya:
 - una explicación en cuanto a si habrá alguna compensación o tratamiento médico disponible si se produce la lesión;
 - en qué consistirán o;
 - dónde encontrar más información;
 - preguntas sobre la investigación;
 - los derechos de los sujetos de investigación; y
 - lesiones relacionadas con el ensayo clínico.
- La participación de los sujetos de investigación es voluntaria.
- Los sujetos de investigación tienen derecho a rechazar el tratamiento y no perderán ningún beneficio que les corresponda.
- Los sujetos de investigación pueden optar por dejar de participar en el ensayo clínico en cualquier momento, sin perder los beneficios que les correspondan.
- Se proporcionarán los datos de contacto para las respuestas a:
- Una declaración en el sentido de que:

Cuando corresponda, también deben proporcionarse uno o más de los siguientes elementos de información en el documento de consentimiento informado:

- Una declaración indicando que el tratamiento o procedimiento experimental puede implicar riesgos inesperados (para el bebé nonato del sujeto, si está embarazada o podría quedarlo).
- Cualquier motivo por el cual el investigador del ensayo clínico podría dar por terminada la participación del sujeto de investigación (por ejemplo, no cumplir con los requisitos del ensayo o cambios en los valores de laboratorio que exceden los límites del ensayo).
- Los posibles gastos adicionales para el sujeto de investigación a resultas de su participación en el ensayo.
- Las consecuencias de dejar un ensayo antes de completarlo (por ejemplo, si la investigación y los procedimientos exigen una finalización lenta y organizada de la participación).
- Una declaración indicando que los hallazgos importantes que se hagan durante el ensayo clínico le serán proporcionados al sujeto de investigación.
- El número aproximado de sujetos de investigación que se inscribirán en el estudio.

Un posible sujeto de investigación debe tener la oportunidad de:

- leer el documento de consentimiento; y

- hacer preguntas sobre cualquier cosa que no entienda.

Por lo general, si alguien está considerando la posibilidad de participar en un ensayo clínico, él o ella puede llevarse el documento de consentimiento a casa para discutirlo con sus familiares o amigos, o con su representante legal.

Un investigador sólo deberá obtener el consentimiento de un posible sujeto de investigación si:

- el sujeto de investigación recibió el tiempo suficiente para considerar si va a participar o no; y
- el investigador no persuadió o influenció al posible sujeto de investigación. La información debe presentarse en un lenguaje comprensible para el sujeto de investigación.

El consentimiento informado no incluirá un lenguaje que:

- haga que el sujeto de investigación pase por alto o parezca pasar por alto cualquiera de sus derechos legales; o
- libere o parezca liberar al investigador, al auspiciador, a la institución o a sus representantes de su responsabilidad por negligencia.

La participación en los ensayos clínicos es voluntaria. Usted tiene derecho a no participar o a poner fin a su participación en el ensayo clínico en cualquier momento. Lea el documento de consentimiento informado con atención. Haga preguntas sobre cualquier información que no entienda o que le parezca confusa.

Los ensayos clínicos descentralizados: ¿Es realmente algo innovador?

Salud y Fármacos

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

Tags: pandemia, covid, pandemia, recopilación remota de datos, precisión de la información

No hay duda de que la pandemia covid-19 ha dificultado la implementación de ensayos clínicos en todas partes. Por eso fue necesario buscar formas alternativas para recabar los datos de muchos ensayos. Según Hucik [1], durante la pandemia, el número de ensayos clínicos que alguien decidió llamar descentralizados aumentó en un 59%.

Veeva Systems ha hecho una encuesta sobre el impacto de los ensayos clínicos descentralizados en la que participaron 233 dirigentes de empresas de medicamentos y 56 organizaciones de investigación por contrato (en inglés CRO) [ibid]. Según los resultados de esta encuesta, el 87 % de los patrocinadores y las CRO realizan o planean realizar ensayos descentralizados, a diferencia del 28% que lo hacía antes de la pandemia ¿Cuál es impacto de la descentralización de los ensayos clínicos?

Respuestas de 226 dirigentes cuyas empresas están ejecutando ensayos clínicos descentralizados

Impacto de los ensayos clínicos descentralizados

Conveniencia y mejoras en la retención de los sujetos de experimentación	56%
Mejor relación entre los sujetos de experimentación y el equipo de la empresa	menos de un tercio
Reducción de costos	29%
El cambio a la descentralización ha creado problemas en la empresa	59%
Mejoras en la calidad de los datos	18%

Los ensayos clínicos descentralizados en América Latina

Lo que no ha quedado claro es quién y de qué forma ha definido en qué consiste un experimento biomédico descentralizado. Originalmente las referencia a un ensayo clínico descentralizado era un experimento que por inscribir a un número pequeño de pacientes dispersos en diferentes áreas geográficas del país no podían ser atendidos en un mismo centro de investigación. En esta situación se identificaba un médico cercano al paciente que llevaba a cabo las actividades que el investigador principal le asignaba. La pandemia dificultó la presencia del sujeto en el hospital o clínica, aunque viviera en la misma ciudad. Esta circunstancia motivó a desarrollar alternativas que las CROs

empezaron a caracterizar como ensayos clínicos descentralizados.

