

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 26, número 4, noviembre 2023



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

Editores

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

Asesores de Ética

Jaime Escobar, Colombia
Volnei Garrafa, Brasil
Fernando Hellmann, Brasil
Jan Helge Solbakk, Noruega

Asesores en Ensayos Clínicos

José Humberto Duque, Colombia
Juan Erviti, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Tom Jefferson, Italia
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas,
Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández
Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de
Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández
Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, EE UU
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solbakk, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

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

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10214167>

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Novedades sobre la Covid

Análisis forense de las 38 muertes de sujetos que menciona el informe provisional a los 6 meses del ensayo clínico con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/BioNTech. Corinne Michels, Daniel Perrier, Jeyanthi Kunadhasan et al.	1
Pfizer-BioNTech y la ocultación de datos en los ensayos clínicos de la vacuna COVID-19 Laura Rangel Ybarra	1
Revisión de ética de la investigación durante la pandemia de covid-19: Un estudio internacional Fabio Salamanca-Buentello, Rachel Katz, Diego S. Silva, Ross E.G. Upshur, Maxwell J. Smith	2
Perfil de los protocolos de ensayos clínicos de covid-19 en los que participa Fiocruz Vilênia Toledo de Souza	2
Argumentos a favor de los ensayos de desafío humano del covid-19 Drewett GP.	3

Globalización y Ensayos Clínicos

La industria farmacéutica reclama más ensayos clínicos en Atención Primaria Lidia Ramírez	3
--	---

Ensayos Clínicos y Ética

¿Nos podemos fiar de los resultados de los ensayos clínicos? Salud y Fármacos	4
Ética en investigación: Nuevos desafíos, ¿viejos dilemas? Roitman, Adriel Jonas.	6
Revisión amplia de la literatura sobre casos de ética e integridad en la investigación Armond ACV, Gordijn B, Lewis J. et al.	6
Inquietudes por aprobaciones éticas cuestionables. Un estudio de caso de 456 ensayos clínicos del Instituto Hospital Universitario Mediterráneo de Infecciones Frank F, Florens N, Meyerowitz-katz G. et al.	7
Evaluación de los riesgos, beneficios y resultados en los pacientes por contribuir al desarrollo de fármacos: Una década de ensayos clínicos con ramucirumab Khan A, Khan H, Hughes G et al	7
Ensayos clínicos en niños: muchos resultados no se notifican Rev Prescrire 2023; 32 (250): 195	8
Pocos ensayos clínicos aleatorizados para la prevención del parto prematuro cumplen con los criterios de utilidad predefinidos. van 't Hooft J, van Dijk CE, Axfors C, Alfirevic Z, Oudijk MA, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ioannidis JPA.	8
Invima suspendió en Cali a establecimiento que hacía estudios clínicos en humanos sin autorización Semana, 6 de agosto de 2023	9
El organismo de vigilancia de EE UU detiene los estudios en un centro psiquiátrico de Nueva York, tras el suicidio de un participante Ellen Barry	10
Reequilibrar los intereses comerciales y públicos al priorizar los aspectos biomédicos, sociales y medioambientales de la salud mediante la definición y gestión de conflictos de intereses Barbara K. Redman	12

Comités de Ética en Investigación

Situación Actual de los Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos en Latinoamérica. Santos Castro C B, Bravo Pesántez CE	13
Cómo se puede explicar el fracaso en el desarrollo de los medicamentos oncológicos Salud y Fármacos	13
México. Conflictividad ética en protocolos farmacológicos Nelson Eduardo Alvarez Licona, María de la luz Sevilla González	14

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Cómo registrar la transparencia: la creación de la plataforma del registro internacional de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (2004-2006). Fernández-González, L.	15
Europa. Preparar el camino a ensayos clínicos coordinados en situaciones de emergencia de salud pública en la UE EMA, 25 de julio de 2023	15
Mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en la Unión Europea Rosa Castro	16
Europa simplifica el acceso médico a su base de datos de ensayos clínicos Redacción Médica, 6 de octubre de 2023	17
Consentimiento simplificado en los ensayos aleatorios por conglomerados: el nuevo Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE no proporciona orientación suficiente Goldstein C E, van der Graaf R.	18
Colombia. XI Diálogo Nacional Sobre Ética De La Investigación. La política pública y el cultivo de las emociones (octubre 26 y 27 de 2023) César Núñez	18
España. Formarse en ética de la investigación: ¿A quién le importa? Inmaculada de Melo Martín	19
Reino Unido: El nuevo programa de notificación simplificada para ensayos clínicos de bajo riesgo marca el inicio de la reforma del reglamento de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta Agencia procesará los ensayos clínicos de menor riesgo en menos de 14 días. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de octubre de 2023	20
La FDA emite aviso por no presentar los resultados del ensayo clínico Salud y Fármacos	22
Heterogeneidad y utilidad de las bases de datos de participantes individuales que comparten las empresas farmacéuticas. Hopkins AM, Modi ND, Abuhelwa AY, et al	22
Ensayos pivotaes de cáncer de mama que incluyen información sobre los subgrupos de mayor edad. 2012-2021 Eochagain CM, Battisti NML.	23
La Guía de la FDA sobre el consentimiento informado en la investigación clínica Salud y Fármacos	23
Consideraciones para ejecutar ensayos clínicos con productos médicos durante catástrofes y emergencias de salud pública FDA, septiembre 2023	26
La FDA publica un borrador de guía sobre la evidencia confirmatoria de los ensayos clínicos FDA, 18 de septiembre de 2023	27
México. Regulación de ensayos clínicos e investigación garantiza beneficios y resultados: Alcocer Varela Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 1 de agosto de 2023	27

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Consideraciones bioéticas sobre los incentivos a participantes voluntarios sanos en investigaciones Fase I María de la Luz Casas Martínez.	28
El Alzheimer, los ensayos clínicos y el consentimiento informado Salud y Fármacos	29

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

Demostrar la eficacia de un tratamiento Rev Prescrire 2023; 32 (249): 162-165	30
¿Qué hay en el placebo? Maryanne Demasi, Tom Jefferson	34
Common Sense Oncology: resultados que importan Booth CM, Sengar M, Goodman A et al,	36
El tratamiento de los brazos control en los ECA oncológicos debe ser adecuado Salud y Fármacos	38
¿Cómo se pueden mejorar los ensayos clínicos aleatorizados en oncología? Neil Osterweil	39
La futilidad en los ensayos clínicos: el caso de RACECAT Salud y Fármacos	40
Desenmascaramiento involuntario en ensayos de enfermedades reumáticas Cody Bruggemeyer, Desh Nepal, Michael Putman	41
Debilidades del uso de datos históricos en el grupo control Salud y Fármacos	42
Uso de datos existentes para las aprobaciones regulatorias Salud y Fármacos	43
Cómo mejorar las revisiones sistemáticas Salud y Fármacos	44
Reflexiones de ANMAT sobre Ensayos Clínicos Descentralizados ANMAT, julio 2023	45

Novedades sobre la Covid

Análisis forense de las 38 muertes de sujetos que menciona el informe provisional a los 6 meses del ensayo clínico con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/BioNTech. (*Forensic analysis of the 38 subject deaths in the 6-Month Interim Report of the Pfizer/BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine Clinical Trial.*)

Corinne Michels, Daniel Perrier, Jeyanthi Kunadhasan et al.

International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research, 2023;3(1), 973-1008. <https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v3i1.85>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: sesgo en la publicación de ensayos clínicos, vacunas de ARNm, vacunas de Pfizer, vacunas de BioNTech, minimizar eventos adversos en publicaciones sobre medicamentos, información incompleta de estudios clínicos

Resumen

El análisis que se presenta aquí es único, ya que es el primer estudio de los datos originales del ensayo clínico de la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/BioNTech (CA4591001) realizado por un grupo que no está afiliado al patrocinador del ensayo. Nuestro estudio es un análisis forense de los 38 participantes en el ensayo que murieron entre el 27 de julio de 2020 —el inicio de la fase 2/3 del ensayo clínico— y el 13 de marzo de 2021 —la fecha límite de recogida de datos para su informe provisional de 6 meses—. En la fase 2/3 del ensayo participaron 44.060 sujetos que se distribuyeron equitativamente en dos grupos y recibieron la Dosis 1 de la vacuna con ARNm BNT162b2 o el control con placebo (solución salina normal al 0,9%).

En la semana 20, cuando la vacuna de ARNm BNT162b2 recibió la autorización de uso de emergencia de la FDA, a los sujetos del grupo placebo se les dio la opción de recibir la vacuna BNT162b2. Todos, salvo unos cuantos, aceptaron. Sorprendentemente, una comparación del número de muertes por

semana durante las 33 semanas de este estudio no reveló diferencias significativas entre el número de muertes en los grupos que recibieron la vacuna y los que recibieron el placebo, durante las primeras 20 semanas del ensayo, la parte del ensayo controlada con placebo.

Después de la semana 20, a medida que se desenmascaró a los sujetos del grupo placebo y se les aplicó la vacuna, las muertes, entre la cohorte que aún no se vacunaba se ralentizaron y finalmente se estabilizaron. Las muertes en los sujetos vacunados con BNT162b2 continuaron al mismo ritmo. Nuestro análisis reveló incongruencias entre los datos de los sujetos que aparecen en el informe provisional de 6 meses y las publicaciones escritas por los administradores del centro de investigación del ensayo clínico de Pfizer/BioNTech. Lo más importante es que encontramos evidencia de un aumento de más de 3,7 veces en el número de muertes causadas por eventos cardiovasculares en los sujetos vacunados con BNT162b2, en comparación con los controles que recibieron placebo. Pfizer/BioNTech no informó sobre esta señal significativa de efectos adversos. El artículo identifica las posibles fuentes de estas incongruencias en los datos.

Pfizer-BioNTech y la ocultación de datos en los ensayos clínicos de la vacuna COVID-19

Laura Rangel Ybarra

Bilbao, 29 de octubre de 2023

<https://bilbaohiria.com/actualidad/pfizer-biontech-y-la-ocultacion-de-datos-en-los-ensayos-clinicos-de-la-vacuna-covid-19/>

La credibilidad de las farmacéuticas ha sido, en varias ocasiones, tema de debate en la comunidad científica. El reciente análisis sobre la postergación en el reporte de fallecimientos asociados con la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech ha arrojado más dudas sobre este aspecto.

La autorización de emergencia concedida por la FDA ha sido la piedra angular para la vacunación mundial contra la COVID-19. Sin embargo, la transparencia en el reporte de datos es crucial para la confianza pública. Esta historia, con sus giros y revelaciones, destaca la importancia de un análisis minucioso y transparente.

El informe que cambió todo

Un análisis publicado en el *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* arrojó luces sobre un aumento del 3,7 veces en las muertes cardíacas entre los participantes del ensayo que recibieron la vacuna. ¿Cómo es que los reguladores y el público estaban en oscuras sobre este dato?

Corinne Michels, Ph.D., profesora emérita de biología del Queens College, Nueva York, lideró un equipo de investigadores

que llevó a cabo lo que se describe como el primer examen independiente de los datos originales del ensayo clínico de la vacuna Pfizer-BioNTech contra la COVID-19.

Lo que descubrieron Entre el 13 de marzo de 2020 y el 27 de julio de 2020 se registraron 38 muertes. El ensayo contó con 44,060 participantes, de los cuales, la mitad recibió una dosis de BNT162b2 y la otra mitad un placebo.

Lo que resalta es que, tras 20 semanas después de que la FDA emitiera la EUA (*Emergency Use Authorization*) para la vacuna, se permitió que los sujetos del grupo placebo cambiaran al grupo vacunado. Este acto de «desenmascaramiento» es inusual y generalmente ocurre cuando los beneficios del medicamento son tan evidentes que no tratar a los sujetos se vuelve poco ético.

Sin embargo, algo intrigante surgió: después de 33 semanas, los datos mostraron ninguna diferencia significativa en las muertes entre los grupos vacunados y placebo durante las primeras 20 semanas del ensayo.

La ética detrás del «desenmascaramiento»

El proceso de «desenmascaramiento» normalmente está basado en la seguridad y eficacia del producto para alcanzar ciertos objetivos. En este caso, las condiciones para este acto no estaban claras. ¿Fue un movimiento ético? O ¿Había otros factores en juego?

Al pensar en los ensayos clínicos, uno imagina la búsqueda incansable de la verdad científica. Sin embargo, como en una novela de detectives, las cosas no siempre son lo que parecen.

El acto de desenmascarar, normalmente dictado por el designio ético, aquí se torna un poco más gris. En este caso, el ensayo

mostró que no había diferencia en las tasas de mortalidad. Entonces, ¿fue este acto prematuro o justificado?

Conclusión

La transparencia en la investigación y la publicación de ensayos clínicos es esencial para mantener la confianza del público en las vacunas y tratamientos. La ocultación de datos, ya sea intencional o no, puede tener graves consecuencias no solo para la reputación de una empresa sino para la salud global. Como sociedad, debemos exigir y priorizar la transparencia y la integridad en todos los niveles de investigación y desarrollo farmacéutico. Después de todo, cuando se trata de salud pública, cada detalle cuenta.

Revisión de ética de la investigación durante la pandemia de covid-19: Un estudio internacional

(Research ethics review during the COVID-19 pandemic: An international study)

Fabio Salamanca-Buentello, Rachel Katz, Diego S. Silva, Ross E.G. Upshur, Maxwell J. Smith
medRxiv 2023.09.24.23296056; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.09.24.23296056> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: CEI en situaciones de emergencia, ajustes al funcionamiento de CEI en caso de emergencia de salud pública, colaboración entre los CEI, los CEI y la respuesta a la pandemia

Resumen

Los Comités de Ética en Investigación (CEI) de todo el mundo se enfrentaron a retos desalentadores durante la pandemia de covid-19. Hubo que equilibrar un cambio radical con una evaluación rigurosa de los protocolos de investigación de alto riesgo, en un contexto de considerable incertidumbre. Este estudio exploró las experiencias y el desempeño de los CEI durante la pandemia.

Realizamos una encuesta en línea, anónima, transversal y global a los presidentes (o sus delegados) de los comités de ética en investigación que participaron en la revisión de protocolos de investigación relacionados con el covid-19, después de marzo de 2020. La encuesta se realizó entre octubre de 2022 y febrero de 2023 y consistió en 50 ítems, con oportunidades para dar respuestas abiertas.

Doscientos tres participantes (130 de países de ingresos altos y 73 de países de ingresos bajos y medios) completaron nuestra encuesta. Los encuestados procedían de diversas entidades y organizaciones de 48 países (19 de ingresos altos y 29 de ingresos bajos y medios) de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud. Las respuestas muestran que una pequeña parte del aumento de la financiación mundial para

investigaciones relacionadas con el covid-19 se destinó al funcionamiento de los CEI. Pocos CEI contaban con políticas internas preexistentes para orientar su funcionamiento durante la crisis de salud pública, pero casi la mitad utilizaron las guías existentes. La mayoría de los CEI modificaron los procedimientos existentes o diseñaron e implementaron otros nuevos, pero no evaluaron el éxito de estos cambios. La mayoría de los participantes aprobaron incorporar varios de esos cambios de forma permanente. Pocos CEI incorporaron nuevos miembros, pero consultaron con expertos que no eran miembros; en general se logró el quórum. La colaboración entre los CEI fue inusual, pero las revisiones realizadas por los expertos externos se reconocieron y se validaron. El volumen de revisiones aumentó durante la pandemia, dando prioridad a los estudios relacionados con la covid-19. Se informó que la mayoría de las revisiones de protocolos tardaban menos de tres semanas. Un tercio de los encuestados informaron que sus CEI habían recibido presiones externas de diferentes partes interesadas para aprobar o rechazar los protocolos específicos relacionados con el covid-19.

Los miembros de los CEI se enfrentaron a grandes dificultades para que se mantuvieran en funcionamiento durante la pandemia. Nuestras conclusiones pueden orientar las estrategias de CEI ante futuras emergencias de salud pública. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio internacional de este tipo relacionado con la covid-19.

Perfil de los protocolos de ensayos clínicos de covid-19 en los que participa Fiocruz (Fundación Oswaldo Cruz o Fundação Oswaldo Cruz) *(Perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz)* *

Vilênia Toledo de Souza

Physis: Revista de Saúde Coletiva 2023; 33 e33016, • <https://doi.org/10.1590/S0103-7331202333016>

<https://www.scielo.br/j/physis/a/pGyVpntqXTKjbggB8tDhKFh/> (de libre acceso en portugués)

Resumen

Objetivo: Identificar el papel de Fiocruz en los estudios clínicos relacionados con la covid-19. Analizar las diferentes terminologías que se utilizan cuando se hace referencia a la participación de Fiocruz. Elaborar un mapa con las regiones donde se hicieron estos estudios. Contar el número de estudios

aprobados en las plataformas de registro de ensayos clínicos y bases ético-regulatorias. De entre estos, analizar las características metodológicas y de buenas prácticas de los protocolos de los estudios intervencionales.

Métodos: Se revisaron las bases de datos de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA o Agência Nacional de Vigilância Sanitária), la Comisión Nacional de Ética en la Investigación (Conep o Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), el Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (ReBEC o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos), ClinicalTrials.gov, la Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos (ICTRP o International Clinical Trials Registry Platform), la FDA y el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI o Instituto Nacional de Propriedade Industrial).

Resultados: Se encontraron 53 estudios clínicos sobre covid-19, y en 39 de ellos participó Fiocruz como institución

patrocinadora. De los 53 estudios, 19 se encuentran en plataformas de registro. De los estudios intervencionales registrados, cinco son de prevención y nueve de tratamiento. La intervención que más se analizó en estos estudios fue la cloroquina/hidroxicloroquina. También se observó una mayor concentración de estudios clínicos en la región sureste, con un total de 37.

Conclusión: Se analizaron algunas limitaciones en el diseño metodológico que podrían afectar al alcance de los estudios. Se espera que los datos obtenidos sirvan para orientar futuros estudios clínicos sobre covid-19 en los que participe Fiocruz.

Argumentos a favor de los ensayos de desafío humano del covid-19

(*The Case for Human Challenge Trials in COVID-19.*)

Drewett, G.P.

Bioethical Inquiry (2023). <https://doi.org/10.1007/s11673-023-10309-9>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: infectar a seres humanos para hacer investigación, infección humana controlada, ética de la infección humana controlada, pandemia por covid

Resumen

La pandemia de covid-19 ha requerido que se hiciera investigación rápida que ayude a comprender la enfermedad y a desarrollar nuevas terapias. Una opción es realizar ensayos clínicos de infección humana controlada. En este artículo analizo la historia de la infección humana deliberada y los ensayos de

infección humana controlada y su utilización antes de la pandemia de covid-19, las consideraciones éticas clave de estos ensayos en el contexto del covid-19, un análisis de los criterios clave de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la aceptabilidad ética de los estudios de desafío humano en el caso de la covid-19 y una revisión de los dos ensayos de infección humana controlada de covid-19 que ya iniciaron, su cumplimiento de los criterios de la OMS y otras consideraciones éticas.