Janssen, empresa subsidiaria de Johnson & Johnson implementó los ensayos clínicos de su vacuna. Janssen a su vez contrató a Iqvia para ejecutar el trabajo de campo en seis países de América Latina y en Sudáfrica. Iqvia es una de las CRO que promueve los ensayos descentralizados como un gran avance.

Iqvia identificó y contrato las clínicas en cada país y supervisó su trabajo. Los problemas que se detectaron en la implementación de los ensayos clínicos de la vacuna en varios países de América Latina son indicativos de las limitaciones que en el presente tienen los ensayos descentralizados, a pesar de que solo se trata de utilizar dispositivos electrónicos para algunas de las actividades, y algunos de ellos ya se venían utilizando desde hace tiempo, cuando los sujetos estaban geográficamente dispersos.

Los problemas de acceso que causó la pandemia se superaron en parte a través de teléfonos inteligentes, que en los países de medianos y bajos recursos se entregaron a los sujetos durante el experimento para facilitar comunicaciones entre el sujeto y la clínica. Todas las semanas los sujetos tenían que llamar a la clínica y responder a preguntas sobre su estado, informar sobre su fiebre y otros síntomas. También podían utilizarlo en caso de tuvieran preguntas o dudas. El uso del teléfono exigía códigos y el sistema tuvo bastantes dificultades en su inicio.

Originalmente se pensó que el sujeto recibiría electrónicamente la forma de consentimiento informado o que se entregaría en el domicilio del posible sujeto, quien en su tiempo libre lo leería, y cuando decidiera participar se comunicaría con una persona del equipo responsable de la investigación a través del teléfono inteligente, zoom u otro programa. El sujeto necesitaba encontrar a alguien que pudiera estar presente como testigo en el momento que firmaba su disposición a participar en el ensayo y enviaba su firma electrónica. Las limitaciones de este sistema—que impide entre otras cosas saber quién ha firmado la forma—ha hecho que algunos países, por ejemplo Argentina, prohibiera la firma electrónica del consentimiento electrónico.

En varios países de América Latina, el consentimiento informado se hizo en las clínicas después de que un miembro del equipo en investigación hubiera leído la forma, preguntara al potencial sujeto si había preguntas, y después la firmaba en presencia de un testigo, que podía ser un miembro de la clínica, otro participante, o una persona que había acompañado al sujeto a la clínica.

El papel de los Comités Asesores de la Comunidad en los ensayos clínicos relacionados con el VIH realizados en la comunidad: un estudio cualitativo de Tanzania

(The role of community advisory boards in community-based HIV clinical trials: a qualitative study from Tanzania)

Pancras G, Sunguya BF, Sirili N, Balandya E, Lyamuya E, Mmbaga BT.

BMC Med Ethics. 2022 Jan 8;23(1):1.

doi: 10.1186/s12910-021-00737-w. PMID: 34996450; PMCID: PMC8741593

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

Tags: consentimiento informado, países de ingresos bajos y medios, países en desarrollo, ensayos clínicos en población vulnerable, protección de los participantes, derechos de los participantes, experimentos clínicos
Resumen

En algunos países es difícil evitar robos de teléfonos inteligentes por lo que es difícil mantener la confidencialidad de los datos clínicos. En el ensayo de Janssen en Perú, en la provincia de Iquitos tuvieron que reemplazar los teléfonos más de una vez por robos. Es más, en países de medianos y bajos ingresos, dentro del mismo hogar puede haber más de una persona que utilice el mismo teléfono inteligente, y un buen número de hogares son multifamiliares, por lo que otras personas ajenas a la familia pueden tener acceso al teléfono móvil del participante en el ensayo clínico. Es decir, son viviendas muy diferentes a las de los países de altos ingresos en donde viven los empleados de las grandes CRO internacionales.

Aunque la FDA se ha opuesto a que el sujeto se autoadministre el hisopado nasofaríngeo, el protocolo del ensayo clínico de la vacuna de Johnson & Johnson dice que se puede enseñar al sujeto que lo haga y que se recoja el hisopado en el domicilio del sujeto. Esto tampoco se hizo, el sujeto iba a la clínica o en algunos casos un empleado de la clínica visitaba al sujeto y le administraba el hisopado. Según nuestras entrevistas, normalmente el hisopado se hizo en la clínica. Un médico investigador lo dejó bien claro: “Jamás yo me haría un auto hisopado”!