Globalización y Ensayos Clínicos

La industria farmacéutica reclama más ensayos clínicos en Atención Primaria

Lidia Ramírez

The Objective, 14 de septiembre de 2023

<https://theobjective.com/sanidad/2023-09-14/industria-farmacéutica-ensayos-clinicos-atencion-primaria/>

Los ambulatorios solo participan en un 7,5% de todos los estudios médicos de este tipo

La industria farmacéutica busca llevar los ensayos clínicos a los ambulatorios. Y es que, si bien España es uno de los países líderes en investigación, Atención Primaria solo participa en un 7,5% de todos los [ensayos clínicos](#), según ha informado José Ramón Luis -Yagüe, director de Relaciones con las Comunidades Autónomas de Farmaindustria.

«Tenemos un potencial enorme, con una red de Atención Primaria que no la tiene nadie, lo que nos da un potencial enorme para desarrollar ensayos clínicos», ha señalado Luis-Yagüe, que ha destacado que España es el «lugar ideal» para desarrollar esta actividad investigadora al contar con más de 3.000 centros de salud, 50.000 profesionales y una cobertura poblacional del 100%.

En este sentido, el directivo de Farmaindustria, en el XVI seminario de periodistas que anualmente organiza la patronal, ha indicado que comunidades como Andalucía, Cataluña o la Comunidad Valenciana ya se encuentran inmersas en ensayos

clínicos en ambulatorios, aunque destaca que tanto la industria como todas las administraciones «están comprometidas» en desarrollar este proyecto a medio-largo plazo.

Así, dentro de ese 7,5% de ensayos clínicos que ya se están desarrollando en ambulatorios, José Ramón Luis-Yagüe destaca los relacionados con vacunas, hipertensión arterial, cardiología, ginecología o incluso oncología. «La Atención Primaria puede participar en la mayoría de áreas terapéuticas», asegura, destacando que el marco estratégico para AP de 2019 «ya habla de la necesidad de impulsar la investigación clínica en AP».

Para ello, Farmaindustria ha desarrollado un proyecto para potenciar la investigación en Atención Primaria que recoge los criterios de buenas prácticas para la realización de ensayos clínicos, además de analizar las barreras, amenazas y fortalezas del sistema ambulatorio español de cara a la investigación. «Hemos constituido un grupo de expertos que incluye a las tres sociedades científicas, Semfyc, Semergen y SEMG, además de nueve compañías farmacéuticas. En total 50 expertos han trabajado en este proyecto para elaborar la Guía», ha asegurado el director de Relaciones con las Comunidades Autónomas de

Farmaindustria, que hace hincapié en que «los médicos de familia tendrán que formarse para trabajar en investigación clínica», algo que ha sido acogido «con gran aceptación» por parte de todos los profesionales. El proyecto será presentado el próximo 23 de noviembre en Málaga.

Casi 600 ensayos clínicos hasta septiembre

Por otra parte, la patronal ha destacado los casi 600 ensayos clínicos que en atención hospitalaria se llevan aprobados hasta septiembre de 2023. En 2022 fueron un total de 924, colocando un año más a España como uno de los países líderes en investigación, ha señalado Amelia Martín Uranga, directora de Investigación Clínica y Traslacional de Farmaindustria.

Algo que choca con el retraso en el acceso a los nuevos medicamentos que sufre nuestro país, hasta los 629 días, y la pérdida de competitividad europea respecto a otros mercados. Y es que mientras que la región Asia-Pacífico ha aumentado su participación del 4% al 15% en una década, Europa la ha disminuido del 31% al 23% en los últimos 15 años.

En este sentido, Juan Yermo, director general de Farmaindustria, ha explicado que llevan desde diciembre trabajando junto con el Gobierno en el Plan Estratégico de la Industria Farmacéutica para «aunar» esfuerzos y «avanzar» en investigación clínica. «Esperamos que se aproveche la oportunidad que tiene España de convertirse en un hub de innovación y de medicamentos estratégicos», ha agregado, señalando, que para mejorar en estas capacidades productivas, lo

primero que se necesita son incentivos regulatorios y así no espantar al inversor extranjero

Por último, Yermo ha recordado que uno de cada cinco euros del sector industrial vienen de la industria farmacéutica. Y es que por primera vez el sector farma se ha consolidado como el [principal exportador](#) de bienes de España en 2022. De esta forma, las ‘especialidades farmacéuticas’ han sobrepasado a los vehículos de motor como las principales exportaciones de bienes españoles y, de representar alrededor de 13.000 millones de euros en 2019 (el 5,1% del total), [han pasado a más de 25.000 millones en 2022 \(el 9,6%\)](#).

Nota de Salud y Fármacos: Vale la pena recordar que cuando las agencias reguladoras aprueban la comercialización de medicamentos nuevos, lo hacen con un conocimiento limitado de su perfil de seguridad. Se ha documentado que los retiros de medicamentos del mercado por problemas de seguridad se producen durante los primeros siete años, por eso se desaconseja el uso de medicamentos nuevos hasta pasado ese periodo, aunque siempre hay excepciones (por ejemplo, cuando no hay un tratamiento alternativo). Por otra parte, se están haciendo muchos ensayos clínicos innecesarios y una buena proporción están mal diseñados. Quizás habría que empezar a cuestionar si en estas circunstancias se puede recomendar la realización de ensayos clínicos financiados por la industria y si no sería más útil exigir a la industria y establecer sistemas que aseguren que solo se hacen los ensayos que son necesarios y están bien diseñados.

Ensayos Clínicos y Ética

¿Nos podemos fiar de los resultados de los ensayos clínicos?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: informar incorrectamente los resultados de los ensayos clínicos, fraude en medicina, fraude en ensayos clínicos, ensayos zombie, revisiones sistemáticas incluyen ensayos clínicos fraudulentos, salud de la mujer, ácido tranexámico

El 18 de julio de 2023, *Nature* publicó un artículo que trata de describir la magnitud del fraude en la investigación clínica y el impacto que esto puede tener en las guías clínicas y en la salud de los pacientes [1].

A continuación, algunos de los puntos que nos han llamado más la atención:

- John Carlisle, un anestesiólogo que trabaja en el sistema nacional de salud del Reino Unido y edita la revista *Anesthesia* decidió (en 2017) analizar todos los artículos que informaban sobre ensayos clínicos aleatorizados, y acumuló más de 500 durante tres años [2]. Logró conseguir los datos individuales de los participantes en 150 ensayos clínicos aleatorizados, y tras analizar toda la información concluyó que el 44% de los artículos incluían datos incorrectos (cálculos incorrectos, números o figuras duplicadas, resultados estadísticos imposibles); y el 26% de los artículos tenían tantos problemas que no se podía confiar en los resultados (los autores eran incompetentes o se habían inventado los datos). Carlisle se

refiere a estos ensayos como “ensayos zombie” porque aparentan ser investigación confiable sin serlo. Posteriormente descubrió que sin tener acceso a los datos individuales era imposible detectar a estos “ensayos zombie”, lo que impide que sean detectados por los revisores por pares y por los editores de las revistas.

- Aunque Carlisle rechazó todos los artículos sobre ensayos zombie, se acabaron publicando en otras revistas, en algunos casos con datos diferentes a los que él había visto.
- Carlisle concluyó que las revistas médicas deberían asumir que todos los artículos podrían contener información errónea, y los editores deberían tener acceso a los datos individualizados de los participantes en los ensayos clínicos aleatorizados antes de publicar esos artículos.
- Varios investigadores han documentado problemas parecidos en otros campos de la medicina, por ejemplo, en la salud de la mujer, las investigaciones sobre el dolor, la salud de los huesos, y la covid 19. Algunos afirman que entre una cuarta y una tercera parte de los ensayos clínicos contienen datos inventados.

- El problema es que es frecuente que estos ensayos clínicos conflictivos se incluyan en las revisiones sistemáticas y meta-análisis, y luego se incorporen en las guías clínicas.
- Ben Mol, especialista en obstetricia y ginecología que reside en Australia dice que entre el 20-30% de los ensayos clínicos aleatorizados que se incluyen en las revisiones sistemáticas relacionadas con intervenciones dirigidas a la salud de la mujer son sospechosos.
- Se acepta que en medicina siempre ha habido fraude. Ian Roberts, en 2005 escribió una revisión sistemática sobre el uso de bebidas azucaradas después de un traumatismo cerebral, pero la tuvo que retratar cuando empezaron a surgir sospechas sobre tres de los ensayos clínicos que había incluido.
- Se han retractado más de 100 estudios de un autor japonés, pero 27 de ellos siguen citándose en 88 revisiones sistemáticas y guías clínicas, incluyendo las guías que recomendó el gobierno de Japón para tratar la osteoporosis [3]. Si se hubieran excluido los ensayos clínicos de ese autor, los resultados de las revisiones sistemáticas hubieran sido diferentes.
- Una revisión Cochrane de los ensayos clínicos con ivermectina para tratar la covid 19 afirmó que el 40% de los ensayos clínicos aleatorios no eran confiables.
- Tanto Ian Roberts como Ben Mol han identificado ensayos clínicos fraudulentos sobre el uso de ácido tranexámico para parar el sangrado excesivo después del parto, un problema que afecta anualmente a 14 millones de mujeres, 70.000 de las cuales mueren.
- En 2016 Roberts revisó 26 ensayos clínicos con ácido tranexámico para esa indicación, y dijo que muchos de ellos eran problemáticos (mala aleatorización, párrafos similares, inconsistencia en los datos etc.) [5]. Cuando solicitó los datos individualizados, los investigadores no los quisieron compartir. Esta proliferación de estudios fraudulentos podría deberse a que los investigadores vieron que se estaba haciendo un estudio grande y decidieron realizar otros más pequeños, copias malas, que nadie se atrevería a cuestionar.
- Una revisión de 36 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 10.000 mujeres, realizada en 2021 sobre el efecto de inyectar ácido tranexámico a las mujeres inmediatamente después de una cesárea concluyó que reduciría el sangrado en un 60% [6]. En cambio, un ensayo reciente con 11.000 mujeres resultó en una reducción muy pequeña del sangrado, sin significancia estadística [7]. Según Mol, la diferencia se debe a problemas a los 36 ensayos clínicos. Muchos de los ensayos más pequeños no eran confiables.
- En el 2018 se publicó una revisión Cochrane [8] que analizaba si la administración de corticosteroides a mujeres a punto de dar a luz por cesárea reduce los problemas respiratorios del recién nacido. Los esteroides aportan beneficios para los pulmones del recién nacido, pero pueden tener efectos negativos en el desarrollo cerebral. En los niños prematuros, los beneficios superan los riesgos, pero el efecto del uso de esteroides en fases avanzadas de la gestación está poco claro.

La revisión, que incluyó a cuatro estudios, concluyó que la administración de corticosteroides podría reducir los problemas respiratorios, se citó 200 veces, incluyendo en varias guías clínicas. Sin embargo, en enero 2021, Mol y otros analizaron más detenidamente tres de los ensayos y detectaron errores, por lo que se pusieron en contacto con los autores, quienes no pudieron dar respuestas satisfactorias. En el 2021, se repitió la revisión, pero incluyendo solo uno de los estudios, y los autores concluyeron que los datos eran insuficientes para llegar a una conclusión.

- En general, Mol ha documentado problemas en más de 800 artículos, de los cuales al menos 500 son ensayos clínicos, pero hasta ahora solo se han producido algo más de 80 retractaciones y 50 expresiones de preocupación.
- Uno de los grupos Cochrane ha desarrollado una metodología que puede ayudar a identificar los artículos que informan sobre ensayos clínicos que no son confiables. Otros autores han utilizado esta herramienta y han eliminado 44 de los 122 artículos que habían identificado en la literatura y que había estudiado medidas para prevenir el parto prematuro.
- Se está trabajando en el desarrollo de herramientas para identificar a los ensayos que no son confiables. Algunos consideran que los editores de revistas deberían exigir los datos individualizados de todos los participantes en los ensayos.

Referencias

1. Van Noorden R. Medicine is plagued by untrustworthy clinical trials. How many studies are faked or flawed? *Nature*. 2023 Jul;619(7970):454-458. doi: 10.1038/d41586-023-02299-w. PMID: 37464079.
2. Carlisle JB. False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):472-479. doi: 10.1111/anae.15263. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33040331.
3. Alison Avenell, Mark J Bolland, Greg D Gamble & Andrew Grey (2022) A randomized trial alerting authors, with or without coauthors or editors, that research they cited in systematic reviews and guidelines has been retracted, *Accountability in Research*, DOI: 10.1080/08989621.2022.2082290
4. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 21;6(6):CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub3. PMID: 35726131; PMCID: PMC9215332.
5. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG*. 2016 Oct;123(11):1745-52. doi: 10.1111/1471-0528.14267. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558956.
6. Bellos I, Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Apr;226(4):510-523.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.025. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34582795.
7. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM Jr, Longo M, Salazar A, Dalton W, Tita ATN, Gyamfi-Bannerman C, Chauhan SP, Metz TD, Rood K, Rouse DJ, Bailit JL, Grobman WA, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1365-

1375. doi: 10.1056/NEJMoa2207419. PMID: 37043652; PMCID: PMC10200294.
 8. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 3;8(8):CD006614. doi: 10.1002/14651858.CD006614.pub3. Update in: *Cochrane Database*

Syst Rev. 2021 Dec 22;12:CD006614. PMID: 30075059; PMCID: PMC6513666.
 9. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A, Coomarasamy A, Tobias A, Chou D, Oladapo OT, Price MJ, Morris K, Gallos ID. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Aug 10;8(8):CD014978. doi: 10.1002/14651858.CD014978.pub2. PMID: 35947046; PMCID: PMC9364967.

Ética en investigación: Nuevos desafíos, ¿viejos dilemas?

Roitman, Adriel Jonas.

Ciudad de Buenos Aires; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Ministerio de Salud. *Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional*; jun. 2023. 109 p.
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1436577> (de libre acceso en castellano)

Resumen

Memoria de las ponencias del 1er Congreso de Ética en Investigación, realizado en la Ciudad de Buenos Aires en septiembre de 2022, y organizado por el Comité Central de Ética en Investigación del Ministerio de Salud de esta ciudad. Los dos ejes del Congreso fueron “Desafíos Éticos en la Investigación durante la Pandemia y Post-pandemia” y “Aporte de las Nuevas

Tecnologías para los Procesos de Investigación”. Se presentan las ponencias del congreso, organizadas en los capítulos El trabajo de los Comités de Ética en Investigación durante la pandemia; El rol de las comunidades en la investigación; Aporte de las nuevas tecnologías para los procesos de investigación; y Desafíos modernos para la investigación en salud.

Revisión amplia de la literatura sobre casos de ética e integridad en la investigación

(A scoping review of the literature featuring research ethics and research integrity cases.)

Armond ACV, Gordijn B, Lewis J. et al.

BMC Med Ethics 2021; 22:50 <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00620-8>

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00620-8> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: mala conducta en investigación, integridad científica, investigaciones no éticas, integridad de la ciencia, ética en la investigación, fraude en la investigación, falsificación de resultados de investigación

Antecedentes: Los ámbitos de la ética y la integridad en la investigación están evolucionando con gran rapidez. Con frecuencia se han publicado casos de mala conducta en la investigación, otras infracciones relacionadas con la ética y la integridad en esta área y formas de comportamiento éticamente cuestionables. El objetivo de esta revisión amplia era recopilar casos de ética e integridad en la investigación, analizar sus características principales y discutir cómo están representados estos casos en la literatura científica.

Métodos. La búsqueda incluyó casos que implicaban una violación, o un mal comportamiento, falta de juicio o una práctica de investigación perjudicial en relación a un marco normativo. Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Science, SCOPUS, JSTOR, Ovid y Science Direct en marzo de 2018, sin restricción de idioma o fecha. Los datos relativos a los artículos y los casos se extrajeron de las descripciones de los mismos.

Resultados. Se identificaron 14.719 registros y se incluyeron 388 artículos en la síntesis cualitativa. Los artículos contenían 500 descripciones de casos. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron 238 casos en el análisis. En el análisis

de casos, la fabricación y la falsificación fueron las infracciones que se señalaron con mayor frecuencia (44,9%). El incumplimiento de las leyes y reglamentos pertinentes, como la falta de consentimiento informado y de aprobación del Comité de Ética de la Investigación, fue la segunda infracción más frecuente (15,7%), seguida de los problemas de seguridad del paciente (11,1%) y el plagio (6,9%). El 80,8% de los casos correspondieron a las Ciencias Médicas y de la Salud, el 11,5% a las Ciencias Naturales, el 4,3% a las Ciencias Sociales, el 2,1% a Ingeniería y Tecnología y el 1,3% a Humanidades. La sanción más frecuente fue la retractación del artículo (45,4%), seguida de la exclusión de las solicitudes de financiación (35,5%).

Conclusiones. En las descripciones de casos que aparecen en las revistas académicas predominan las discusiones sobre casos destacados y se publican principalmente en la sección de noticias de las revistas. Nuestros resultados muestran que hay una sobrerrepresentación de casos relacionados con la investigación biomédica sobre otros campos científicos, en comparación con su proporción en las publicaciones científicas. La mayoría de los casos están relacionados con la fabricación, la falsificación y la seguridad de los pacientes. Este hallazgo podría tener un impacto significativo en la representación académica de las conductas indebidas. El hecho de que predominen los casos de fabricación y falsificación podría desviar la atención de la comunidad académica de infracciones más relevantes pero menos visibles, y de formas de mala conducta que hayan surgido recientemente.

Inquietudes sobre aprobaciones éticas cuestionables. Un estudio de caso de 456 ensayos clínicos del Instituto Hospital Universitario Mediterráneo de Infecciones (*Raising concerns on questionable ethics approvals – a case study of 456 trials from the Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection*)

Frank F, Florens N, Meyerowitz-katz G. et al.

Res Integr Peer Rev 2023; 8: 9 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41073-023-00134-4> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée. IHU-MI, investigaciones no éticas, informes de CEI mal hechos, fraude en la revisión por CEI

Resumen

Antecedentes. La práctica de la investigación clínica está estrictamente regulada por ley. Durante los procesos de presentación y revisión, la adherencia de dicha investigación a las leyes vigentes en el país donde se llevó a cabo no siempre la cumplen correctamente los autores ni la verifican los editores. Aquí, informamos sobre el caso de una sola institución en la que se pueden encontrar cientos de publicaciones con problemas éticos aparentemente relevantes, junto con 10 meses de seguimiento a través del contacto con los editores de estos artículos. Así que concluimos que los editores científicos ejerzan un control más estricto de la autorización ética y pedimos a las editoriales que cooperen con este fin.

Métodos. Investigamos los aspectos éticos y legales de 456 estudios publicados por el IHU-MI (*Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection*) o (Instituto Hospital Universitario Mediterráneo de Infecciones) en Marsella, Francia.

Resultados. Identificamos una amplia gama de problemas con la declaración de la autorización para hacer la investigación y la

ética de los estudios publicados que se relacionaban con el Comité de Ética de la Investigación y la aprobación que presentaron. Entre los estudios investigados, 248 se realizaron con el mismo número de aprobación ética, aunque los sujetos, las muestras y los países donde se hizo la investigación fueran diferentes. Treinta y nueve (39) ni siquiera contenían una referencia al número de aprobación ética, aunque se tratara de investigaciones con seres humanos. Así pues, nos pusimos en contacto con las revistas que publicaron estos artículos y les comunicamos las respuestas a nuestras inquietudes. Cabe señalar que, desde nuestra investigación y notificación a las revistas, PLOS (*Public Library of Science*) ha manifestado su preocupación por varias de las publicaciones que analizamos aquí.

Conclusión. Este caso describe una investigación sobre la veracidad de la aprobación ética, y más de 10 meses de seguimiento efectuado por investigadores independientes. Exigimos un control más estricto y cooperación en el manejo de estos casos, incluyendo el requisito editorial de subir los documentos de aprobación ética, guías del Comité de Ética en publicación (COPE o *Committee on Publication Ethics*) para abordar tales inquietudes éticas, y políticas editoriales y plazos transparentes para responder a tales inquietudes. Todos los materiales complementarios están disponibles.

Evaluación de los riesgos, beneficios y resultados en los pacientes por contribuir al desarrollo de fármacos: Una década de ensayos clínicos con ramucirumab

(*Assessing Patient Risk, Benefit, and Outcomes in Drug Development: A Decade of Ramucirumab Clinical Trials.*)

Khan A, Khan H, Hughes G et al

Poster session presented at 7th Annual Joint Research Meeting, Tulsa, Oklahoma, United States. 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: supervivencia global en estudios de cáncer, cargas para los pacientes por participar en ensayos clínicos, riesgos para los pacientes de participar en ensayos clínicos, beneficios para los pacientes que participan en ensayos clínicos, ensayos clínicos oncológicos

Resumen

Objetivo. Este estudio tiene como objetivo evaluar los ensayos clínicos publicados de ramucirumab, para valorar el perfil de riesgo/beneficio y la carga a lo largo del tiempo para los pacientes.

Antecedentes. La carga que supone para los pacientes el desarrollo de fármacos oncológicos, junto con el aumento en las tasas de fracaso de los ensayos clínicos, acentúa la necesidad de reformar el desarrollo de fármacos. Identificar y abordar los patrones de carga excesiva puede orientar las políticas, garantizar protecciones basadas en la evidencia para los participantes en los ensayos y mejorar la toma de decisiones médicas.

Métodos. El 25 de mayo de 2023 se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos que utilizaran ramucirumab

como monoterapia, o en combinación con otras intervenciones para el tratamiento del cáncer, en Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL y ClinicalTrials.gov. Los autores analizaron los títulos y los resúmenes para su posible inclusión, por duplicado y con enmascaramiento. Después del cribado, se extrajeron los datos de forma enmascarada y por duplicado. Los ensayos se clasificaron como positivos —cuando cumplían su criterio de valoración primario y de seguridad—, negativos o indeterminados.

Resultados. El ramucirumab se aprobó inicialmente para el cáncer gástrico, pero desde entonces se ha probado en 20 tipos de cáncer fuera de las indicaciones aprobadas por la FDA. En nuestro análisis de los ensayos clínicos con ramucirumab, participaron 10.936 pacientes y se notificaron 10.303 eventos adversos. El aumento de la supervivencia general y de la supervivencia libre de progresión de los pacientes fue de 1,5 y 1,2 meses, respectivamente. Los resultados para las indicaciones aprobadas por la FDA han sido más positivos que los de las indicaciones no aprobadas.

Conclusión. Descubrimos que las indicaciones que la FDA aprobó para el ramucirumab tuvieron mejores resultados de eficacia que las indicaciones no aprobadas. Sin embargo, se observó un número preocupante de eventos adversos en todos los ensayos evaluados. Los participantes en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con ramucirumab se beneficiaron de

escasos avances en la supervivencia global al compararlos con el grupo control. Los médicos deben sopesar cuidadosamente los riesgos asociados al tratamiento con ramucirumab, dada su carga de toxicidad y los escasos beneficios en términos de supervivencia.

Ensayos clínicos en niños: muchos resultados no se notifican

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 195

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: sesgo de publicación de ensayos clínicos, ensayos clínicos que no se publican, ensayos clínicos que se terminan antes de tiempo, ensayos clínicos en pediatría, publicación de ensayos clínicos en pediatría

- Muchos ensayos clínicos se finalizan antes de tiempo. Para la mitad de los que se completan, no se notifican ni publican los resultados.

En muchas evaluaciones de medicamentos, los ensayos clínicos se finalizan antes de tiempo sin una justificación apropiada o sus resultados nunca se publican. ¿Se observan estas fallas también en los estudios intervencionales en niños? Un grupo de investigadores de EE UU ha cuantificado la magnitud del problema [1].

Su estudio incluyó 13.259 ensayos clínicos —inscritos en el registro público de ensayos clínicos de EE UU (Clinical Trials.gov) entre 2007 y 2020— en los que los participantes eran menores de 18 años. La mitad de los ensayos clínicos se había ejecutado para evaluar un medicamento, un producto biológico o un suplemento dietético [1].

Aproximadamente un tercio de estos ensayos clínicos se había completado antes de 2017. Tres años después de su finalización, solo se habían informado en el registro los resultados de una cuarta parte de los ensayos clínicos, y se habían divulgado en una publicación científica los resultados detallados de solo un tercio. En total, solo se habían publicado o informado en el registro los resultados de la mitad de los ensayos clínicos finalizados [1].

Uno de cada diez de los ensayos clínicos incluidos en el estudio se había finalizado antes de tiempo. La justificación más habitual fue la dificultad para reclutar participantes. Los autores también señalaron que, en el caso de los niños, se aplican requisitos éticos

más estrictos (para obtener el consentimiento, por ejemplo), y que los padres pueden ser muy reacios [1].

Las organizaciones que financiaron los ensayos clínicos (gobiernos, universidades, empresas farmacéuticas, entre otros) citaron otras razones por las que no se completa un ensayo clínico. Por ejemplo, para una de cada cinco finalizaciones anticipadas, las universidades culpaban a la falta de personal o de financiamiento, o a que el investigador hubiera abandonado la institución. Las empresas farmacéuticas eran más propensas que otros financiadores a señalar que ellas habían tomado la decisión de finalizar un estudio, sin dar más justificaciones. Una explicación posible es que los resultados no se ajustaran a los intereses comerciales de la empresa [1].

Se observó una mejoría modesta entre los períodos de 2007-2012 y de 2012-2017: se interrumpieron menos estudios anticipadamente, y hubo un aumento en la proporción de estudios que notificaron o publicaron sus resultados [1].

Los incentivos vigentes en EE UU parecen no ser suficientemente eficaces para animar a las farmacéuticas a invertir en ensayos clínicos en niños y para divulgar los datos detallados de estos estudios y contribuir a que se puedan tomar mejores decisiones al ofrecer servicios de atención médica [1]. En la UE, la situación es parecida [2]. Con la revisión de la legislación farmacéutica europea —iniciada por la Comisión Europea a finales de abril de 2023—, habrá una oportunidad de mejorar.

Referencias

1. Brewster R et al. “Early discontinuation, results reporting, and publication of pediatric clinical trials” *Pediatrics* 2022; 149 (4): 11 pages + supplemental information: 10 pages.
2. “European legislation on orphan drugs and pediatric drugs” *Prescrire Int* 2022; 31(239): 193.

Pocos ensayos clínicos aleatorizados para la prevención del parto prematuro cumplen con los criterios de utilidad predefinidos. (*Few randomized trials in preterm birth prevention meet predefined usefulness criteria.*)

van 't Hooft J, van Dijk CE, Axfors C, Alfircovic Z, Oudijk MA, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ioannidis JPA.

J Clin Epidemiol 2023, 30;162:107-117. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.08.016.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435623002238> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: ensayos clínicos no éticos, selección inapropiada de criterios de valoración, transparencia en el resultado de los ensayos clínicos, utilidad de los ensayos clínicos, ensayos clínicos inútiles, prevención del parto prematuro

Puntos destacados

- Una décima parte de los ensayos clínicos sobre parto prematuro cumple con al menos la mitad de los criterios de utilidad evaluados.

- Los ensayos recientes (publicados a partir de 2010) utilizan más criterios de valoración compuestos o indirectos (menos informativos).
- El uso de criterios de valoración informativos, centrarse en el paciente, el pragmatismo y la transparencia deben ser objetivos clave para planificar futuras investigaciones.

Resumen

Objetivos. Se operacionalizó una herramienta de utilidad para investigación, identificada por medio de búsquedas bibliográficas y el consenso, y se analizó si los ensayos clínicos aleatorizados controlados que abordaban la prevención del parto prematuro cumplían los criterios de utilidad predefinidos.

Diseño y contexto del estudio. La herramienta de utilidad incluía ocho criterios que combinaban 13 ítems. Múltiples analistas evaluaron el cumplimiento de cada ítem en los ensayos clínicos aleatorizados controlados (acuerdo entre revisores del 95-98%). Se calcularon las proporciones de cumplimiento con un intervalo de confianza (IC) del 95% y se evaluó el cambio a lo largo del tiempo utilizando ≥ 2010 como punto de corte.

Resultados. Entre los 347 ensayos clínicos aleatorizados controlados que se seleccionaron y publicaron en 56 revisiones Cochrane sobre el parto prematuro, solo 36 (10%; IC del 95%: 7-14%) alcanzaron más de la mitad de los criterios de utilidad. En comparación con los ensayos realizados antes de 2010, los ensayos recientes utilizaron criterios de valoración compuestos o indirectos (menos informativos) con mayor frecuencia (13% frente a 25%, riesgo relativo 1,91; IC del 95% = 1,21-3,00). Solo 16 ensayos reflejaron una práctica real (pragmatismo) en el diseño (5%, IC del 95% = 3-7%), sin mejoras a lo largo del tiempo. Ningún ensayo informó sobre la participación de las madres para reflejar las prioridades de investigación de los pacientes y la selección de criterios de valoración. Los ensayos recientes fueron más transparentes.

Conclusión. Pocos ensayos clínicos aleatorizados controlados sobre prevención de partos prematuros alcanzaron más de la mitad de los criterios de utilidad, pero la mayoría de los criterios de utilidad han mejorado desde 2010. El uso de criterios de valoración informativos, centrarse en el paciente, el pragmatismo y la transparencia deben ser objetivos clave para planificar futuras investigaciones.

Invima suspendió en Cali a establecimiento que hacía estudios clínicos en humanos sin autorización

Redacción

Semana, 6 de agosto de 2023

<https://www.semana.com/nacion/cali/articulo/invima-suspendio-en-cali-a-establecimiento-que-hacia-estudios-clinicos-en-humanos-sin-autorizacion/202322/>

Luego de varias denuncias, la entidad comprobó que se incumplía la norma sanitaria.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) indicó que el pasado 1 de agosto adelantó acciones de Inspección, Vigilancia y Control (IVC) al Centro Internacional de Vacunas y/o *Malaria Vaccine and Development Center* (MVDC), hallando que las actividades asociadas a estudios clínicos que involucran seres humanos no se encuentran aprobadas por la entidad reguladora.

“Conforme con las competencias del Invima y según la normatividad vigente, tras las labores de IVC se procedió a aplicar una medida de seguridad sanitaria consistente en la ‘Suspensión total de actividades relacionadas con la investigación clínica en seres humanos’”, indicó el Invima.

Asimismo, la entidad reguladora detalló que el establecimiento no cuenta con certificación en Buenas Prácticas Clínicas emitida por el Invima. [Por lo tanto, no está autorizado para realizar investigación clínica en seres humanos en ensayos de fase I a IV que involucren medicamentos y/o dispositivos médicos.](#)

“En la inspección se hallaron documentos de estudios clínicos que no han sido evaluados ni aprobados por este instituto previo a su inicio y, en consecuencia, no se cumple con los requisitos legales y técnicos establecidos por la normatividad sanitaria; así como documentos de estudios clínicos que no han sido evaluados ni aprobados por Comités de Ética en Investigación certificados en Buenas Prácticas Clínicas por este instituto”.

Se encontraron estudios que no cuentan con la manifestación expresa de participación voluntaria por parte de los sujetos investigados y que puedan verificarse mediante la firma de consentimientos informados.

“En algunos estudios, el/la investigador/a principal no es médico/a. De igual forma, algunos subinvestigadores no cuentan con registro médico en el Registro Único de Talento Humano en Salud. [Además, se encontró que los investigadores, al momento de iniciar los estudios de investigación, no contaban con capacitaciones vigentes en Buenas Prácticas Clínicas, ni compromiso firmado de autorregulación ética de la investigación médica de Helsinki](#)”.

Dentro de los hallazgos, según informó el Invima, es la existencia de información de publicaciones en revistas indexadas con resultados de estudios realizados en seres humanos que no fueron aprobados por el Invima, y en los que, además, se evidencia el nombre de un comité de ética del que no se encontró soporte de su participación en la evaluación y aprobación de dichos estudios.

A los participantes de los estudios se les ofrecía un pago de 250.000 pesos por su participación en los estudios, actividad que va en contra de los postulados señalados en la Resolución 8430 de 1993 en la que se indica que la participación de los sujetos debe ser (...) “de libre elección y sin coacción alguna” (...)

“Se evidenció en el diseño de estos estudios la existencia de posibles conflictos y prácticas que van en contra de los reglamentos éticos nacionales e internacionales, teniendo en cuenta que se exponen de manera premeditada a participantes

sanos a una patología en estudio, con el fin de medir posteriormente la inmunogenicidad de la vacuna, sin tener en cuenta el control de los riesgos y los procedimientos establecidos en las Buenas Prácticas Clínicas para este tipo de intervenciones”.

Se podría confirmar que para estos estudios no hubo una adecuada transferencia de información a los comités de ética respectivos, que permitiera el adecuado seguimiento de seguridad y aspectos éticos que son competencia de estos entes rectores de la investigación.

“Durante la diligencia no fue posible la inspección del 100% de la documentación solicitada por este instituto, debido a que los funcionarios del centro que la atendieron argumentaron que se encontraban bajo la custodia del investigador principal, quien no estaba disponible para atender la visita”, aseguró el Invima.

Agregó: “en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 578 de la Ley 09 de 1979, se difunde este comunicado con el fin de alertar a la comunidad [sobre los riesgos para la salud que](#)

[representan la participación en estudios clínicos que no se encuentren aprobados y vigilados por el Invima”, precisó la entidad.](#)

Vale la pena señalar que el Instituto seguirá adelante con las investigaciones pertinentes según sus competencias y hará el traslado respectivo a los entes investigativos y/o de control a que haya lugar.

“Nuestra entidad reitera su compromiso con la salud pública y la seguridad de las personas que participan en estudios clínicos en el país, garantizando el desarrollo de investigaciones bajo principios éticos en los que debe prevalecer el respeto a la dignidad humana y la protección de los derechos y bienestar de los participantes”, concluyó el Invima.

Nota de Salud y Fármacos: puede leer el informe del INVIMA en este enlace <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/08/2023-08-05-invima-suspended-mvdc.pdf> (en español)

El organismo de vigilancia de EE UU detiene los estudios en un centro psiquiátrico de Nueva York, tras el suicidio de un participante (*U.S. watchdog halts studies at N.Y. Psychiatric Center after a subject's suicide*)

Ellen Barry

New York Times, 10 de agosto de 2023

<https://www.nytimes.com/2023/08/10/health/columbia-drug-trials-suicide.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: **agencia reguladora suspende investigación clínica, fraude en la investigación, suicidio de sujeto de investigación, seguridad de los participantes en ensayos clínicos, ensayos clínicos psiquiátricos, eventos adversos en ensayos clínicos psiquiátricos**

Los reguladores federales han suspendido la investigación en seres humanos en el Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York, afiliado a Columbia —uno de los centros de investigación más antiguos del país—, mientras investigan los protocolos de seguridad en todo el instituto tras el suicidio de un participante en la investigación.

Kate Migliaccio-Grabill, una portavoz del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU, confirmó el miércoles que la Oficina para la Protección de los Seres Humanos en los Estudios de Investigación (*Office for Human Research Protections*) de la agencia estaba investigando al instituto psiquiátrico y había limitado su capacidad para llevar a cabo investigaciones con seres humanos respaldadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos”.

El 12 de junio, unas dos semanas antes de la orden federal, el instituto había "pausado voluntariamente todos los estudios en curso que incluyeran interacciones con sujetos humanos", declaró Carla Cantor, directora de comunicaciones del instituto. La decisión afectó a 417 estudios, de los cuales 198 cuentan con participantes. De ellos, 124 reciben financiación federal.

Es raro que la oficina reguladora de EE UU suspenda una investigación, y esto sugiere que a los investigadores les preocupa que se hayan producido posibles violaciones de los protocolos de seguridad de manera más generalizada dentro del instituto. Según su sitio web, en el Instituto se están llevando a

cabo casi 500 estudios [1] cuyos presupuestos combinados suman US\$86 millones.

La investigación se realizó tras la muerte por suicidio de una persona inscrita en un estudio dirigido por el Dr. Bret R. Rutherford, profesor asociado de psiquiatría en la Universidad de Columbia, que estaba probando un medicamento para la enfermedad de Parkinson —la levodopa—, como tratamiento para la depresión y la movilidad reducida en personas de la tercera edad.

El Dr. Rutherford renunció a su puesto en el instituto el 1 de junio y ya no es miembro del departamento de psiquiatría de Columbia, dijo la Sra. Cantor. El Dr. Rutherford no respondió a las peticiones de comentarios que se le dejaron en su casa y en su oficina.

Cuando se le preguntó por el suicidio reportado, la Sra. Cantor no quiso confirmar que la muerte se hubiera producido durante un ensayo clínico, diciendo que el instituto no podía proporcionar ninguna información sobre los participantes en el estudio debido a las leyes de privacidad en los temas de salud.

La "máxima prioridad del instituto es la salud y la seguridad de las personas que participan en nuestros prestigiosos programas de investigación", declaró Cantor en un comunicado.

Dijo que el instituto "colaboró con los organismos federales para que realizaran su inspección y, posteriormente, ha reestructurado y reforzado sus programas de adherencia a las normas y supervisión de la investigación en toda la institución".

El instituto, gestionado por la Oficina de Salud Mental del estado de Nueva York, está buscando la aprobación federal para un nuevo plan de seguridad en la investigación, de modo que los estudios con financiación federal puedan reanudarse. También está llevando a cabo una revisión de la seguridad de los estudios de investigación con seres humanos (no financiados por el gobierno federal), que se espera que finalice el mes que viene.

La Sra. Cantor explicó que tras la auditoría inicial del laboratorio Rutherford, los Institutos Nacionales de Salud solicitaron una auditoría externa de todas las investigaciones financiadas por el gobierno federal.

Amanda Fine, una portavoz de los Institutos Nacionales de Salud, dijo que la agencia estaba trabajando estrechamente con la Oficina para la Protección de los Seres Humanos en los Estudios de Investigación, la cual está investigando el asunto. Los Institutos Nacionales de Salud no pueden hablar de los asuntos que están bajo revisión, dijo.

El suicidio del sujeto se publicó [2] anteriormente en Spectrum, un sitio de noticias dedicado a la investigación del autismo. Pero la decisión de la agencia estadounidense, de ordenar que se suspendieran de forma generalizada otros estudios, no se había dado a conocer hasta ahora.