Después de entrevistar a 35 sujetos en seis países latinoamericanos se puede concluir que lo que las CROs han decidido llamar ensayo descentralizado no es un cambio, es lo que nuevas tecnologías permiten hacer, que seguirá cambiando a medida que se descubren nuevas tecnologías. El ensayo descentralizado no es nada esencialmente diferente a lo que se ha llamado ensayo clínico. Si se quiere hacer un cambio en el nombre, la sugerencia es que se llame como lo que realmente es: un experimento biomédico en humanos.

Como se puede ver en el cuadro, los cambios que se hicieron no mejoran la calidad de los datos, que es la parte más importante de un experimento y crea problemas en las empresas que posiblemente puede tener un impacto en la calidad de los datos recabados.

Referencia

1. LaHucik K. Decentralized clinical trials skyrocketed during pandemic, but patient experience mixed bag: survey. FierceBiotech, 14 de octubre 2021. <https://www.fiercebiotech.com/cro/decentralized-clinical-trials-skyrocketed-during-pandemic-but-patient-experience-mixed-bag>

Antecedentes: Los Comités Asesores de la Comunidad (CAC) se han convertido en órganos esenciales para involucrar a las comunidades en los ensayos clínicos relacionados con el VIH, especialmente en los países en desarrollo. Sin embargo, hay poca evidencia empírica sobre el papel de los CAC en los países de

ingresos bajos y medios, incluido Tanzania. Este estudio tiene como objetivo explorar el papel de los CAC en los ensayos clínicos relacionados con el VIH que se realizan a nivel de la comunidad en Tanzania.

Metodología: Adoptamos un enfoque fenomenológico para seleccionar intencionadamente a las partes interesadas en los ensayos clínicos relacionados con el VIH. Entre ellos se encontraban miembros de los CAC, investigadores y miembros del Comité de Ética en Investigación (CEI) de Tanzania. Realizamos entrevistas en profundidad con diez participantes, y tres grupos focales con 18 participantes. Los datos se analizaron temáticamente con la ayuda del software MAXQDA versión 20.2.1.

Resultados: Los hallazgos indican que para que un ensayo clínico relacionado con el VIH y desarrollado a nivel de la comunidad sea exitoso es importante que haya un CAC funcionando eficazmente durante cada una de las etapas de su implementación. Esto se debe a la importancia de:

contextualización del proceso de consentimiento informado y del protocolo, la gestión de los rumores en la comunidad, la ponderación de los riesgos y los beneficios del ensayo, la sensibilización de la comunidad, la ayuda para reclutar, dar seguimiento y retener a los participantes. Sin embargo, uno de los retos que enfrentan los miembros del CAC es que son percibidos como beneficiarios financieros, en lugar de como verdaderos representantes de la comunidad.

Conclusión: El estudio provee evidencia empírica de la necesidad de que los CAC estén funcionando durante todas las fases de los ensayos clínicos relacionados con el VIH que se realizan a nivel comunitario. Sus funciones se entrelazan con los objetivos de la investigación y con la necesidad de proteger los intereses de la comunidad y de los participantes en el ensayo.

Puede acceder al artículo completo (en inglés) en el siguiente enlace:

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00737-w>

¿Qué impulsa la inscripción en ensayos clínicos oncológicos? Un análisis empírico de los estudios que han logrado la autorización de la FDA (2015-2020)

(What drives cancer clinical trial accrual? An empirical analysis of studies leading to FDA authorisation (2015–2020))

K. Jenei, A. Haslam, T. Olivier et al

BMJ Open, 2022;12:e064458. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064458

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

Tags: ECA patrocinado por la industria, inscribir participantes, ECA oncológico, reclutar participantes en ECA

Resumen

Objetivo. Analizar los factores que se asocian con la inscripción de participantes en ensayos clínicos con los oncológicos que la FDA aprobó entre 2015 y 2020, y que fueron patrocinados por la industria.

Diseño, entorno y participantes. Se trata de un estudio transversal retrospectivo que incluyó a los 194 ensayos pivotaes que respaldaron las solicitudes de comercialización de los medicamentos contra el cáncer que la FDA aprobó entre 2015 y 2020.

Intervenciones Los ensayos clínicos se analizaron según el tipo de cegamiento, el criterio principal de valoración, si en la publicación se especificaba que se había utilizado un diseño cruzado, la fase del estudio, la línea de tratamiento, la tasa de respuesta, los centros de investigación, el fabricante y la razón de aleatorización.

Principales medidas de resultado. El resultado principal fue la tasa de inscripción, que es el número de pacientes incluidos en el estudio dividido por los meses en que estuvo abierta la inscripción.