El ensayo sobre levodopa para la depresión tardía, que comenzó en 2018 y recibió US\$736.579 de financiación del Instituto Nacional de Salud Mental, tenía como objetivo reclutar a 90 adultos [3] mayores de 60 años que sufrieran depresión de leve a moderada y lentitud al caminar.

Al final, el equipo solo consiguió 51 participantes, de los cuales 20 se retiraron o no cumplieron los requisitos, según los registros proporcionados a las agencias federales de supervisión. Los 31 restantes fueron asignados a uno de los dos grupos, uno de levodopa y otro de placebo.

En el sitio web clinicaltrials.gov [4], bajo el encabezado "efectos adversos graves", los investigadores indicaron que la persona que murió por suicidio [5] había sido asignada al grupo placebo del estudio.

El Dr. Rutherford y sus coautores publicaron varios artículos basados en el ensayo, en los que se informaba que la levodopa, que aumenta las concentraciones de dopamina, producía mejoras en la movilidad, el razonamiento y los síntomas depresivos en la población del estudio.

Los prometedores resultados se señalaron [6] en la revista *NEJM (New England Journal of Medicine) Journal Watch*, que afirmó que los médicos "podían considerar el uso de levodopa" en pacientes cuya cognición o movilidad no respondían a los tratamientos estándar para la depresión.

No está claro cuándo ocurrió el suicidio, pero los registros muestran que el estudio fue suspendido temporalmente [7] por el Instituto Nacional de Salud Mental en enero de 2022 y finalizado [8] en mayo de 2023. Este año, tres revistas científicas retiraron los artículos [9] porque se identificaron errores metodológicos en los estudios del laboratorio del Dr. Rutherford.

Uno de ellos señaló un fallo específico [10]: ocho sujetos habían dejado de tomar antidepresivos hacía poco, en lugar de esperar 28 días para "que desapareciera el medicamento de su sistema – wash-out", como exigía el protocolo del estudio. Los pacientes estuvieron sin tomar el medicamento una media de 10 días; un sujeto había pasado solo un día sin tomar el medicamento.

El Dr. Rutherford, miembro de la facultad de Columbia desde 2010, era un investigador prolífico que había recibido 32 becas [11] por un total de más de US\$15,5 millones del Instituto Nacional de Salud Mental desde el 2010.

Los sujetos del estudio recibieron US\$15 en efectivo por las visitas semanales y US\$400 adicionales por someterse a resonancias magnéticas y tomografías por emisión de positrones.

Emily Roberts, antigua asistente de investigación en el laboratorio del Dr. Rutherford y coautora de uno de sus artículos, confesó a Spectrum que el reclutamiento para el estudio había sido difícil y que algunos criterios se habían debilitado para aumentar el número de participantes.

Roberts, quien dirigió el ensayo clínico durante su primer año, afirmó que la experiencia la desilusionó y contribuyó a su decisión de abandonar el campo. "Me decepcionó el rigor de la investigación que se implementaba ahí", afirmó. Roberts confirmó sus comentarios a Spectrum, pero no quiso hacer más comentarios públicos al respecto.

Algunos estudios sobre fármacos psiquiátricos exigen que los participantes se "eliminen los medicamentos que podrían estar en su sistema -wash-out", es decir, que suspendan los medicamentos que están tomando y dejen que su organismo los elimine para que los científicos puedan comprobar la eficacia de uno nuevo.

Según Jeffrey Kahn, director del Instituto Berman de Bioética de la Universidad Johns Hopkins, esta práctica es específica de la investigación psiquiátrica y crea tensiones sobre qué es lo mejor para los pacientes.

"No hay ninguna otra categoría de ensayo farmacológico en el que se pida a las personas que suspendan el medicamento que están tomando", dijo. "Es una violación de una norma de atención médica. No puedes decirle a alguien: 'Deja de tomar tu quimioterapia para que podamos compararla con una nueva quimioterapia'".

Es raro que las agencias reguladoras detengan una investigación en toda una institución.

En 2015, la Universidad de Minnesota suspendió la inscripción en ensayos de fármacos psiquiátricos después de un informe crítico [12] de los auditores estatales sobre el suicidio de un paciente, ocurrido en 2004, que fue ingresado en una institución estatal cuando se inscribió en un ensayo clínico, patrocinado por la industria, sobre el antipsicótico Seroquel.

En 2001, la Oficina para la Protección de los Seres Humanos en los Estudios de Investigación ordenó a la Universidad Johns Hopkins [13] que suspendiera casi toda su investigación médica en seres humanos financiada por el gobierno federal, a raíz de la

muerte de un voluntario que había inhalado un medicamento no autorizado contra el asma.

En el 2000, la agencia federal suspendió temporalmente todas las investigaciones médicas [14] con seres humanos en la Universidad de Oklahoma, después de que una investigación demostrara que los pacientes habían recibido inyecciones de una vacuna elaborada por personal de laboratorio no cualificado.

Referencias

1. Research | New York State Psychiatric Institute. (n.d.). <https://nyspi.org/index.php/nyspi/research>
2. Exclusive: Shake-up at top psychiatric institute following suicide in clinical trial. The Transmitter. November 8, 2023. <https://www.thetransmitter.org/ethics/exclusive-shake-up-at-top-psychiatric-institute-following-suicide-in-clinical-trial/>
3. New York State Psychiatric Institute. (2018, November 28). L-DOPA vs. Placebo for Depression and Psychomotor Slowing in Older Adults. ClinicalTrials.gov. https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/30/NCT03761030/Prot_000.pdf
4. CTG labs - NCBI. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/>
5. L-DOPA vs. Placebo for Depression and Psychomotor Slowing in Older Adults - Study Results - ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761030>
6. NEJM Journal Watch: In Late-Life Depression, Levodopa Improves Psychomotor Speed. May 3, 2019. <https://www.jwatch.org/na48997/2019/05/03/late-life-depression-levodopa-improves-psychomotor-speed>
7. History of changes for study: NCT03761030. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03761030?A=1&B=12&C=merged#StudyPageTop>
8. L-DOPA vs. Placebo for Depression and Psychomotor Slowing in Older Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. December 3, 2018. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761030>
9. Flawed protocol for levodopa clinical trial brings retractions. The Transmitter. November 13, 2023. <https://www.thetransmitter.org/retraction/flawed-protocol-for-levodopa-clinical-trial-brings-retractions/>
10. Retraction notice to: "Effects of L-DOPA Monotherapy on Psychomotor Speed and [11C]Raclopride Binding in High-Risk Older Adults With Depression." (2023, February 15). Biological Psychiatry Journal. [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(22\)01812-1/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(22)01812-1/fulltext)
11. NIH. RePORT) RePORTER. (n.d.). <https://reporter.nih.gov/search/NIpFGIHdck26G46h4RIH-Q/projects>
12. Office of the Legislative Auditor. (2015, March 19). A Clinical Drug Study at the University of Minnesota Department of Psychiatry: The Dan Markingson Case. documentcloud.org. <https://www.documentcloud.org/documents/1690025-markingson.html>
13. Kolata, G. Johns Hopkins Death Brings Halt To U.S.-Financed Human Studies. The New York Times. July 20, 2001. <https://www.nytimes.com/2001/07/20/us/johns-hopkins-death-brings-halt-to-us-financed-human-studies.html?smid=nytcore-ios-share&referringSource=articleShare>
14. Hilts, P. J. Safety Concerns Halt Oklahoma Research. The New York Times. July 11, 2000. <https://www.nytimes.com/2000/07/11/health/safety-concerns-halt-oklahoma-research.html>

Reequilibrar los intereses comerciales y públicos al priorizar los aspectos biomédicos, sociales y medioambientales de la salud mediante la definición y gestión de conflictos de intereses (*Rebalancing commercial and public interests in prioritizing biomedical, social and environmental aspects of health through defining and managing conflicts of interest*)

Barbara K. Redman

Front. Med. Sec. Regulatory Science, 22 de septiembre de 2023; 10
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1247258> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: sector público al servicio de los intereses comerciales, subsidios público-privados, intereses comerciales dominan agendas de investigación en salud, conflictos de intereses estructurales, beneficios de la inversión pública en investigación

Resumen. La investigación biomédica tiene el propósito de beneficiar a los seres humanos y su salud. Para ello, las normas científicas incluyen analizar y criticar el trabajo de otros y priorizar las cuestiones que deben estudiarse. Sin embargo, en los ámbitos de la investigación en salud en los que actúa la industria, ésta a menudo ha utilizado estrategias perfeccionadas para eludir las normas científicas y dominar la agenda de investigación, en gran medida mediante su apoyo financiero y la falta de transparencia de sus prácticas de investigación.

Ahora se ha demostrado que estas tácticas apoyan de manera uniforme a los productos de la industria. Para conseguirlo, las entidades comerciales cuentan con la ayuda de políticas públicas que han incorporado en gran medida los intereses y programas

comerciales a la financiación y la infraestructura de la investigación federal. Por lo tanto, para entender el panorama resultante y su efecto sobre la prioridad en las agendas de investigación en salud, las definiciones tradicionales de conflictos de intereses individuales y los conflictos de intereses institucionales, menos desarrollados, deben complementarse con un nuevo constructo de conflictos de intereses estructurales, que operan en gran medida como monopolios intelectuales, a favor de la industria.

Estos acuerdos a menudo se traducen en recursos financieros y de reputación que garantizan el dominio de las prioridades comerciales en los programas de investigación, desplazando cualquier otro interés e ignorando los retornos razonables para el público por la inversión de sus impuestos. No se presta una atención sostenida a los mecanismos que permiten escuchar los intereses del público, plantear problemas normativos y luego equilibrarlos con los intereses comerciales, los cuales se

comunican de forma transparente. Al centrarse en la investigación que respalda la aprobación de productos comerciales, se ignoran los factores sociales y medioambientales que afectan a la salud. El sesgo comercial puede invalidar las

protecciones regulatorias de la investigación al ofuscar las relaciones riesgo-beneficio válidas que consideran los comités de ética de la investigación.

Comités de Ética en Investigación

Situación Actual de los Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos en Latinoamérica.

Santos Castro C B, Bravo Pesántez CE

Tesla Revista Científica, 2023; 3(1), e193

<https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/194/269> (de libre acceso)

Resumen

Introducción: Los avances científicos y el deseo de crear tecnologías incluyen riesgos que han conllevado a que el ser humano sea visto como objeto de estudio. Ante esta situación, con la finalidad de proteger sus derechos fundamentales se han desarrollado normas jurídicas, éticas y comités para limitar y controlar estos abusos. Específicamente, los comités de ética para la investigación con seres humanos (CEISH) desempeñan un rol fundamental en la evaluación tanto metodológica como ética de los proyectos de investigación, ya que garantizan la objetividad e imparcialidad en estos procesos.

Objetivo: Describirla situación actual de los CEISH en Latinoamérica.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa. Los criterios de inclusión fueron, artículos científicos publicados durante el periodo 2017-2022, en idiomas español e inglés. Se

utilizó términos de búsqueda Medical Subjects Headings y Descriptores de Ciencias de la Salud, además de los operadores booleanos AND y OR. En base de datos: Lilacs, Google Académico, Medline.

Resultados: A nivel latinoamericano en la conformación de los CEISH no se aplican las normas, principios y fundamentos internacionales, se cuenta con reglamento con diferentes criterios en cada país. En la evaluación de los protocolos de investigación se encontraron diferencias en su manejo. Entre los limitantes para su desarrollo están, la falta de personal administrativo, infraestructura, sobrecarga de trabajo, recursos económicos limitados, inexistencia de herramientas informáticas.

Conclusiones: El fortalecimiento de los CEISH es un reto por cumplir a fin de garantizar la protección de la dignidad y del bienestar de los sujetos participantes en investigaciones de calidad.

Cómo se puede explicar el fracaso en el desarrollo de los medicamentos oncológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: problemas en la investigación con oncológicos, acceso a datos preclínicos, exceso de proyectos de investigación inútiles, ensayos clínicos fútiles, competencia por el mercado, CEI, nuevas funciones del CEI

Tito Fojo publicó una crítica [1] al artículo de Jentsch et al [2] que resumimos a continuación. Jentsch et al [2] describen un estudio transversal que pretendía aclarar las razones del fracaso y los gastos clínicos asociados al desarrollo fallido de 16 inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) que se evaluaron en 183 ensayos clínicos. En estos ensayos se administró IGF-1R a más de 12.000 pacientes con diagnóstico de cáncer, a un coste estimado superior a los US\$1.600 millones. Este artículo refleja los problemas en el desarrollo de terapias contra el cáncer, y aunque su forma de estimar los costos es criticable, en este contexto una diferencia de unos pocos cientos de millones de dólares es, lamentablemente, irrelevante. Según Fojo lo importante es conocer las causas del problema, tratar de evitar que vuelva a suceder y documentar sus consecuencias éticas.

El problema no es nuevo, dice Fojo, pero se ha acentuado desde que las grandes empresas farmacéuticas cedieron el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos a empresas biotecnológicas más pequeñas. El origen del fracaso suele estar

en los experimentos que no son reproducibles, pero generan mucho interés. Esto hace que varias empresas de biotecnología, personas con acceso a los mismos datos y con experiencias superpuestas lleguen a conclusiones similares y comiencen a desarrollar terapias para ese objetivo. Las terapias novedosas y de más rápido desarrollo llegan primero a los pacientes, y en los primeros estudios no aportan resultados muy buenos, pero la esperanza es eterna y el énfasis se desplaza hacia criterios de valoración débiles, especialmente desde el punto de vista del beneficio clínico. Las grandes empresas farmacéuticas, ansiosas por ser las primeras en comercializar, toman algunas de las nuevas terapias y las desarrollan agresivamente. Pronto surgen informes de que las terapias no funcionan como se esperaba, lo que debería interrumpir su desarrollo, pero ya se han invertido cientos de millones de dólares en el desarrollo de una docena o más de productos "yo también", y con el éxito a sólo unos cientos de millones de dólares de distancia, detenerse no es una opción.

Cada compañía biotecnológica o farmacéutica piensa que el siguiente agente es mejor que el de la competencia, pero todas aprovecharon datos y experiencias similares y, salvo raras excepciones, ninguna tendrá éxito. Los fracasos se acumulan rápidamente y, a medida que los recién llegados recurren a otros cánceres con diferentes perfiles histológicos, los fracasos se

acumulan aún más rápidamente. Tras años de desarrollo, con miles de millones de dólares gastados en vano, la realidad comienza a imponerse y el desarrollo se ralentiza, como en el caso de los inhibidores mitóticos. La mayoría de los actores involucrados abandonan su empresa para irse a otra, y no aprenden ninguna lección. Luego, se repite lo mismo con el siguiente objetivo prometedor.

Según Fojo [1], en el fallido desarrollo de inhibidores del IGF-1R, se ignoraron las señales de advertencia observadas en el contexto de los medicamentos aprobados, incluyendo la solidez de los datos que los respaldan. Si bien los datos preclínicos de calidad son muy valiosos, desafortunadamente, abundan los datos malos o muy sesgados. También se suelen ignorar los precursores, especialmente de los competidores, que han fracasado. Dado que para prácticamente todos los objetivos para los que se han descubierto medicamentos exitosos, se han desarrollado y aprobado no uno, sino varios tratamientos (p. ej., inhibidores de CDK4/6, inhibidores de puntos de control, inhibidores de PARP, inhibidores de la tirosina quinasa [TKI] EGFR, inhibidores de NTRK y muchos otros), todos ellos realizados por personas capacitadas y con acceso a los mismos datos, la probabilidad de que se encuentre una terapia activa después de que la primera docena de terapias han fracasado es muy baja. Además, salvo en raras excepciones, la mayoría de las terapias son efectivas para una indicación primaria, en donde han tenido éxito, y alguna indicación adicional o algunas indicaciones adicionales donde su actividad es menos sólida. Es poco probable tener éxito buscando otros cánceres con perfiles histológicos diferentes y con menos datos de apoyo, y hacerlo suele ser un signo de desesperación.

Para mejorar la situación, hay que exigir mejores datos preclínicos, reconocer que ningún fármaco funciona en todos los tumores y evitar iniciar ensayos sin o con biomarcadores deficientes. Además, lanzar grandes ensayos de fase 2 o 3 sin aprovechar las estrategias emergentes para guiar mejor las llamadas decisiones de “ir o no” es cada vez más incomprensible.

México. Conflictividad ética en protocolos farmacológicos

Nelson Eduardo Álvarez Licon, María de la Luz Sevilla González

Contactos, Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería, 2023;130 Julio - Septiembre (2023)

<https://contactos.izt.uam.mx/index.php/contactos/issue/view/21>

Los comités de ética en investigación regulan las investigaciones en salud donde participan personas como sujetos de investigación. En México la Ley General de Salud la regulación se instrumenta mediante reglamentos, siendo específico para la investigación en salud, sin que dejen de aplicar otros reglamentos, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983), indicando en su Art. 13 los siguientes referentes: el respeto a la dignidad, la protección a sus derechos y su bienestar. Estas consideraciones han de ser evaluadas desde una relación riesgo-beneficio, con especial atención a las personas vulnerables, considerando a las personas enfermas como una condición de vulnerabilidad.

La secuencia de estudios farmacológicos se inicia en la administración del fármaco en modelos animales, continuando

Desafortunadamente, fracasar en el desarrollo de medicamentos nuevos es frecuente, y los gastos incurridos pueden alcanzar entre US\$50.000 y US\$60.000 millones al año. Cuando se analizan fracasos empresariales de esta magnitud, es fácil encontrar problemas abordables entre las señales de advertencia que se ignoraron. Una de esas cuestiones abordables requerirá la ayuda de los comités de ética en investigación (CEI), que se supone que son los guardianes de los pacientes. Muchos de los ensayos incluidos en el estudio de Jentzsch et al [2] se aprobaron después de que un número creciente de pacientes se inscribieran en ensayos similares sin obtener ningún beneficio. Es hora de que los CEI consideren los repetidos fracasos de una clase terapéutica y tengan en cuenta esa información durante el proceso de aprobación, para impedir que se administre otro tratamiento “yo también” a docenas o cientos de pacientes que confían su bienestar a los CEI. Los CEI deben evitar operar en el vacío y aprobar estudios de terapias que fracasaron múltiples veces sin restricciones de inscripción.

También hay que abordar a las empresas farmacéuticas que hacen investigación encaminada al fracaso ignorando innumerables señales de advertencia, y luego atribuyen sus gastos al costo de hacer negocios y lo solucionan aumentando los precios. La sociedad necesita y se beneficia, a menudo en gran medida, de las grandes compañías farmacéuticas y puede aceptar pagar razonablemente por el éxito, pero no por los fracasos que claramente se debieron a malas decisiones y malos juicios. La sociedad debe dejar claro a las grandes empresas farmacéuticas que esos costes deben correr a cargo de ellas, no de nosotros.