Resultados. El estudio constaba de 133 ensayos clínicos aleatorizados (68%) y 61 (32%) no aleatorizados. En los estudios aleatorizados, encontramos que la tasa de inscripción fue mayor en los ensayos que investigaron fármacos de primera y segunda línea (razón ajustada de tasas [aRR]): 1,55; IC del 95 %: 1,18 a 2,09), ensayos de fase III (aRR: 2,13; IC del 95 %: 1,48 a 2,99), y para los estudios patrocinados por Merck (aRR: 1,47, 95% IC 1,18 a 2,37), ajustando por otras covariables.

En cambio, el criterio principal de valoración del estudio, el tener un diseño cruzado, la tasa de respuesta a un producto único, el número de sitios de investigación, la carga de enfermedad para la población y la razón de sesgo en la aleatorización no se asociaron con la tasa de inscripción. En el modelo ajustado no aleatorizado, la tasa de inscripción fue 2,03 más alta (95 % IC: 1,10 a 3,92) para los ensayos clínicos patrocinados por el fabricante, específicamente Merck. El criterio primario de valoración, el tener un diseño cruzado, la fase del ensayo, la tasa de respuesta, el número de sitios de investigación, la carga de la enfermedad o la línea de terapia no se asociaron con la tasa de inscripción.

Conclusión. En este estudio transversal, la línea de terapia, la fase de estudio y el fabricante fueron los únicos factores asociados con la tasa de inscripción. Esta información sugiere que muchos factores que se considera que pueden contribuir a una inscripción rápida no se asocian con mayores tasas de inscripción.

Un App para que los médicos identifiquen a los candidatos a participar en un ensayo clínico

Salud y Fármacos

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

Tags: reclutar participantes en ECA, identificar ECA, IllumiCare, historias clínicas electrónicas

Illumina Care lanzó en mayo un App para ayudar a los médicos a identificar a los pacientes que podrían participar en uno de los ensayos clínicos que se realizan en su institución. La empresa anticipa que los posibles participantes también utilicen el App.

La consulta médica ofrece un entorno ideal para que el médico explique al paciente los ensayos clínicos que podrían ofrecerle una opción terapéutica, pero con frecuencia esa información es de difícil acceso. El Trials App ofrece al médico información sobre los criterios de elegibilidad para ensayos clínicos específicos, facilitando que puedan identificar a los posibles participantes, que los coordinadores del estudio interactúen con los pacientes y estos se inscriban en el ensayo.

La aplicación se ejecuta en la plataforma “smart ribbon” de IllumiCare, e interacciona con las historias clínicas electrónicas. El App alerta a los profesionales de la salud sobre los ensayos clínicos disponibles que coinciden con los criterios específicos de

su paciente. Además, permite a los coordinadores de los ensayos controlar los criterios de referencia y ordenar los datos para que coincidan con los criterios que hay que utilizar en los informes y para priorizar los estudios.

Según el director general de IllumiCare, G.T. LaBorde, los coordinadores pueden dar seguimiento a todo lo que sucede con los pacientes durante el proceso de reclutamiento, lo que les permite adaptar la comunicación y aumentar la participación.

Cuando el proveedor de servicios de salud remite a los participantes, es más fácil que este se inscriba que si el paciente identifica el estudio por su cuenta, dijo LaBorde. “Esta App permitirá que haya más conversaciones entre el proveedor y el paciente, aumentando el reclutamiento de pacientes y agilizando el proceso”.

Fuente original

1. Macdonald G. IllumiCare consultation app takes hassle out of connecting patients to trials. *Fierce Biotech*, May 10, 2022 <https://www.fiercebiotech.com/cro/illumicare-app-help-cros-tap-patients-during-physician-consultations>

PhRMA invierte para aumentar la diversidad en los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

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

Tags: ECA en la comunidad, reclutar minorías, universidades colaboran con industria, PhRMA, Vanderbilt, Yale, Morehouse

Según una nota publicada en FiercePharma que resumimos a continuación [1], la cámara de las grandes empresas farmacéuticas investigadoras, la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), espera invertir US\$10 millones para que tres universidades pongan en marcha 10 centros de ensayos clínicos a nivel de la comunidad. PhRMA espera que la industria farmacéutica en base a esta experiencia empiece a hacer ensayos clínicos a nivel de comunidad.

La iniciativa, denominada Avances Equitativos en el Desarrollo de Medicamentos (Equitable Breakthroughs in Medicine Development), pretende abordar las barreras sistémicas que enfrentan principalmente a los negros, latinoamericanos y pacientes históricamente desatendidos para acceder a los ensayos clínicos. El objetivo es crear una infraestructura de ensayos clínicos, local y sostenible, para abordar la falta de conocimientos sobre la disponibilidad de ensayos clínicos, la desconfianza de los pacientes y la falta de centros disponibles.

Los centros académicos escogidos son la facultad de medicina de Yale, el centro médico de Vanderbilt y la facultad de medicina de Morehouse y sus Centros de Investigación en el Centro de Coordinación de Instituciones para Minorías.

Uno de los objetivos principales es ubicar los centros de investigación en lugares que inspiren confianza entre los posibles participantes, y trabajar con los líderes de esas comunidades. La fase inicial durará 18 meses, y luego las escuelas evaluarán lo que funciona y lo que no. La iniciativa también proporcionará recursos y apoyo técnico a los centros y creará oportunidades de formación y tutoría para que el personal mantenga la actividad.

En cada etapa, la comunidad de pacientes será el socio más importante, reiteraron todos los dirigentes.

Fuente original

1. Masson G. PhRMA funnels \$10M into new grassroots clinical trial diversity initiative—and hopes Big Pharma will take note. *Fierce Pharma*, Jul 21, 2022 <https://www.fiercebiotech.com/cro/phrma-funnels-10m-new-grassroots-clinical-trial-diversity-initiative-and-hopes-big-pharma-takes>

Las opiniones de los participantes en el estudio y otras partes interesadas sobre el acceso posterior al ensayo utilizando fotovoz y entrevistas semiestructuradas

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

N. Ngwenya, C. Iwuji, N. Petersen et al

Journal of Medical Ethics, 2022;48:712-717 <https://jme.bmj.com/content/48/10/712>

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

Tags: acceso post-ensayo, participantes en ECA y acceso postensayo

Resumen

Objetivo. Después de un ensayo clínico realizado en una comunidad, analizamos los niveles de responsabilidad que corresponde a cada parte involucrada y como se entiende esa 'responsabilidad'.

Métodos. Empleamos fotovoz, observaciones no estructuradas y entrevistas con informantes clave para obtener información sobre los contextos de acceso a la atención médica cuando los participantes se reincorporaron a los servicios públicos de salud tras el ensayo. Utilizamos un análisis narrativo inductivo para explorar experiencias y lo que se entiende por el acceso después del ensayo (APE).

Resultados. En sus narraciones con fotovoz, muchos participantes expresaron una sensación de abandono después del ensayo. Esto provocó que se sintieran perdidos, dejaran de participar y murieron. Los investigadores responsables de la investigación, los participantes del departamento de salud y el patrocinador acordaron que el acceso después del ensayo era

especialmente importante para las comunidades de escasos recursos. El gobierno tiene una obligación hacia sus ciudadanos, mientras que los investigadores tienen la responsabilidad de garantizar la transición sin problemas de los pacientes a los servicios públicos. 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 estén vigentes y se respeten. Los grupos de investigación de las partes interesadas se vieron afectadas por asimetrías de poder que dificultaron la negociación y la planificación de las responsabilidades de atención posterior al ensayo.

Conclusiones La comunidad de investigación todavía lucha por entender el alcance de las responsabilidades del acceso después del ensayo. Es necesario gestionar la distribución de poder entre los actores de la 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 de los comités de ética se debe investigar más a fondo.

Artículo de libre acceso en inglés.

Cuatro razones por las que muchos de los consentimientos informados que se otorgan en la investigación clínica no son válidos: análisis crítico de las prácticas actuales

(Four reasons why too many informed consents to clinical research are invalid: a critical analysis of current practices)

Wisgalla A, Hasford J

BMJ Open 2022;12:e050543.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050543>

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

Tags: comprensión del consentimiento informado, ensayos clínicos, voluntarios de ensayos clínicos, legibilidad, nivel de alfabetización, información en los consentimientos informados, investigación clínica, comprensión inadecuada

Resumen

Objetivo: El consentimiento informado (CI) es un requisito ético y legal fundamental en la investigación clínica, cuyo objetivo es proteger la autonomía de los participantes. Para tomar una decisión autónoma y otorgar un consentimiento válido, se debe garantizar la comprensión adecuada del CI. Sin embargo, una proporción considerable de participantes no comprende aspectos relevantes relacionados con su participación en la investigación, por ejemplo, aproximadamente el 45% no pudo nombrar ni siquiera un riesgo de la investigación. Desde hace décadas se sabe que la comprensión del CI es inadecuada, y sigue constituyendo un grave problema para la realización ética de la investigación. Delimitando las fallas actuales de los CI que resultan en una comprensión insuficiente, pretendemos fomentar el debate entre las partes interesadas, por ejemplo, los investigadores clínicos, y sentar las bases para identificar soluciones prácticas.