Fuente Original

1. Tito Fojo. Journeys to Failure that Litter the Path to Developing New Cancer Therapeutics JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324949. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24949 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2807715>
2. Jentzsch V, Osipenko L, Scannell JW, Hickman JA. Costs and causes of oncology drug attrition with the example of insulin-like growth factor-1 receptor inhibitors. JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324977. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24977

con su aplicación por primera vez en seres humanos, hasta la obtención de datos referentes a eficacia y seguridad terapéutica; se realiza siguiendo la secuencia de Fases de la I a la IV. En todas las fases se evalúa la seguridad mediante el registro, reporte y atención de los efectos adversos. En México en el contexto del derecho a la salud las Fases I y II se debe de realizar con sujetos hospitalizados [los de fase 1 son sujetos sanos que se hospitalizan para la prueba, comentario de Salud y Fármacos], lo que implica una supervisión de 24 h al día. Sin embargo, y a pesar de lo establecido en la legislación, en los protocolos farmacológicos que se presentan ante los Comités de Ética en Investigación encontramos faltas éticas, lo que hace indispensable la evaluación que se realiza en estos comités.

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Cómo registrar la transparencia: la creación de la plataforma del registro internacional de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (2004-2006). (*Registering transparency: the making of the international clinical trial registry platform by the world health organization [2004–2006]*)

Fernández-González, L.

Global Health 2023;19(71). <https://doi.org/10.1186/s12992-023-00970-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: ICTRP, transparencia de los ensayos clínicos, integridad de la ciencia, historia de los registros de ensayos clínicos, explotación de seres humanos, sesgo de publicación, fraude en medicina, ICMJE, escándalo Paxil, regular a las empresas farmacéuticas

Resumen

Antecedentes. Este artículo analiza los acontecimientos y las condiciones que condujeron a la creación de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP o *International Clinical Trials Registry Platform*) en 2006 por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el modo en que dicha organización abordó la cuestión de la transparencia en la investigación farmacéutica mundial. Analizando textos históricos, se rastrearon los debates científicos que abogaron por el establecimiento de registros oficiales de ensayos clínicos en revistas médicas, así como la secuencia de acciones tras el escándalo del antidepresivo Paxil de la empresa farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) en 2004, identificando los principales argumentos éticos y científicos que llevaron a la implicación de la OMS como actor clave en el registro de ensayos clínicos, en el contexto del modelo de negocios de las grandes empresas farmacéuticas.

Resultados: Utilizando las preguntas "¿Por qué registrar?" y "¿Por qué tener un registro?" como guía, se analizan las cuestiones del sesgo de publicación y la información selectiva por parte de la industria, analizando dos formas en las que la práctica del sesgo de publicación perjudicó la transparencia en la

investigación patrocinada por la industria. La primera se refiere a cuestiones éticas relacionadas con la explotación de seres humanos y la omisión de resultados negativos. La segunda aborda el deterioro de la certeza de la evidencia debido a un acceso insuficiente a los resultados de los ensayos. Al revisar la serie de acontecimientos producidos entre 2004 y 2006, entre el escándalo del Paxil y la puesta en marcha de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos, se analizaron las acciones llevadas a cabo por los diferentes actores implicados: (1) el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM o *International Committee of Medical Journal Editors* - ICMJE) y la creación del Grupo de Ottawa; (2) la OMS, a partir de la Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud, celebrada en noviembre de 2004, y (3) las respuestas de la industria farmacéutica y, en concreto de GSK, a la petición de transparencia y registro de ensayos clínicos.

Conclusiones: La historia del registro de ensayos clínicos a través de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos, como sistema de vigilancia de datos, muestra la dificultad de regular una empresa del sector de la salud que se ha convertido en un negocio global. Además, muestra los retos que supone la globalización y lo fácil y rápido que resulta globalizar los negocios en comparación con globalizar las buenas prácticas, lo que plantea la cuestión de por qué ha sido tan difícil deshacer estas tendencias. De hecho, la historia del movimiento a favor del registro de ensayos clínicos no es una historia de éxito regulatorio, o al menos no todavía.

Europa. **Preparar el camino a ensayos clínicos coordinados en situaciones de emergencia de salud pública en la UE** (*Europa. Paving the way towards coordinated clinical trials in public health emergencies in the EU*)

EMA, 25 de julio de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/paving-way-towards-coordinated-clinical-trials-public-health-emergencies-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: colaboración en la investigación clínica, estudios multicéntricos para responder a pandemias, respuesta a pandemia, priorizar los ensayos clínicos en situaciones de emergencia

La EMA ha publicado un informe de una reunión de trabajo en la que se recogieron ideas y sugerencias sobre posibles acciones a nivel de la UE para mejorar la forma en que se establecen y realizan los ensayos clínicos en la Unión Europea (UE) durante las emergencias de salud pública [1]. Las acciones presentadas en el informe tienen como objetivo abordar de manera integral las barreras y los desafíos experimentados durante la pandemia de covid-19 y el brote de la viruela símica, a la hora de realizar ensayos clínicos de escala adecuada en varios estados miembros, que permitan la rápida recopilación de evidencia suficiente y de gran calidad que respalde la toma de decisiones sólidas por parte de las autoridades de salud en toda la UE.

La reunión fue organizada por el Grupo de Trabajo de Emergencia (*ETF o Emergency Task Force*) de la EMA y la Comisión Europea (CE) el 9 de junio de 2023, con la participación de las autoridades nacionales competentes, representantes de comités de ética y patrocinadores académicos.

En los debates de la reunión se hizo hincapié en la necesidad de realizar estudios de mayor envergadura en varios países europeos, acelerar el reclutamiento y presentar resultados concluyentes a pasos acelerados, durante una emergencia de salud pública. Las acciones propuestas se centran en dos áreas:

- la tramitación y autorización regulatoria de grandes ensayos clínicos multinacionales en la UE durante emergencias de salud pública. Esto incluye, por ejemplo, mejorar la coordinación entre las agencias reguladoras y los comités de ética. dentro de los estados miembros y entre ellos, acelerar la

evaluación y autorización de las solicitudes de ensayos clínicos, explorar flexibilidades en la aplicación del reglamento de ensayos clínicos y facilitar el uso del Sistema de Información de Ensayos Clínicos de la UE;

- el marco de financiación y distribución eficiente de recursos para los ensayos clínicos durante emergencias en la UE, incluyendo la creación de un Comité de Coordinación para apoyar la priorización de ensayos, la mejora de los mecanismos para identificar y clasificar compuestos prometedores, la movilización de mecanismos de financiación de la UE y sus estados miembros, y medidas para ayudar a acelerar la contratación de centros de investigación para hacer los ensayos clínicos.

Según las recomendaciones, el papel esencial del Grupo de Trabajo de Emergencia de proporcionar asesoramiento científico, revisiones y apoyo a grandes ensayos clínicos en situaciones de emergencia, debería ampliarse para incluir también a los comités de ética interesados, de forma voluntaria, para así hablar de los protocolos de los ensayos clínicos y coordinarlos.

Los participantes en la reunión hicieron hincapié en la necesidad de hacer que Europa sea un mejor lugar para la investigación. La Comisión Europea, la EMA y los estados miembros tendrán en

cuenta las acciones propuestas a la hora de establecer un plan concreto para mejorar los ensayos clínicos durante las emergencias de salud pública en la UE. La iniciativa de aceleración de los ensayos clínicos en la UE (*Accelerating Clinical Trials in the EU*) [2], la colaboración en la UE entre la Comisión Europea, la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (*Heads of Medicines Agencies*) y la EMA —que busca transformar la forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos— impulsarán el trabajo sobre la aprobación de ensayos clínicos en emergencias de salud pública. El marco de financiación se analizará específicamente con la Comisión Europea y los estados miembros en el contexto de los esfuerzos actuales por mejorar la coordinación de la investigación clínica financiada en la UE y con los actores internacionales.

Referencias

1. EMA. European Medicines Agency / Emergency Task Force and European Commission workshop on lessons learned on clinical trials in public health emergencies, 9 de junio de 2023
<https://www.ema.europa.eu/en/events/european-medicines-agency-emergency-task-force-european-commission-workshop-lessons-learned-clinical>
2. EMA. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU)
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>

Mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en la Unión Europea (*Improving the transparency of clinical trials in the EU*)

Rosa Castro

European Public Health Alliance, 26 de junio de 2023

<https://epha.org/improving-the-transparency-of-clinical-trials-in-the-eu/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: European Public Health Alliance, EPHA, acelerar los ensayos clínicos, transparencia de los ensayos clínicos, reglamento de ensayos clínicos de la Unión Europea, publicar los resultados de ensayos clínicos sin tachaduras, HAI, Transparimed, EudraCT

Los días 22 y 23 de junio de 2023, la Alianza Europea para la Salud Europea (*European Public Health Alliance* EPHA) asistió al taller de apertura de la plataforma multisectorial de la iniciativa para Acelerar los Ensayos clínicos en la Unión Europea (*Accelerating Clinical Trials in the EU*), organizada por la EMA. La Alianza también contribuyó a una sesión en la que se habló sobre "cómo garantizar que la información clave de los ensayos clínicos estuviera disponible públicamente, logrando al mismo tiempo una protección equilibrada de los intereses económicos legítimos de los patrocinadores".

Los comentarios que siguen se basan en el trabajo de algunos de nuestros miembros y socios de la Alianza Europea para la Investigación y Desarrollo Responsable y Medicamentos Asequibles (*European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines*), quienes han formulado recomendaciones para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos.

Transparencia de los ensayos clínicos en el Reglamento sobre ensayos clínicos de la Unión Europea (UE)

La transparencia de los ensayos clínicos es un pilar básico del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos (*European Clinical Trials Regulation*). El Artículo 81 (4), que regula la base de datos sobre ensayos clínicos de la UE establece que:

"La base de datos de la UE será de acceso público a menos que esté justificada la confidencialidad para la totalidad o parte de los datos e información que esta contenga, por alguno de los motivos siguientes:

1. proteger los datos personales en conformidad con el Reglamento (CE) n° 45/2001;
2. proteger la información comercial confidencial, teniendo en cuenta el estado de la autorización de comercialización del medicamento, a menos que haya un interés público primordial para su divulgación;
3. proteger la comunicación confidencial entre los estados miembros, en relación con la preparación del informe de evaluación;
4. garantizar la supervisión eficaz de la implementación de un ensayo clínico por parte de los estados miembros".

Tales excepciones deben interpretarse de forma estricta y conforme al espíritu del Reglamento. De hecho, el considerando 67 subraya que "para garantizar un nivel suficiente de transparencia en los ensayos clínicos, la base de datos de la UE debe contener toda la información relevante relativa al ensayo clínico que se envía a través del portal de la UE".

¿Cuáles son los problemas actuales de transparencia en los ensayos clínicos al aplicar el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos?

En las breves observaciones que se compartieron durante la sesión sobre la transparencia de los ensayos clínicos, la EPHA reconoció los esfuerzos y avances realizados por la Comisión Europea, la EMA y las autoridades nacionales, y acogió el debate abierto en el taller de apertura de la plataforma multisectorial. Algunas de las áreas que requieren más atención incluyen el uso de aplazamientos y la tachadura de datos (*redaction*) en los documentos clave que se publican en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS o *Clinical Trial Information System*), que es la base principal de datos sobre ensayos clínicos de la UE.

Aplazamientos y tachadura de datos (*redactions*)

Permitir que las empresas aplacen la publicación de los protocolos de los ensayos es problemático y, de hecho, el documento de orientación reconoce que: "los aplazamientos largos podrían reducir significativamente la utilidad de los datos clínicos que se incluyen en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos".

El aplazamiento de la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos, una vez finalizados, no está incluido en el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos (se incluyó en un anexo), y contradice su propósito de mejorar la transparencia de los ensayos clínicos con el fin de beneficiar a la investigación científica, a los pacientes y a la sociedad en general.

Así lo explicaba una carta conjunta elaborada por varios pacientes, profesionales de la salud y otras ONG que trabajan en estos campos que se envió al Consejo de Administración de la EMA el año pasado, en la que se pedía al Consejo "que ordenara a la agencia que divulgaran los protocolos de los ensayos clínicos de fase II y fase III, sin ocultar información, en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos, en el momento en que se hicieran públicos los resúmenes de los resultados de los ensayos relacionados".

Y aunque ocultar cierta información puede ser preferible a los aplazamientos, como mecanismo para equilibrar la posible

necesidad de proteger los intereses económicos de los patrocinadores, también se deben utilizar con cautela, como se explica en la guía:

"La aplicación de las tachaduras se debe hacer con un juicio escrupuloso. Debe tenerse en cuenta que ocultar mucha información en las versiones del documento "para publicación" iría en contra del espíritu de transparencia del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos. Hay que hacer hincapié en que los documentos en los que se ha ocultado información tienen que seguir siendo significativos para el público, incluyendo para los posibles participantes en el ensayo y para los profesionales de la salud".

Monitorear los avances en materia de transparencia es crucial para alcanzar los objetivos del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos

En 2021, *Health Action International* (HAI) y *Transparimed* publicaron un documento en el que se analizaban los avances realizados y en el que se identificaban áreas clave para seguir mejorando el Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Una de las principales recomendaciones de este informe es integrar los indicadores sobre el desempeño en divulgar información al público en la base de datos del Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Esto permitirá que los patrocinadores supervisen su propio cumplimiento, y que el público en general (incluyendo a los pacientes y a los grupos de atención médica) supervisen el progreso e identifiquen las lagunas restantes.

De hecho, aunque desde 2014 los patrocinadores de los ensayos clínicos están obligados a publicar los resultados de algunos ensayos con medicamentos en EudraCT, como revela el Rastreador de Ensayos Clínicos de la UE (EU Trials Tracker), publicado en 2018, siguen existiendo enormes deficiencias de cumplimiento. Para evitarlo, el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (y también Eudamed) deberían incorporar indicadores de desempeño que visibilicen el cumplimiento (o la falta de este) a los mismos patrocinadores, así como a las partes interesadas y al público en general.

Europa simplifica el acceso médico a su base de datos de ensayos clínicos

Redacción Médica, 6 de octubre de 2023

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/europa-simplifica-el-acceso-medico-a-su-base-de-datos-de-ensayos-clinicos-7542>

Con la normativa se dará acceso a la información a las partes interesadas de manera más rápida

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha adoptado reglas de transparencia revisadas para la publicación de la información sobre ensayos clínicos enviada a través del Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Las simplificaciones introducidas "darán acceso a la información de los ensayos clínicos a las partes interesadas", lo que incluye pacientes y profesionales sanitarios, de una manera "más rápida y eficiente".

Uno de los cambios clave de las reglas revisadas es la eliminación del mecanismo de aplazamiento, que permitía a

los patrocinadores retrasar la publicación de ciertos datos y documentos hasta siete años después del final del ensayo para proteger los datos personales y la información comercial confidencial.

El triple beneficio de la nueva normativa

Las reglas actualizadas logran un "equilibrio" entre la transparencia de la información y la protección de la información comercial confidencial. La agencia explica que se beneficia a los pacientes porque la información clave de los ensayos clínicos, que estos señalaron como más relevante, se publica tempranamente.

También introducen simplificaciones de procesos que benefician

a los patrocinadores de ensayos clínicos que tienen que proteger la información comercial y los datos personales.

Finalmente, benefician a los profesionales de la salud porque el sistema resultante es más fácil de usar, facilita el acceso a la información sobre ensayos clínicos y la inscripción en ensayos clínicos, y también aumenta el conocimiento de las posibles opciones de tratamiento.

Las reglas se aplicarán después de su implementación técnica en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés CTIS)

Las actualizaciones fueron impulsadas por los comentarios de las partes interesadas y la experiencia posterior al lanzamiento del sistema. Entre mayo y junio de 2023 se llevó a cabo una consulta pública de ocho semanas.

Las reglas de transparencia revisadas se aplicarán después de su implementación técnica en el Sistema de Información de los

Ensayos Clínicos, incluido su portal público, que se espera que esté finalizado en el segundo trimestre de 2024. La fecha efectiva de finalización del proceso y la entrada en aplicación de las nuevas reglas serán comunicadas a los usuarios del sistema antes de que sean aplicables.

¿Qué es CTIS?

CTIS es el punto de entrada único en la UE para la presentación y evaluación de solicitudes de ensayos clínicos para patrocinadores y reguladores. El sistema incluye una base de datos pública con capacidad de búsqueda para profesionales sanitarios, pacientes y público en general para ofrecer el alto nivel de transparencia previsto por el reglamento.

La autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la UE/*European Economic Area*, mientras que la EMA es responsable del mantenimiento de su sistema de información (CTIS).

Consentimiento simplificado en los ensayos aleatorios por conglomerados: el nuevo Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE no proporciona orientación suficiente

(Simplified consent in cluster randomised trials: The new EU Clinical Trials Regulation does not provide sufficient guidance)

Goldstein C E, van der Graaf R.

BMJ 2023;382:e075773 doi:10.1136/bmj-2023-075773

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: consentimiento informado simplificado, ensayos clínicos por conglomerados, reglamento europeo de ensayos clínicos

Mensajes importantes

- El nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos de la Unión Europea exige el uso del "consentimiento simplificado" para todos los ensayos aleatorizados por conglomerados, pero no está claro cómo se debe interpretar.
- La ambigüedad del consentimiento simplificado puede hacer que los comités de ética promuevan y aprueben

inapropiadamente protocolos que utilizan el consentimiento por exclusión voluntaria en los ensayos aleatorizados por conglomerados que evalúan medicamentos.

- Se deben aclarar los criterios de evaluación para que un comité de ética acepte el consentimiento simplificado, a fin de garantizar la protección ética adecuada de los participantes en los ensayos aleatorizados por conglomerados.

Colombia. XI Diálogo Nacional Sobre Ética De La Investigación. La política pública y el cultivo de las emociones

(octubre 26 y 27 de 2023)

César Núñez

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: promoviendo la ciencia y la tecnología en Colombia, evaluar políticas públicas, consensuar la evaluación de políticas públicas, Minciencias, SNCTel, EIBIC, Diálogo Nacional sobre Ética de la Investigación

Con el liderazgo de la Dra. Deyanira Duque Ortiz, Asesora Dirección de Ciencia, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia (MINCIENCIAS) en el marco de la construcción de la Política de Ética, Bioética e Integridad Científica (EIBIC) en Colombia, realizó el XI DIÁLOGO NACIONAL SOBRE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN, al cual fueron convocados los diversos actores del Sistema Nacional de ciencia, tecnología e innovación-SNCTe a nivel de instituciones universitarias, centros e institutos de investigación. unidades y entidades gestoras de innovación y entidades financiadoras, investigadores, académicos, empresarios, servidores públicos, entes del orden nacional y territorial, y organizaciones de la

sociedad civil, de instituciones públicas o privadas y comunidad en general que está implicada en el diseño, ejecución o tiene relación con actividades de ciencia, tecnología e innovación, entre otras. El evento se realizó entre el 26 y 27 de octubre de 2023 en la Universidad Externado de Colombia y la Universidad de los Andes, en la ciudad de Bogotá, Colombia.

Minciencias en Colombia, adoptó en el año 2018 la "Política de Ética de la investigación, bioética e integridad científica"-EIBIC, mediante la Resolución 314, y la expectativa actual de MINCIENCIAS Colombia, es lograr su implementación con el apoyo de todos los actores del Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación (SNCTeI) y a la par realizar la evaluación de impacto de la Política EIBIC. La política EIBIC se centra en "Fomentar la apropiación de una cultura basada en ética, bioética e integridad científica que promueva y oriente la reflexión

colectiva, participativa y plural en los procesos de ciencia, tecnología e investigación desarrollados en Colombia, para el desarrollo social con justicia y equidad”. Para esto, se considera importante la participación de dichos actores en encuentros nacionales para establecer acuerdos sobre el diseño de la evaluación de dicho impacto.