Argumentos principales: Los documentos de CI son demasiado largos para que el participante los lea en su totalidad, lo que dificulta en gran medida que los posibles participantes identifiquen aspectos importantes del ensayo [1]. La escasa legibilidad de los documentos de CI perjudica a las personas con un nivel de alfabetización limitado [2]. El engaño terapéutico impide con frecuencia que los participantes se den cuenta de que el objetivo principal de la investigación clínica es beneficiar a futuros pacientes [3]. La excesiva información sobre los riesgos, la insuficiente información sobre los beneficios esperados y la forma como se informa sobre estos efectos dificultan que se pueda hacer una evaluación racional de los riesgos y beneficios [4].

Conclusión: Debido a estos déficits, el proceso de obtención del CI en la investigación clínica impide con demasiada frecuencia que los posibles participantes entiendan suficientemente el CI, lo que lo invalida. La brecha entre la norma ética suficientemente específica para permitir el CI, y su implementación en la práctica no se puede seguir tolerando porque está en juego el respeto a los

derechos de los participantes y la confianza del público en la investigación. Por lo tanto, hay que tomar medidas para subsanar los déficits existentes lo antes posible.

Puede acceder al artículo completo (en inglés) en el siguiente enlace: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/3/e050543.long>

Referencias

1. Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ* 1996;313:1445–7. doi:10.1136/bmj.313.7070.1445 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973233>

2. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg code. *N Engl J Med* 1997;337:1436–40. doi:10.1056/NEJM199711133372006 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358142>
3. World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Fortaleza, Brazil, 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
4. Tam NT, Huy NT, Thoa LTB, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2015;93:186–98. doi:10.2471/BLT.14.141390 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25883410>

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

Validación por parte de la FDA de los criterios indirectos de valoración en oncología: 2005-2022

(*FDA validation of surrogate endpoints in oncology: 2005-2022*)

A. Walia, A. Haslam, V. Prasad

J Cancer Policy, 2022 Sep 22;34:100364. doi: 10.1016/j.jcpo.2022.100364. Epub ahead of print. PMID: 36155118.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36155118/>

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

Tags: criterios indirectos de valoración, medidas subrogadas, validación de los criterios indirectos de valoración, validación medidas subrogadas.

Puntos Importantes

- Desde 2002, la FDA ha estado realizando estudios limitados para validar los criterios indirectos de valoración que se utilizan en los ensayos clínicos.
- Solo un análisis de la FDA encontró una fuerte correlación entre un criterio de indirecto de valoración y la supervivencia general.
- A menos que se validen sólidamente, los criterios indirectos de valoración se deben usar con precaución.

Resumen

Introducción. El número de medicamentos oncológicos aprobados por la FDA de EE UU en base a criterios indirectos de valoración está aumentando. Sin embargo, muchos criterios indirectos no han demostrado estar correlacionados con resultados clínicamente significativos como la supervivencia general.

Métodos. Revisamos los análisis de los criterios indirectos de valoración que la FDA ha publicado entre 2005 y 2022. Los datos obtenidos incluyeron el número de ensayos clínicos

incluidos en cada análisis, las asociaciones de los criterios indirectos de valoración con la supervivencia general u otros criterios indirectos de valoración, y la interpretación que hacían los autores de estas asociaciones.

Resultados. De los 15 análisis de medidas indirectas realizados por la FDA, solo uno demostró una fuerte correlación entre las medidas de indirectas y la supervivencia general. El 87 % solo incluyó ensayos clínicos presentados a la FDA, y todos se publicaron a partir de 2014.

Discusión. La gran mayoría de los análisis que ha hecho la FDA de los criterios indirectos de valoración no detectaron correlaciones sólidas entre los criterios indirectos y la supervivencia general, lo que genera preocupación sobre el uso de tales resultados como criterios de valoración en los ensayos clínicos. Como la mayoría de los estudios se basaron en datos limitados, se requiere más investigación para evaluar la verdadera validez de los resultados cuando se utilizan criterios indirectos de valoración.

Resumen para las políticas. Los medicamentos aprobados con criterios indirectos que no están asociados con resultados clínicamente significativos pueden causar un daño grave a los pacientes. Hasta que se validen los criterios indirectos de resultados de forma exhaustiva y sólida, se deben usar con precaución para decidir la aprobación de medicamentos.

Consecuencias del diseño de los ensayos oncológicos y dudas sobre los datos de eficacia y seguridad en las evaluaciones de tecnologías de salud

(Implications of oncology trial design and uncertainties in efficacy-safety data on health technology assessments)

D. Trapani, K. Tay-Teo, M.E. Tesch et al

Curr Oncol. 16 de agosto 2022;29(8): 5774-5791. doi: 10.3390/curroncol29080455

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

Tags: MCBS, aprobación acelerada, medicamentos contra el cáncer, desinversiones, economía de la salud, evaluación de tecnologías sanitarias,

Resumen

Antecedentes. Los avances en los tratamientos oncológicos han tenido impactos tangibles en la salud, pero la magnitud de los beneficios de los medicamentos oncológicos aprobados varía enormemente. La Evaluación de las Tecnologías para la Salud (ETS) es un proceso multidisciplinario que informa la distribución de recursos mediante una evaluación sistemática del valor que aporta la tecnología. Este estudio revisa los problemas que enfrentan los que evalúan las tecnologías relacionadas con productos oncológicos que surgen del diseño de los ensayos clínicos y de la incerteza sobre los datos de seguridad y eficacia.

Métodos: Se utilizaron múltiples bases de datos (PubMed, Scopus y Google Scholar), y en fuentes de literatura gris (agencias de salud pública, informes gubernamentales) para informar esta revisión narrativa de las políticas.

Resultados: La falta de resultados sólidos de eficacia procedentes de los ensayos clínicos y de otro tipo de evidencia relevante representa un reto para la evaluación de la tecnología de los medicamentos oncológicos. La aprobación de

medicamentos contra el cáncer mediante vías aceleradas ha aumentado en los últimos años, y se han utilizado criterios indirectos de valoración o biomarcadores para la selección de pacientes. El uso de estos criterios indirectos de valoración ha generado incertidumbre para transformar las medidas indirectas en resultados clínicamente significativos para el paciente (supervivencia y calidad de vida) y en resultados importantes desde el punto de vista económico (rentabilidad e impacto presupuestario), y pueden tener impacto en el desvío de los escasos recursos para la salud a intervenciones de bajo valor o incluso perjudiciales. Las posibles soluciones incluyen la armonización de políticas entre las agencias reguladoras y las autoridades que evalúan las tecnologías para la salud (ETS), el compromiso de generar datos sólidos de eficacia y seguridad cuando se comercializan los productos, gestionar las incertidumbres a través de acuerdos de riesgo compartido y utilizar acuerdos marco.

Conclusión: La falta de datos sólidos de eficacia y seguridad es un problema central para evaluar medicamentos contra el cáncer, lo que puede resultar en una asignación equivocada de recursos.

Puede acceder al artículo complete en inglés en este enlace <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9406873/>

Cambios del adyuvante del trastuzumab en los ensayos: para reducir la toxicidad en el cuidado de los pacientes

(Crossover in adjuvant trastuzumab trials: Sparing toxicity in patient care).

E. Tuia Jordan, Timothée Olivier, Vinay K. Prasad

American Journal of Clinical Oncology, 2022 octubre; 45(10): 438-441 DOI: [10.1097/COC.0000000000000938](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000938)

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

Tags: tratamiento del cáncer de mama, HER-2 positivo, toxicidad de la quimioterapia, tratamiento adyuvante

Resumen

Objetivos. El diseño y la presentación de los resultados de los ensayos controlados aleatorios con terapias farmacológicas tras el tratamiento principal de un cáncer (tratamiento adyuvante) requieren una consideración matizada de los cruces de pacientes. Los ensayos con estas terapias adyuvantes podrían no cruzar adecuadamente a los pacientes, lo que distorsionaría la interpretación de los resultados. Intentamos investigar y describir los cruces de pacientes y/o el acceso postprogresión a trastuzumab en los ensayos controlados aleatorios que utilizaron como adyuvante al trastuzumab en pacientes con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2 positivo).

Métodos. Se identificaron siete ensayos clínicos que utilizaron a trastuzumab como adyuvante para el tratamiento del cáncer de mama HER-2 positivo a través de un metaanálisis publicado en

The Lancet. Las publicaciones de los estudios primarios se localizaron a través de MEDLINE, Google Scholar y los ensayos se identificaron, cuando fue posible, mediante Clinicaltrials.gov.

Resultados. Se revisaron dieciséis publicaciones que describen los siete estudios. Cuatro ensayos (57 %) informaron que ofrecían a los pacientes del brazo control la oportunidad de cruzar de grupo y recibir trastuzumab como adyuvante. Dos ensayos (29%) no informaron ni discutieron el cruce de pacientes en la publicación. Cinco ensayos (71%) informaron el número total de pacientes que se cruzaron entre los brazos control. Ningún ensayo especificó la proporción de pacientes control que recibieron trastuzumab al recaer.

Conclusiones. Los ensayos con trastuzumab como adyuvante no eliminaron la ambigüedad entre el cruce de pacientes (1) cuando se utiliza como tratamiento adyuvante o (2) en la recurrencia. Debido a la baja tasa informada de cruzamiento, se puede cuestionar si los participantes recibieron el estándar de atención.