El objetivo central del XI Diálogo Nacional sobre Ética de la Investigación fue identificar algunos lineamientos que orienten la reflexión teórico-conceptual y metodológica sobre la evaluación de impacto de políticas públicas, a partir del análisis de algunos documentos producidos en su proceso de implementación, en el marco de ideal democrático, para el diseño de la evaluación de impacto de la Política EIBIC.

Este evento consideró una agenda con dos tendencias metodológicas: una de reflexión especializada con conferencias centrales, para lo cual se contó con la presencia de varios invitados internacionales. La Dra. Ángela Calvo de Saavedra, Profesora titular Facultad de Filosofía de la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, disertó sobre el papel de las emociones en la deliberación ética, en tanto que la historia psíquica y social las convierten en motivo de carga de significado de las actuaciones humanas, y en tal sentido, se justifica su cultivo político proactivo como una característica propia de la construcción de la ciudadanía democrática. Así mismo, el Dr. Ismael Rafols García de la Universidad e Leiden. Universidad Politécnica de Valencia. UNESCO, presentó sus reflexiones en torno a “Desafíos de la ética de la investigación ante los nuevos modelos de ciencia, tecnología e innovación”, donde se implican la evaluación e indicadores de Ciencia y Tecnología, los Sistema de incentivos basados en bibliometría, una de las principales causas de las prácticas no-éticas y las problemáticas emergentes con relación a la integridad científica a partir de ciencia abierta.

El marco de la discusión se buscó tener distintas perspectivas en torno a qué lineamientos se deben adoptar para la evaluación de impacto de la política EIBIC en Colombia. Esto fue realizado mediante la metodología de panel, que contó con la moderación del Dr. Óscar Rodríguez Nieto, miembro del Centro de Estudios Manuel Ramírez, Colombia. Participaron aquí los gremios económicos del país representador por la Dra. Sandra Rodríguez (directora del Consejo Gremial Nacional), Jaime Ramírez (Docente-investigador Instituto de Salud Pública en la Pontificia Universidad Javeriana) y como invitado especial el Dr. Gregorio

Montero (Viceministro de Reforma y Modernización del Estado del Ministerio de Administración Pública. Rep. Dominicana). Por otro lado, se buscó ampliar el margen de reflexión y validación de los aspectos históricos y actuales en la construcción de la política EIBIC, por medio de la realización de mesas de diálogo por temáticas específicas: i) Código de Integridad Científica, ii) Gobernanza de los Comités de Ética de la investigación, iii) Incentivos y Plan Nacional de Formación en EIBIC, iv) Lineamientos para la evaluación de impacto EIBIC.

En efecto y en sincronía con la agenda formulada respecto de los alcances del XI Diálogo Nacional sobre Ética de la Investigación para el país, se consideraron: “ i) dar cuenta del proceso de conformación de la comunidad de interés EIBIC, y su aporte en la generación de conocimiento a partir de su participación en la implementación, ii) analizar todas las variables que imponen los procesos históricos específicos, para entender la lógica de los desafíos y diseñar e implementar las estrategias necesarias, iii) identificar el aporte de la política EIBIC a la institucionalidad del SNCTeI”.

En este sentido, la oportunidad de construcción conjunta de nuevos elementos que den vida a la realización de la Política de Ética, Bioética e Integridad Científica (EIBIC), como una apuesta no instrumentalista aplicada al desarrollo de la Ciencia, Tecnología e Innovación en Colombia, orientó una finalidad del XI Diálogo Nacional sobre Ética de la Investigación más allá de ser un ejercicio para *valorar* la eficiencia en el grado de logro de objetivos, y la eficiencia administrativa en los medios usados para lograr los objetivos que dieran cuenta de la coherencia interna en el diseño de la política EIBIC y diferenciar los aspectos analíticos de los metodológicos de su implementación en el Colombia. Claramente se reconoce que, la realización plena de la política EIBIC en Colombia es una responsabilidad de todos los actores.

La conferencia está disponible en este enlace <https://www.youtube.com/watch?v=aYCf7FEptE4>

Cesar Núñez es profesor, investigador, miembro Comité de Ética de Investigación, y coordinador sistema de Investigación, Desarrollo e Innovación Programa de Psicología -SIDIPPSI, Universidad de Medellín, Colombia; Investigador Senior, MINCIENCIAS, Colombia. También es Presidente Corporación Psicológica Iberoamericana de Clínica y Salud -APICSA Colombia

España. Formarse en ética de la investigación: ¿A quién le importa?

Inmaculada de Melo Martín

El País, 20 de julio de 2023

<https://elpais.com/ciencia/2023-07-20/formarse-en-etica-de-la-investigacion-a-quien-le-importa.html>

No tenemos manera de saber si los investigadores e investigadoras españoles conocen los principios de la ética científica

Falsificación. Fraude. Prácticas científicas cuestionables. Acusaciones de plagio. Conflictos de interés. ¿Cuántos de estos casos de malas prácticas científicas son el resultado del desconocimiento de los códigos éticos y de buenas prácticas? No lo sabemos ¿Cuántos resultan de una cultura

científica donde raramente se debaten cuestiones éticas complejas? Tampoco lo sabemos. No existen apenas estudios sobre la formación en integridad científica en España. Sabemos, desde luego, que no hay una norma sobre estas enseñanzas en nuestras universidades y centros de investigación, pese a que el [Código Europeo de Conducta para la Integridad de la Investigación](#) [1] recomiende que se ofrezca dicha formación a miembros de la comunidad científica de todos los niveles.

Algunas universidades y centros de investigación sí tienen códigos de buenas prácticas científicas y en ética de la investigación. Pero esta formación, si existe, suele ser voluntaria y las instituciones no parecen tener manera de determinar quién se ha formado o no en estas materias.

Por supuesto, la enseñanza en la ética de la investigación no basta para impedir las malas conductas en la ciencia. Muchos otros aspectos individuales e institucionales son también relevantes. Pero es parte de los ingredientes que fomentan una cultura de ciencia responsable, y consistente con lo que las sociedades democráticas exigen de sus instituciones científicas. A pesar de todo, y a diferencia de otros países como EEUU, España no exige por ley que quienes se dedican a la ciencia realicen cursos de formación en la ética de la investigación y las buenas prácticas científicas. No existe regulación alguna sobre el contenido de tales cursos o las horas mínimas que deben de cumplirse, ni existe obligación de que las instituciones comprueben que tal formación se ha superado para poder trabajar en el ámbito científico. Y por supuesto, no hay requisitos de enseñanza continua.

La falta de requisitos de formación sobre buenas prácticas científicas es una deficiencia seria. Pero más sorprendente aún es que a quienes hacen investigaciones con seres humanos no se les exija tampoco conocimiento en ética de la investigación con personas. Nuestra [legislación](#) [2] indica que los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como con los principios básicos recogidos en las leyes españolas que regulan los [derechos de los pacientes a la información](#) [3] y los [derechos de las personas con discapacidad](#) [4]. Sin embargo, no tenemos manera de saber si los investigadores e investigadoras españoles conocen todos estos principios. Sí existe [regulación](#) [5] sobre la existencia y acreditación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, encargados de evaluar los aspectos metodológicos, éticos, y legales de los estudios que se hacen en este ámbito. Pero estos Comités no tienen autoridad ni para exigir que los investigadores se formen en ética, ni para controlar si están formados en estos ámbitos, ni mucho menos para establecer los contenidos de estos cursos. Peor aún, no tienen siquiera autoridad para auditar los

estudios que evalúan y comprobar que se están haciendo de acuerdo con las regulaciones establecidas.

Los mismos problemas se plantean con el estudio de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica. Tenemos una [legislación](#) [6] específica sobre las condiciones bajo las cuales deben almacenarse y conservarse las muestras biológicas, cómo y cuándo obtener consentimiento de los donantes de muestras, así como la aplicación de varias leyes relevantes. Pero no hay exigencia de formación alguna sobre la ética y legislación en esta materia. ¿Hemos de suponer que los investigadores han de adquirirla por su cuenta y riesgo? En otros países no sucede así, y bastaría con adaptar al contexto español lo que ya se aplica con éxito fuera.

Paradójicamente, en España sí tenemos regulados módulos de formación en el ámbito de la investigación con animales. Quienes trabajan con animales con fines de experimentación están obligados por [ley](#) [7] no solo a tener un título académico relevante, sino también a superar cursos que les permitan, entre otros conocimientos, identificar, entender, y responder adecuadamente a cuestiones éticas relacionadas con el bienestar de los animales, así como conocer la legislación pertinente. La duración mínima de tales cursos, su contenido, y quiénes y cómo se deben impartir están claramente especificados en la [legislación](#) [8]. Tiene todo el sentido que esta formación exista, tanto para asegurar el bienestar animal, como para garantizar la integridad de la investigación. Pero no puede ser que creamos que la integridad científica y los derechos y el bienestar de los seres humanos sean menos importantes, ¿verdad? ¿No es entonces el momento de regular una formación en ética de la investigación para quienes se dedican a la ciencia?

Referencias

1. <https://allea.org/wp-content/uploads/2023/06/European-Code-of-Conduct-Revised-Edition-2023.pdf>
2. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
3. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
4. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
5. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
6. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-18919>
7. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-3564
8. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-3564

Reino Unido: El nuevo programa de notificación simplificada para ensayos clínicos de bajo riesgo marca el inicio de la reforma del reglamento de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta Agencia procesará los ensayos clínicos de menor riesgo en menos de 14 días.

(New streamlined notification scheme for lowest-risk clinical trials marks start of MHRA overhaul of regulation. The scheme will see the lowest-risk clinical trials processed by the MHRA in less than 14 days.)

Comunicado de Prensa

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 12 de octubre de 2023

<https://www.gov.uk/government/news/new-streamlined-notification-scheme-for-lowest-risk-clinical-trials-marks-start-of-mhra-overhaul-of-regulation>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: MHRA, revisión acelerada de ensayos clínicos, ensayos clínicos de bajo riesgo, promover la investigación clínica en el Reino Unido

Los pacientes británicos, el sistema de salud y el sector de las ciencias de la vida se beneficiarán de un nuevo programa que

reducirá en más del 50% el tiempo que tarda la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA) en aprobar los ensayos clínicos de menor riesgo.

El plan se basa en lo que se expuso en la consulta sobre ensayos clínicos de la MHRA, que recibió el respaldo del 74% de los participantes. Constituye una parte importante de la renovación del reglamento de ensayos clínicos, que apoya la ambición del Gobierno de que el Reino Unido sea uno de los países del mundo donde mejor se lleve a cabo la investigación clínica, tanto para los pacientes como para los investigadores.

La MHRA procesará las solicitudes iniciales de los ensayos clínicos de fase 3 y 4 de menor riesgo en un plazo de 14 días en lugar de los 30 días reglamentarios, siempre que el patrocinador pueda demostrar que el ensayo cumple con los criterios de la MHRA, incluyendo la confirmación de que no existen problemas de seguridad con el medicamento investigado.

Se espera que alrededor del 20% de las solicitudes iniciales de ensayos clínicos en el Reino Unido sean elegibles para el programa. Las solicitudes de modificación de ensayos clínicos no serán elegibles.

En palabras de la Dra. June Raine, directora ejecutiva de la MHRA: "Nos complace introducir este nuevo sistema simplificado de ensayos clínicos. La regulación de los ensayos clínicos debe ser flexible y proporcional al riesgo, de modo que los requisitos regulatorios se adapten al riesgo que presente un ensayo.

"Nuestro nuevo sistema de notificación es exactamente eso. Reducirá el tiempo que se necesita para poner en marcha los ensayos clínicos de menor riesgo, sin perjudicar la seguridad de los pacientes. Esto contribuirá a que los pacientes británicos tengan un acceso más rápido a los medicamentos que se están estudiando y que pueden salvarles la vida.

"Nuestro mensaje a todos los patrocinadores de ensayos clínicos es que ahora lo mejor para todos es utilizar el nuevo sistema para todos los ensayos elegibles".

La Dra. Janet Messer, directora de aprobación de la Autoridad de Investigación en Salud, ha declarado: "Estamos encantados de apoyar a la MHRA con este nuevo plan: "Es para nosotros un placer apoyar a la MHRA con este nuevo programa. La revisión combinada ya ha reducido el tiempo necesario para revisar los ensayos clínicos a la mitad de lo que se tardaba hace cinco años, y estamos deseosos de explorar cómo el servicio acelerado de ética de la investigación en el Reino Unido puede complementar al nuevo sistema de notificación, para acelerar aún más la investigación social y de salud de gran calidad".

"Esperamos con interés los comentarios de la comunidad investigadora para asegurarnos de que juntos seguiremos facilitando una investigación en la que la gente pueda confiar".

Steve Bates, Oficial de la Orden del Imperio Británico, y director ejecutivo de la Asociación de Bioindustria (BIA), declaró: "Es

estupendo que se haya puesto en marcha este proceso simplificado para los ensayos de menor riesgo en fase avanzada, que la Dra. Raine mencionó en la Conferencia de la BIA sobre el futuro de la regulación en el Reino Unido celebrada la semana pasada. Esta es otra medida de la agencia para acelerar la aprobación de ensayos clínicos y ofrecer un servicio oportuno y eficaz al sector de las ciencias de la vida".

El dictamen de un comité de ética de la investigación seguirá siendo un requisito para los ensayos elegibles

Los criterios de la MHRA para el programa han sido revisados y respaldados por el comité consultivo de expertos científicos independientes del gobierno, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Commission on Human Medicines*), el Grupo Consultivo de Expertos en Ensayos Clínicos, Productos Biológicos y Vacunas (*Clinical Trials, Biologicals and Vaccines Expert Advisory Group*) y representantes de asociaciones comerciales, la industria y el mundo académico, que recientemente han ayudado a respaldar la prestación de servicios en ensayos clínicos e investigaciones, garantizando que las intervenciones de la MHRA sean sólidas y que la prestación cumpla las expectativas.

Los criterios para la notificación de ensayos clínicos se mantendrán en revisión continua y pueden estar sujetos a cambios si existe evidencia que apoye la necesidad de realizarlos, incluyendo la posibilidad de ampliar el programa a algunos ensayos clínicos de riesgo medio.

Nota de Salud y Fármacos. Según Pharmaphorum [1] Para que un ensayo de fase 3 sea elegible, el protocolo ya debería haber sido aprobado en EE UU o la UE, seguir un estudio de fase 3 anterior con el mismo fármaco aprobado por la MHRA en los dos años anteriores (siempre que se cumplan otras condiciones), o involucrar un medicamento autorizado y utilizado en el Reino Unido, la UE o EE UU.

Para los estudios de fase 4, el medicamento en estudio debe tener licencia y usarse de acuerdo con su indicación aprobada en el Reino Unido, la UE o EE UU y no tener otras preocupaciones de seguridad, como una suspensión clínica de otros estudios en curso.

La medida se produce después de que una revisión independiente del sector de ensayos clínicos comerciales del Reino Unido, encargada a raíz de un informe de la industria que encontró una disminución del 41% en el inicio de nuevos estudios entre 2017 y 2021, identificara una larga lista de recomendaciones para revertir la tendencia.

Referencia

1. Phil Taylor. MHRA pledges two-week review for low-risk clinical trials Pharmaphorum, 12 de octubre de 2023 <https://pharmaphorum.com/news/mhra-pledges-two-week-review-low-risk-clinical-trials>

La FDA emite aviso por no presentar los resultados del ensayo clínico

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: Light Sciences Oncology, transparencia en los resultados de los ensayos clínicos, acción regulatoria de la FDA, publicación de resultados de ensayos clínicos

En virtud de la Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de 2007, los patrocinadores deben presentar determinados resultados de los ensayos clínicos a ClinicalTrials.gov, por lo general en el plazo máximo de un año, prorrogable, tras la finalización del ensayo. La solicitud de prórroga se debe presentar dentro del plazo de un año. Cuando esto no se cumple, la FDA puede multar a los transgresores de la ley hasta con US\$10.000 diarios, pero pocas veces lo hace.

Según informa Endpoints [1], la FDA, el 29 de julio de 2023 mandó un aviso de incumplimiento a *Light Sciences Oncology* por no haber informado los resultados de un ensayo clínico que concluyó en 2017. La empresa solicitó una prórroga en 2018, pero lo hizo fuera de plazo. La FDA ya había enviado una carta a la empresa en 2022, solicitando la presentación de resultados en un plazo de 30 días, y advirtiendo que de no hacerlo enfrentaría medidas regulatorias.

En el aviso de julio, la FDA volvió a otorgar a la empresa 30 días para presentar los resultados a partir de la recepción de la notificación. Light Sciences presentó los datos el 2 de agosto, pero aún no se han publicado en ClinicalTrials.gov.

Esta carta responde a la presión que ha estado recibiendo la FDA, por parte de grupos de defensa de los consumidores y por los legisladores, para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos obligando a que los patrocinadores de los ensayos cumplan las normas.

Entre los grupos que han presionado a la FDA se encuentra Universities Allied for Essential Medicines North America y TranspariMed.

Fuente Original

1. Lia de Groot. FDA issues rare notice of noncompliance for not reporting clinical trial results. Endpoints, 17 de agosto de 2023. <https://endpts.com/light-sciences-oncology-receives-rare-notice-of-noncompliance-by-fda/>

Ver la carta de la FDA en este enlace

<https://www.fda.gov/media/170685/download?attachment>

Heterogeneidad y utilidad de las bases de datos de participantes individuales que comparten las empresas farmacéuticas.

(*Heterogeneity and Utility of Pharmaceutical Company Sharing of Individual-Participant Data Packages*).

Hopkins AM, Modi ND, Abuhelwa AY, et al

JAMA Oncol. Octubre de 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3996

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2810120> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: integridad de la ciencia, reproducibilidad de la ciencia, acceder a los datos individuales de los participantes en ensayos clínicos, estandarizar la presentación de datos individuales de ensayos clínicos

Resumen

Importancia. La industria farmacéutica ha invertido bastante en el desarrollo de procesos para compartir los datos individuales de los participantes (DIP) en ensayos clínicos. Sin embargo, se debe evaluar la utilidad e integridad de los DIP y de los documentos de apoyo que las empresas comparten, para asegurar que se maximiza la contribución del ecosistema de intercambio de datos al avance científico.

Objetivo. Evaluar la utilidad y la integridad de los DIP y de los documentos de apoyo que comparte la industria sobre los ensayos clínicos que patrocina.

Diseño, entorno y participantes. Entre el 9 de febrero de 2022 y el 9 de febrero de 2023, se confirmó que 91 de los 203 ensayos clínicos que respaldaron la aprobación por parte de la FDA de medicamentos oncológicos para tratar tumores sólidos durante la última década eran elegibles para solicitar los DIP. Este estudio de mejora de la calidad realizó una auditoría retrospectiva de la utilidad e integridad de los DIP y de los documentos de apoyo relacionados con los 91 ensayos clínicos que logramos obtener para hacer un metaanálisis.