Uso de inhibidores del punto de control antes del tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas: ¿es incuestionablemente mejor antes que después?

(*Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later?*)

T Olivier, V. Prasad

Transl Oncol. 2022 octubre; 24:101505. DOI:10.1016/j.tranon.2022.101505

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

Tags: nivolumab, CheckMate-816, tratamiento neoadyuvante, cáncer de pulmón, terapia óptima

Puntos Importantes

- Nivolumab fue aprobado como un neoadyuvante en el cáncer de pulmón.
- El brazo de control del ensayo CheckMate-816 no fue el abordaje más común.
- Los dos criterios primarios de valoración del ensayo no son criterios de valoración validados en este contexto.
- La terapia posterior a la progresión fue subóptima.
- Los ensayos que quieren adelantar un fármaco deberían proporcionar un tratamiento óptimo tras la progresión.

Resumen

El 4 de marzo de 2022, nivolumab recibió la aprobación regular de la FDA de EE UU, en base a los resultados del ensayo CheckMate 816, para su uso "con quimioterapia doble con platino en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) reseccable en el entorno neoadyuvante". Esta es la primera aprobación de un inhibidor de puntos de control como neoadyuvante, un evento único en la historia del tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, quedan preguntas abiertas.

En primer lugar, los criterios de valoración co-primarios del ensayo CheckMate 816 (supervivencia libre de eventos y respuesta patológica completa) aún no se han validado como criterios de valoración indirectos en este contexto. En segundo lugar, el grupo de control no reflejaba el acercamiento más frecuente, es decir la cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante. En tercer lugar, los cambios al protocolo no estaban claramente justificados, lo que cuestiona el plan de análisis del ensayo. Cuarto y último, el acceso deficiente de los pacientes en progresión al inhibidor de puntos de control puede debilitar los resultados generales de supervivencia.

Las estrategias neoadyuvantes permiten estudiar la respuesta inicial bajo tratamiento, y constituyen una alentadora vía terapéutica. Sin embargo, la pregunta clave en los entornos neoadyuvante o adyuvante es cual es la mejor secuencia de tratamiento: ¿tratar a todos por adelantado es mejor que tratar solo a los pacientes que eventualmente recidivarán? Investigar la estrategia de secuencia óptima es aún más crítico en la era de los inhibidores de punto de control, donde en los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica pueden presentar una ventaja a largo plazo. Se necesitan ensayos con el tratamiento óptimo después de la progresión para ayudar a optimizar nuestro algoritmo de tratamiento, y evitar la toxicidad para los pacientes que no obtienen beneficios.

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

Ensayos clínicos aleatorios controlados que han sido retractados y no se corrigieron en las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica que los citaban

(*Retracted randomized controlled trials were cited and not corrected in systematic reviews and clinical practice guidelines*)

Yuki Kataoka, Masahiro Banno, Yasushi Tsujimoto et al.

Journal of Clinical Epidemiology, octubre 2022;150(90-97) DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.06.015>

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

Tags: Revisión sistemática, Guía de práctica clínica, Retracción, Corrección, Base de datos de vigilancia de retracción, Estudio metaepidemiológico

Resumen

Antecedentes y objetivos. Investigar si se realizan y cuándo las correcciones en las Revisiones Sistemáticas (RS) y en las Guías de Práctica Clínica (GPC) que han incluido ensayos clínicos controlados y aleatorios (ECA) que se han retractado.

Métodos. En este estudio metaepidemiológico, incluimos las RS y GPC que citan ECA que han sido retractados y que aparecen en la base de datos Retraction Watch Database. Investigamos con qué frecuencia se citaron los ECA retractados en RS y GPC. También investigamos si tales SR y GPC se corrigieron y cuándo se corrigieron.

Resultados. Se identificaron 587 artículos (525 RS y 62 GPC) que citaban ECA retractados. Entre los 587 artículos, 252 (43%) se publicaron después de la retractación y 335 (57%) se publicaron antes de la retractación. Entre los 127 artículos publicados que citan ECA ya retractados en su síntesis de evidencia sin alertar, ninguno fue corregido después de su publicación. De 335 artículos publicados antes de la retractación, 239 incluyeron en su síntesis de evidencia ECA que luego se retractaron. Entre ellos, solo el 5% de las RS (9/196) y el 5% de las GPC (2/43) corrigieron o retractaron sus resultados.

Conclusión. Muchas RS y GPC incluyeron ECA ya retractados o posteriormente retractados sin alertar. La mayoría de ellos nunca fueron corregidos. La comunidad científica, incluidos los editores y los investigadores, debe hacer esfuerzos sistemáticos y concertados para eliminar el impacto de los ECA retractados.