Exposiciones. Solicitud de DIP de los 91 ensayos clínicos oncológicos que eran elegibles para hacer la solicitud.

Resultados y medidas principales. Utilidad e integridad de los DIP y de los documentos de apoyo proporcionados.

Resultados. Se obtuvieron las bases de datos DIP de 70 de los 91 ensayos clínicos solicitados (77%). La mediana del tiempo transcurrido hasta la provisión de los datos fue de 123 días (rango, 117-352). Se observaron tachaduras en los datos de resultados en 18 de los paquetes DIP (26%), en 11 de los paquetes (16%) había tachaduras en las variables de evaluación y en 19 paquetes (27%) se habían tachado datos de ajuste. Además, 20 paquetes DIP (29%) no se acompañaron con el informe del estudio clínico, 4 (6%) tenían diccionarios de datos incompletos o faltantes, y 20 (29%) carecían de archivos de descripción de la anonimización o sobre la información que tacharon. No se concedió acceso a los DIP de 21 ensayos elegibles (23%).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de mejora de la calidad, hubo una variabilidad sustancial en los paquetes DIP proporcionados, especialmente en relación con la integridad de las variables de datos clave y de los documentos de apoyo. Para mejorar el ecosistema de intercambio de datos, las áreas clave de mejora incluyen (1) asegurar que los ensayos clínicos son elegibles para el intercambio de DIP, (2) hacer que los DIP elegibles sean accesibles de forma transparente, y (3) asegurar

que los paquetes DIP cumplan con un estándar de utilidad e integridad.

Ensayos pivotaes de cáncer de mama que incluyen información sobre los subgrupos de mayor edad. 2012-2021

(Reporting of older subgroups in registration breast cancer trials 2012–2021).

Eochagain, C.M., Battisti, N.M.L.

Breast Cancer Res Treat 2023, 411–421. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07081-0>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: análisis de ensayos clínicos por subgrupos de edad, limitaciones de los análisis de ensayos clínicos, cáncer de mama, tratamiento del cáncer de mama, tratamientos para adultos mayores

Resumen

Introducción. Es importante informar adecuadamente los datos específicos de las poblaciones de mayor edad inscritas en ensayos de cáncer de mama, dada la alta incidencia de la enfermedad entre este grupo demográfico. Este estudio tuvo como objetivo analizar la integridad de los informes de los subgrupos de mayor edad entre los pacientes reclutados en los ensayos clínicos pivotaes que investigaron tratamientos sistémicos para el cáncer de mama.

Métodos. Se incluyeron ensayos clínicos que condujeron a la aprobación de tratamientos del cáncer de mama por parte de la FDA entre 2012 y 2021. Los informes de los estudios primarios y todas las publicaciones secundarias disponibles se evaluaron sistemática y objetivamente con respecto a la disponibilidad de datos sobre la eficacia, las características iniciales, la seguridad y los resultados en la calidad de vida entre los subgrupos de mayor edad.

Resultados. Se evaluaron 27 ensayos y 216 publicaciones. El 20,3% de los pacientes tenían ≥ 65 años. El 70,0% de los pacientes tenía un estado funcional del grupo cooperativo de oncología oriental (ECOG) de 0. Aunque el informe completo de los criterios de valoración primarios fue adecuado (72,7%), la mayoría de los criterios de valoración primarios definidos por protocolo fueron criterios de valoración indirectos o subrogados (84,8%). Los datos de supervivencia general entre las poblaciones de mayor edad no estaban disponibles en el 50,0% de los estudios. La notificación fue deficiente para los criterios de valoración secundarios de eficacia (81,8% no informados), características iniciales (70,4% no informadas), toxicidad (55,6% no informada) y resultados de calidad de vida relacionados con la salud (87,5% no informados).

Conclusión. Los hallazgos subrayan déficits significativos en la presentación de datos específicos por grupos de edad en los ensayos pivotaes de cáncer de mama. La falta de notificación de resultados clave de eficacia, seguridad y calidad de vida resalta la necesidad de establecer estándares de notificación obligatorios y de poner un énfasis específico en las prioridades y necesidades de las poblaciones de mayor edad en la notificación de ensayos clínicos pivotaes

La Guía de la FDA sobre el consentimiento informado en la investigación clínica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: guía de la FDA, los CEI y el consentimiento informado, los investigadores clínicos y el consentimiento informado, regulación de los ensayos clínicos

Nota de Salud y Fármacos: Hemos decidido publicar esta noticia porque es importante conocer las decisiones que ha tomado la FDA, sin embargo, no estamos de acuerdo con todas las recomendaciones que se incluyen en esta guía.

El 15 de agosto de 2023, la FDA publicó la versión final de su guía sobre el consentimiento informado [1], cuyo primer borrador se había divulgado en 2014, casi 10 años antes. Varios grupos de abogados han comentado esta guía. A continuación, resumimos algunos de esos comentarios.

El *National Law Review* [2] dijo que la nueva guía se basa en la experiencia en investigación clínica que se ha acumulado durante la última década, incluyendo la investigación llevada a cabo durante la pandemia de covid-19. La guía final ofrece importantes aclaraciones y ejemplos para los comités de ética en investigación (CEI), los investigadores y los patrocinadores, y entre otras cosas dice lo siguiente:

Responsabilidades de los CEI

Los CEI siguen siendo los responsables de revisar y aprobar los formularios de consentimiento, que deben adherirse a los requisitos reglamentarios y garantizar que el proceso de toma del consentimiento informado protege adecuadamente los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en la investigación clínica, para ello, los CEI:

- Deben revisar y aprobar todos los materiales utilizados en el proceso de consentimiento informado, no sólo el formulario de consentimiento informado en sí, sino también los materiales de reclutamiento y cualquier otro material informativo que se quiera proporcionar a los posibles sujetos.
- Los CEI deben revisar la adecuación e idoneidad de la redacción utilizada en el formulario de consentimiento informado, así como su extensión y presentación general con el objetivo de garantizar que no sea demasiado complejo, legalista o abrumador para los posibles sujetos.
- Los CEI deben confirmar que los investigadores solicitarán el consentimiento de manera que se minimice la posibilidad de coacción e influencia indebida. Deben confirmar que el

consentimiento se documentará adecuadamente y que cualquier método alternativo para obtener el consentimiento respetará los objetivos del proceso de consentimiento informado.

- Los CEI deben establecer procedimientos para la revisión oportuna, eficiente y eficaz de la información nueva que les provea la industria o los investigadores sobre la investigación, o los cambios en la investigación clínica que puedan afectar la decisión del participante de permanecer en el estudio. Los CEI también deben revisar y aprobar cualquier cambio que se tenga que hacer al consentimiento informado. La guía proporciona ejemplos de situaciones en las que no es necesario proporcionar información adicional, como cuando el sujeto ha finalizado su participación activa en el estudio o cuando es improbable que la nueva información afecte a la decisión del sujeto de seguir participando en el estudio, y aclara que ciertos cambios administrativos, como la corrección de errores tipográficos u ortográficos o cambios en los números de teléfono, pueden presentarse en cualquier momento y no requieren revisión y aprobación formal.
- El CEI tiene la responsabilidad final de determinar si, como parte del proceso de consentimiento informado, se debe proporcionar a los sujetos información sobre los intereses financieros de los investigadores principales.

Responsabilidades del investigador clínico

- Los investigadores deben notificar al CEI el proceso de consentimiento y proporcionar copias de toda la información relacionada con la investigación que se vaya a compartir con los posibles participantes. Los investigadores deben recibir la aprobación del CEI antes de reclutar e inscribir sujetos en el ensayo; y a medida que va avanzando la investigación deben actualizar al CEI y hacer las revisiones necesarias al proceso y a la información.
- Los investigadores sólo deben delegar la responsabilidad de obtener el consentimiento informado a personas calificadas por su educación, capacitación y experiencia; que conozcan la investigación clínica específica y que tengan la capacitación y credenciales apropiadas para responder preguntas o atender las inquietudes de los sujetos (es decir, a los profesionales de la salud, no a los coordinadores de los estudios).
- Los investigadores también deben considerar otras medidas, como involucrar a otra persona en el proceso de consentimiento que no tenga un conflicto de interés potencial o real, o implementar un monitoreo independiente del proceso de consentimiento.

Responsabilidades del patrocinador

Si el patrocinador entrega a los investigadores un modelo de formulario de consentimiento para su adaptación y uso en la investigación, el patrocinador debe proporcionar rápidamente al investigador cualquier revisión o modificación del formulario modelo y trabajar con el investigador para asegurar que el CEI revise y apruebe dichas modificaciones o revisiones.

Para investigaciones clínicas multicéntricas revisadas por más de un CEI, el patrocinador deberá compartir las modificaciones sustanciales hechas por un CEI local con todos los otros

investigadores y sus CEI. El patrocinador deberá considerar compartir esta información utilizando un modelo de formulario de consentimiento modificado. Para investigaciones multicéntricas con un CEI central que coopera con los CEI locales, el patrocinador deberá enviar las modificaciones sustanciales al CEI central.

Los patrocinadores de estudios con dispositivos médicos que tengan personal presente durante los procedimientos de investigación o durante las visitas de seguimiento, o que de otra manera realicen actividades que afecten directamente al sujeto, deberán describir dichas actividades en el formulario de consentimiento informado.

El análisis de Ropes and Grey [3] añade detalles a lo mencionado previamente, enfatizando los cambios con respecto a la guía que hasta ahora había estado vigente. Según ellos la guía...

- Agiliza la revisión de los formularios de consentimiento informado por parte de los CEI. Los CEI no tienen que revisar los cambios al consentimiento informado que resulten de corregir errores tipográficos y ortográficos, los cambios en la información de contacto y traducciones de los formularios de consentimiento a idiomas distintos del inglés.
 - la FDA anima a los investigadores a utilizar métodos y tecnologías innovadores en el consentimiento informado para ayudar a comunicar y educar a los participantes en la investigación. El CEI es responsable de revisar los materiales de consentimiento informado y asegurar la adecuación y conveniencia de la redacción de estos materiales. Reconociendo que un formulario de consentimiento informado extenso no siempre comunica la información a los sujetos de forma eficaz, la FDA dijo que se pueden usar imágenes y diagramas, y otras "otras ayudas visuales" sugiriendo que se pueden utilizar vídeos u objetos tridimensionales para facilitar la comunicación durante el proceso de consentimiento informado. Para los sujetos con discapacidades físicas o sensoriales, la FDA recomienda que los investigadores proporcionen "modificaciones razonables y ayudas y servicios auxiliares cuando se requiera para satisfacer las necesidades específicas de la población que participa en el estudio", por ejemplo, grabaciones en audio del contenido del formulario de consentimiento o formularios de consentimiento con letra de texto ampliada.
 - Se pueden utilizar nuevas tecnologías para obtener el consentimiento a través de mecanismos que no sean los formularios de consentimiento en papel, refiriéndose al consentimiento electrónico, pero advierte que una discusión puramente oral del consentimiento informado no es suficiente. La Guía Final establece que "en situaciones en las que el documento firmado no se puede recuperar... y el consentimiento electrónico no está disponible, es aceptable conservar para los registros del estudio una imagen fotográfica del formulario de consentimiento firmado junto con un certificado de la persona que introduce la fotografía en los registros del estudio que indique cómo se obtuvo la fotografía y que se trata de una fotografía del formulario de consentimiento informado firmado por el sujeto". Esto puede ser útil, por ejemplo, si un sujeto está aislado con una enfermedad infecciosa, firma un formulario en papel

mientras está aislado y toma una fotografía del formulario firmado en su teléfono inteligente, que luego se envía por mensaje de texto al investigador.

- Describe como comunicar nueva información a los sujetos: se especifican las circunstancias en que no será obligatorio compartir información sobre la investigación clínica con el sujeto. Por ejemplo, como se ha mencionado antes, en la mayoría de los casos en los que un sujeto ha finalizado su participación activa en el estudio y en los casos en los que es improbable que la información afecte a la voluntad del sujeto de continuar en el estudio.
 - la FDA analiza en profundidad la comunicación a los sujetos de "información nueva significativa (por ej., cambios en el protocolo, nuevos hallazgos relacionados con la seguridad) que podrían afectar la voluntad del sujeto de continuar su participación en el ensayo clínico". En tales situaciones, el CEI debe informar a los sujetos sobre los cambios al protocolo y sobre la seguridad. En estos casos el CEI es responsable de determinar (1) "si se debe proporcionar la nueva información a los sujetos actualmente inscritos y darles la oportunidad de afirmar su voluntad de continuar en la investigación"; y (2) "si el investigador debe proporcionar la nueva información a los sujetos actualmente inscritos, ya sea con un documento de consentimiento informado revisado o con un método alternativo...".
 - La FDA también proporciona ciertas aclaraciones sobre la forma de comunicar la nueva información a los sujetos y cómo registrar la retirada del sujeto. Se pueden utilizar métodos alternativos de comunicación "como un apéndice al consentimiento u hoja informativa" para comunicar información nueva significativa a los sujetos. En tales casos, "se debe pedir al sujeto inscrito que firme y feche el apéndice de consentimiento o la hoja informativa" y "se debe proporcionar al sujeto una copia del apéndice de consentimiento o de la hoja informativa firmada y fechada".
 - Los investigadores no necesitan compartir información nueva significativa con (1) "sujetos que hayan finalizado su participación activa en el estudio... a menos que la nueva información se refiera a riesgos que puedan manifestarse después de dicha participación" y (2) "sujetos que sigan participando activamente... cuando el cambio probablemente no afecte su decisión de continuar en el estudio (por ejemplo, un aumento en el número de sujetos del estudio)".
 - Cambio en la información de contacto: El consentimiento de los sujetos no es necesario cuando se cambia la información de contacto de la(s) persona(s) con la(s) que el sujeto puede ponerse en contacto para realizar preguntas sobre sus derechos o para informar de un daño relacionado con la investigación. La nueva información de contacto "puede entregarse al sujeto durante una visita o enviarse por correo al sujeto en un sobre para proteger su privacidad".
- Aborda los conflictos de intereses del investigador: la Guía final aconseja a los investigadores que consideren los efectos de sus posibles conflictos de intereses en las investigaciones clínicas, y agrega que los CEI tienen la responsabilidad final de determinar si el proceso de consentimiento informado debe

incluir la divulgación de los conflictos de interés financiero de los investigadores. Esto sugiere que los CEI deben tener procesos para exigir la divulgación de los intereses financieros de los investigadores al CEI.

- Muestra cómo gestionar las plantillas/modelos de formularios de consentimiento informado: El patrocinador suele proporcionar a los centros de ensayos modelos de formularios de consentimiento informado. La FDA ofrece recomendaciones sobre cómo se deben comunicar a los investigadores los cambios a los formularios modelo sugeridos por la FDA.
- Habla de las interacciones patrocinador-sujeto: En la Guía final, la FDA aborda un escenario en el que el personal del patrocinador puede estar presente para observar ciertos procedimientos del estudio. La FDA establece que la presencia del personal del patrocinador debe informarse a los sujetos durante el proceso de consentimiento informado.
- Discute la posibilidad de participar en múltiples investigaciones: la FDA desaconseja la inscripción simultánea de un sujeto en más de una investigación clínica. Sin embargo, reconoce que la inscripción de un sujeto en más de un estudio a la vez podría ser apropiada en ciertas circunstancias. Entre ellas se incluyen los ensayos de enfermedades raras que evalúan diferentes aspectos de una afección o una investigación clínica de un nuevo fármaco y un dispositivo de diagnóstico in vitro complementario.

En la Guía final, la FDA sigue haciendo hincapié en el papel de las leyes de privacidad, y exige que los formularios de consentimiento informado incluyan "[una] declaración que describa en qué medida, en su caso, se mantendrá la confidencialidad de los registros que identifiquen al sujeto y que señale la posibilidad de que la FDA pueda inspeccionar los registros".

La FDA hace hincapié en que puede haber varias partes que requieran acceso a los registros de los pacientes, como "el patrocinador del estudio, el equipo de investigación, los organismos reguladores y/o los miembros del comité de ética", y que esta información debe comunicarse a los sujetos durante el proceso de consentimiento informado.

Sin embargo, "la revisión preliminar del historial del paciente y el registro de información limitada se considera preparación para una investigación clínica, no entra dentro de la definición de investigación clínica y, por lo tanto, no requiere consentimiento informado".

En la Guía final, la FDA mantiene su posición de que se deben conservar los datos "recopilados sobre los sujetos hasta el momento de su retiro de las investigaciones clínicas". La FDA enfatiza que la eliminación de registros tras el retiro de un sujeto "socavaría la validez científica y, por lo tanto, la integridad ética" de un estudio. La FDA señala que se debe informar a los sujetos, en el documento de consentimiento, que los datos recopilados hasta el momento de su retiro seguirán siendo parte de la base de datos del estudio y no podrán ser eliminados.

La FDA destaca a lo largo de la Guía final los roles que desempeñan los diferentes tipos de personas en el proceso de consentimiento informado. Específicamente:

- **Obtención del consentimiento individual:** la FDA establece en la Guía final que el proceso de consentimiento puede ser delegado por el investigador a terceros, pero “el investigador sigue siendo responsable de garantizar que se obtenga un consentimiento informado con validez legal” y el individuo que obtenga el consentimiento debe tener “conocimientos y la capacitación y las credenciales adecuadas, y debe poder abordar cualquier pregunta o inquietud que el sujeto pueda tener sobre el estudio y/o los procedimientos alternativos” u otros tratamientos, si los hubiera, que podrían ser ventajosos para el sujeto. Esto sugiere que la FDA podría esperar que la persona que obtiene el consentimiento sea un profesional de la salud, a diferencia de un coordinador de investigación que no tiene esos conocimientos.
- **Traductor:** La FDA establece que cuando se utiliza un traductor durante el proceso de consentimiento, “el traductor debe hablar con fluidez tanto el inglés como el idioma del sujeto” y que “puede ser apropiado tener un traductor disponible para todas las visitas del estudio para transmitir información entre el sujeto y el personal del estudio”. La FDA también enfatiza que en el caso de una investigación pediátrica en la que el sujeto de la investigación habla inglés, pero el padre que otorga el permiso parental no, “el niño que participará en la investigación no debe ser utilizado como intérprete para los padres, aunque el niño habla inglés con fluidez y pueda dar su consentimiento.
- **Testigo del proceso de consentimiento informado:** a menudo, para sujetos que no entienden inglés o que tienen un bajo nivel de alfabetización se utiliza un documento de consentimiento informado breve que declara que los elementos del consentimiento informado se han presentado oralmente al

sujeto. Las regulaciones de la FDA exigen que cuando se utiliza un formulario tan breve, este presente un testigo, y se deberá firmar tanto el formulario breve como un resumen escrito de lo que se le dice al sujeto. La Guía Final proporciona varias recomendaciones para los testigos, incluyendo que el testigo no esté relacionado con el tema de investigación y sea independiente del equipo de investigación.

- **Representantes legalmente autorizados:** la FDA también enfatiza la importancia de incluir a personas con discapacidad cognitiva en las discusiones sobre consentimiento informado, en la medida de lo posible, y recomienda que se les ofrezca la oportunidad de designar a un representante legalmente autorizado (“LAR”). La FDA afirma: “Si bien algunos posibles sujetos, como aquellos con deterioro cognitivo profundo, no podrán contribuir a la decisión de consentimiento, otros podrán designar un LAR, definir los límites de su propia participación en la investigación o permanecer involucrados activamente. en la decisión de inscribirse y permanecer inscrito en la investigación.

Fuente Original

1. FDA. Informed Consent: Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, Agosto 2023
<https://www.fda.gov/media/88915/download>
2. Jennifer S. Geetter, Anisa Mohanty, Sam Siegfried of McDermott Will & Emery FDA Issues Final Guidance on Informed Consent in Clinical Investigations Resumir y juntar con siguientes. National Law Review, 8 de septiembre de 2023
<https://www.natlawreview.com/article/fda-issues-final-guidance-informed-consent-clinical-investigations>
3. David Peloquin, Gregory H. Levine, Mark Barnes. FDA Finalizes Guidance on Informed Consent for Clinical Investigations. Ropes&Grey, 23 de Agosto de 2023.
<https://www.ropesgray.com/en/insights/alerts/2023/08/fda-finalizes-guidance-on-informed-consent-for-clinical-investigations> (de libre acceso en inglés)

Consideraciones para ejecutar ensayos clínicos con productos médicos durante catástrofes y emergencias de salud pública (*Considerations for the conduct of clinical trials of medical products during major disruptions due to disasters and public health emergencies*)

FDA, septiembre 2023

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-conduct-clinical-trials-medical-products-during-major-disruptions-due-disasters-and> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: guía de la FDA, emergencias de salud pública, ensayos clínicos durante emergencias de salud públicas

Esta guía recomienda estrategias que los patrocinadores de ensayos clínicos con productos médicos pueden considerar cuando se produce una interrupción importante en la realización y en las operaciones de los ensayos clínicos debido a desastres o

emergencias de salud pública, que pueden incluir, entre otros, huracanes, terremotos, conflictos militares, brotes de enfermedades infecciosas o ataques bioterroristas. En el apéndice de esta guía se explican estas estrategias con detalle, dando respuesta a las preguntas que la Agencia ha recibido sobre la realización de ensayos clínicos durante crisis graves.

La FDA publica un borrador de guía sobre la evidencia confirmatoria de los ensayos clínicos*(FDA issues draft guidance regarding confirmatory evidence of clinical trials)*

FDA, 18 de septiembre de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-draft-guidance-regarding-confirmatory-evidence-clinical-trials>**(de libre acceso en inglés)**Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)***Tags: guía de la FDA, ensayos clínicos confirmatorios, ensayos clínicos post-comercialización**

Hoy, el CDER (*Center for Drug Evaluation and Research* o Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos), junto con el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (*Center for Biologics Evaluation and Research* o CBER) y el Centro de Excelencia en Oncología (*Oncology Center of Excellence*) de la FDA, publicaron el borrador de la Guía para Demostrar Evidencia Substancial de Efectividad en base a una Investigación Clínica Adecuada y Bien Controlada (*Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness based on One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence*).

Esta guía (Guía de Evidencia Confirmatoria) complementa el borrador de las guías para la industria *Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* (diciembre de 2019) y *Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* (mayo de 1998).

La guía *Confirmatory Evidence* complementa y amplía las recomendaciones del borrador de guía *Substantial Evidence of Effectiveness* de 2019 al proporcionar más detalles sobre el uso de datos extraídos de una o más fuentes (por ejemplo, datos clínicos, datos mecanísticos, datos de animales) para respaldar los resultados de una investigación clínica adecuada y bien controlada. También proporciona ejemplos de tipos de datos que se podrían considerar evidencia confirmatoria. Es importante destacar que esta guía hace hincapié en la necesidad de que los

patrocinadores empiecen a hablar pronto con la agencia para que puedan obtener pruebas sustanciales de eficacia, haciendo una investigación clínica adecuada y bien controlada y obteniendo evidencia confirmatoria.

Aunque los estándares de la FDA para demostrar eficacia no han cambiado desde la publicación de la guía de 1998, el desarrollo de la ciencia y de los fármacos y de los productos biológicos han evolucionado, ocasionando cambios en los tipos de programas de desarrollo de los productos que se presenta a la agencia. Esta guía publicada hoy, junto con el borrador de guía de 2019, aportan información adicional sobre la flexibilidad en la cantidad y el tipo de evidencia necesarias para establecer eficacia.

Los patrocinadores, al evaluar la conveniencia de establecer pruebas sustanciales de eficacia mediante una investigación clínica adecuada y bien controlada y pruebas confirmatorias, deben tener en cuenta el contexto clínico de la terapia propuesta. Las consideraciones específicas de la enfermedad o afección pueden ser relevantes para determinar si la estrategia es apropiada.

Aunque las consideraciones de seguridad están fuera del alcance de esta guía, la toma de decisiones sobre un programa de desarrollo de fármacos también debe tener en cuenta los datos necesarios para demostrar que un fármaco es seguro. El hallazgo de evidencia sustancial de eficacia es necesario, pero no suficiente para recibir la aprobación de la FDA. Para aprobar un producto también hay que verificar que el medicamento es seguro para el uso previsto.

México. Regulación de ensayos clínicos e investigación garantiza beneficios y resultados: Alcocer Varela

Comunicado conjunto

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 1 de agosto de 2023

- Cofepris presenta nueva Plataforma Digital de Investigación y Ensayos Clínicos: Alejandro Svarch Pérez
- Responde a la necesidad de contar con regulación sanitaria para fortalecer la investigación sobre terapias y enfermedades
- Plataforma fue desarrollada por especialistas del IPN: Arturo Reyes Sandoval

La investigación y los ensayos clínicos deben estar regulados para garantizar beneficios y resultados robustos desde el punto de vista científico y ético, afirmó el secretario de Salud, Jorge Alcocer Varela.

Al encabezar el lanzamiento de la nueva Plataforma Digital de Investigación y Ensayos Clínicos denominada DigiPRIS, instrumentada por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), resaltó que este nuevo sistema une

la digitalización y la regulación sanitaria para fortalecer la investigación, agente activo, disruptivo y de transformación para lograr una sociedad sustentable, solidaria y saludable.

La plataforma está dirigida a especialistas del sector público y privado que desarrollan investigación clínica en seres humanos. Permite el trámite de solicitud de nuevos protocolos y de cambios en los ya autorizados. También se pueden hacer trámites de ingreso, revisión del estatus y recepción de las resoluciones.

Subrayó que esta plataforma responde a la necesidad de contar con regulación sanitaria centrada en la persona, rápida, justa y transparente, y que contribuya a la investigación para contar con terapias vanguardistas y ampliar el conocimiento sobre las enfermedades:

“Hoy se toma un paso monumental, al dejar a tras la revisión en papel y se moderniza la forma de regular la investigación en México.”

Durante la ceremonia realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), Alcocer Varela enfatizó que esta herramienta digital facilitará la trazabilidad, agilidad y, sobre todo, una nueva relación entre investigadores y la autoridad regulatoria.

“En mi largo camino como investigador he experimentado en carne propia los avatares burocráticos del viejo sistema, y no tengo duda de que esta plataforma será un oasis en el árido desierto que recorreremos buscando las respuestas que las instituciones necesitan.”

El titular de Cofepris, Alejandro Svarch Pérez, precisó que la materialización de esta plataforma acerca el desarrollo de la investigación en nuestro país a todos, desde la más grande empresa hasta la institución más pequeña en las fronteras de nuestro país. Este logro es resultado de la alianza con el Instituto Politécnico Nacional (IPN) y el liderazgo de personas jóvenes y comprometidas:

“En años anteriores, las instituciones públicas desenfocaron su objetivo de servir al pueblo para favorecer a pequeños grupos de mucho interés. Hoy eso cambia”, señaló.

El comisionado federal entregó al director general del INCMNSZ, José Sifuentes Osornio, la licencia sanitaria para el primer biobanco con fines de investigación de nuestro país. Es la primera que se expide a un instituto nacional, lo que representa un logro en el fortalecimiento de la regulación en materia de investigación.

El director general del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Arturo Reyes Sandoval, destacó que la Plataforma Digital de Investigación y Ensayos Clínicos fue desarrollada por un equipo interdisciplinario especialista en sistemas y ciberseguridad de la Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica (Esime), Unidad Culhuacán.

Explicó que el equipo del Politécnico llevó a cabo las actividades de planeación, diseño, desarrollo, implementación, transferencia tecnológica, aseguramiento de la calidad, documentación, despliegue y administración de este importante proyecto, que ayuda a digitalizar diversas solicitudes y procedimientos gestionados por Cofepris.

Señaló que para el IPN es un orgullo formar parte de proyectos de gran envergadura para el país como el Tren Maya, el Corredor Interoceánico del Istmo de Tehuantepec y, en este caso, la Plataforma Digital de Investigación y Ensayos Clínicos, demostrando el amplio conocimiento desarrollado en sus aulas y que contribuye a resolver problemáticas puntuales de nuestro país.

Por parte de Cofepris, la coordinadora del proyecto de la nueva plataforma digital de Investigación y Ensayos Clínicos, Ángeles Tovar Vargas, señaló que fue un desafío la optimización y mejora del área de Ensayos Clínicos de Cofepris, ya que las industrias reguladas asistían al Centro Integral de Servicios (CIS). Además, las evaluaciones y autorizaciones se llevaban a cabo con entrega de documentos físicos y se proporcionaba la información en CD o USB.

“En conjunto con el IPN trabajamos en esta estrategia, enfocada en digitalizar y automatizar procesos simples, en eliminar pasos innecesarios e información redundante, y también en preservar de mejor forma los registros en Cofepris; todo, sin dejar de lado que lo más importante es la seguridad y la privacidad de la información que se maneja dentro de la comisión federal.”

El director general del INCMNSZ, José Sifuentes Osornio, consideró una ocasión memorable el lanzamiento de DigiPRIS, en el contexto del programa de herramientas para la regulación innovadora y en línea que ofrece transparencia y trazabilidad:

“Lanzar esta plataforma en este instituto nos motiva porque aquí realizamos investigación médica, biomédica, así como enseñanza y atención de calidad a los pacientes que acuden a nuestros servicios.”

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Consideraciones bioéticas sobre los incentivos a participantes voluntarios sanos en investigaciones Fase I

María de la Luz Casas Martínez.

Humanidades Médicas. 2023; 23(2): e2522

<https://humanidadesmedicas.sld.cu/index.php/hm/article/view/2522> (de libre acceso)

Resumen

Los ensayos clínicos en Fase I se realizan con la participación de voluntarios sanos de prueban la seguridad y tolerabilidad de los productos farmacéuticos en investigación. En ellos, los participantes están expuestos a riesgos de medicamentos del estudio sin la posibilidad de un beneficio médico directo y, por lo general, deben pasar días o semanas en un centro de investigación. Los incentivos, como pagos monetarios se utilizan

para incentivar la inscripción y compensar a los participantes por su tiempo. Estas características de los ensayos voluntarios sanos de fase I crean un contexto de investigación que difiere notablemente de la mayoría de las otras investigaciones clínicas, pues la mayoría de ellos son personas vulnerables económicamente. Este artículo presenta el objetivo de analizar factores bioéticos que inciden en el otorgamiento de incentivos a participantes voluntarios sanos en investigaciones Fase I.

El Alzheimer, los ensayos clínicos y el consentimiento informado

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: consentimiento informado en investigaciones clínicas, consentimiento informado en demencias, autonomía para participar en ensayos clínicos, engaño terapéutico, ensayos no éticos

Un artículo de Melody Petersen en LA Times [1] nos recuerda lo fácil que es violar la autonomía de los pacientes con Alzheimer y otro tipo de demencias que participan en ensayos clínicos.

Según ese artículo [1], un médico anunció "El diagnóstico precoz prolonga la calidad de vida" en la página web de un programa para mayores que organizaba una Iglesia de 'Mission Viejo' en California. Este médico ofrece pruebas de memoria gratuitas y recomendaciones personalizadas que se basan en esos resultados. Ofrece decenas de conferencias al año en residencias de ancianos, centros de mayores, iglesias y clubes de Rotarios del sur de California, explicando al público cómo mantener la memoria ágil. Se describe a sí mismo como misionero médico y experto en "cerebros sanos". Esto le ayuda a reclutar participantes en los ensayos clínicos de una empresa privada que experimenta con fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Después de que la FDA aprobara dos tratamientos para el Alzheimer y las empresas decidieran cobrar US\$26.000 al año por paciente, otras empresas aceleraron sus ensayos clínicos con sustancias similares. Según un estudio publicado en mayo, se necesitarán más de 57.000 sujetos de investigación para los ensayos clínicos que se prevé que van a llevar a cabo con más de 140 fármacos experimentales para combatir la enfermedad de Alzheimer.

Algunos piensan que las personas con demencia pueden confundir la ayuda de los reclutadores para los ensayos clínicos con la atención médica que ofrecen los médicos, una situación que los científicos denominan "error o engaño terapéutico". El objetivo de un ensayo clínico es probar un fármaco experimental, señalan estos médicos, y no proporcionar atención médica.

Hay que recordar que más del 95% de los estudios sobre fármacos contra la demencia no hay demostrado que la terapia retrase el deterioro de la memoria, y acarrear efectos secundarios. Los dos nuevos fármacos y muchos de los otros que se están estudiando son anticuerpos monoclonales diseñados para eliminar el amiloide, una proteína que puede acumularse en el cerebro. Se administran mediante infusión intravenosa y conllevan riesgos de hemorragia o inflamación cerebral. En los ensayos de Aduhelm, uno de los fármacos contra el Alzheimer aprobados por la FDA, el 40% de los participantes sufrieron hemorragias o inflamaciones cerebrales.

Es muy fácil que los pacientes que se inscriben en este tipo de estudios no entiendan los riesgos inherentes a participar. Los investigadores que lideran estos ensayos pueden "ganar cantidades fenomenales" por los pacientes que reclutan, por lo que tienen interés en reclutar y pueden inducir indebidamente a los pacientes a participar prometiendo mejoras importantes en su salud y dándoles falsas esperanzas.

El médico que hemos mencionado anteriormente organiza "almuerzos de aprendizaje" en los que la gente puede comer gratis mientras escucha sus consejos de salud. Todos sus servicios son gratuitos para los pacientes, explicó en un podcast en febrero. Las empresas farmacéuticas, ávidas de nuevos voluntarios para sus estudios, corren con los gastos. Su ayudante aseguró a los que escucharon el podcast que los voluntarios no corren "absolutamente" ningún peligro. "La salud del paciente es nuestra prioridad número uno", afirmó.

En septiembre, una abuela de 84 años de Lake Forest se apuntó a un ensayo. La hija de la mujer dijo que no se enteró del ensayo clínico hasta semanas después, cuando su madre sufrió un empeoramiento repentino, mostrándose confusa e incapaz de recordar qué día era. La familia la llevó al médico, que ordenó una resonancia magnética que demostró que había sufrido un ictus. La hija dijo que su madre había estado preocupada por su memoria, pero que no le habían diagnosticado Alzheimer.

La mujer firmó un formulario de consentimiento de 21 páginas, en el que se enumeraban los riesgos del fármaco. Su hija dijo que su madre había tenido recientemente dificultades para entender su factura mensual de electricidad. ¿Cómo es posible que diera su consentimiento para este estudio?

La normativa federal establece que una persona sin capacidad mental para comprender el formulario de consentimiento de un ensayo no puede ser inscrita a menos que un representante legalmente autorizado consienta en su nombre.

En octubre, la mujer recibió la primera infusión del ensayo. Cuando no se presentó a las visitas posteriores, la clínica envió Ubers para recogerla en repetidas ocasiones. El Times habló con la mujer en julio. Dijo que no recordaba haber ido a la clínica ni haber hecho ninguna de las visitas descritas en los documentos.

Ni el investigador principal ni el jefe de la clínica respondieron a preguntas sobre los procesos de verificación de que el participante había entendido el consentimiento informado. Advarra, el comité de ética en investigación, con ánimo de lucro y respaldado por capital privado, que Lilly contrató para supervisar el ensayo, declinó hacer comentarios.

La realización de ensayos clínicos puede ser un negocio lucrativo. Un estudio de 225 ensayos clínicos realizados entre 2015 y 2017 encontró que a las compañías farmacéuticas les costaba un promedio de más de US\$40.000, y hasta US\$75.000, por cada participante que completaba un ensayo.

Los ensayos de medicamentos contra el Alzheimer son especialmente caros, debido a la dificultad en reclutar pacientes y las extensas pruebas que se requieren de cada participante. Las compañías farmacéuticas suelen pagar a la empresa reclutadora US\$600 por una prueba cognitiva, US\$2.400 por una resonancia magnética y hasta US\$8.000 por una tomografía por emisión de positrones, explican los investigadores. También se suele compensar a los voluntarios.

Las empresas farmacéuticas están dispuestas a pagar esas sumas porque un medicamento que consiga la aprobación puede representar muchos miles de millones de dólares. Eisai, la empresa japonesa que vende Leqembi, uno de los dos fármacos aprobados condicionalmente por la FDA, espera que las ventas anuales mundiales del medicamento alcancen los US\$7.000 millones en 2030.

Las empresas prefieren trabajar con centros de investigación que con universidades. De los 76 centros que están reclutando pacientes para el ensayo remternetug de Lilly, uno es una universidad.

Parexel, un operador de ensayos propiedad de dos fondos de capital riesgo, entre ellos uno controlado por Goldman Sachs, recluta a pacientes utilizando un método similar al que hemos descrito. Creó lo que denomina "clínica comunitaria de la memoria" en el campus del Centro Médico Adventista de Glendale.

En un artículo de una revista médica sobre la clínica, el personal de Parexel explicaba que la empresa estaba reclutando a pacientes para los primeros ensayos en humanos de fármacos experimentales, incluyendo los ensayos de fase I. En estos ensayos suele participar un número reducido de personas porque se sabe poco sobre el efecto del fármaco experimental en humanos. Los empleados escribieron que era difícil conseguir que la gente se apuntara a estos ensayos porque conllevan mayores riesgos y requieren procedimientos invasivos complejos, como punciones lumbares.

Los empleados de Parexel escribieron que habían "aumentado significativamente" el número de personas remitidas a los ensayos clínicos de la empresa organizando conferencias para personas mayores y formulando a los asistentes una serie de preguntas sobre sus capacidades cognitivas. Aquellos que parecen sufrir problemas de memoria son invitados a la clínica de

la memoria para someterse a una batería de pruebas neurológicas, escribieron.

Si el personal llega a la conclusión de que la persona padece un deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer, la persona y su familia reciben recomendaciones y se les informa de los ensayos clínicos disponibles para los que podrían presentarse como voluntarios.

Parexel declaró a The Times que los médicos y el personal que trabajan en la clínica de la memoria son independientes de los que realizan los ensayos clínicos. La empresa afirma que un médico que dirige el ensayo se asegura de que los participantes son capaces de comprender los riesgos del estudio, preguntándoles tanto a ellos como a sus familiares sobre la información que figura en el formulario de consentimiento.

Cuando las compañías farmacéuticas pagan por los ensayos clínicos, controlan qué información se divulga. Eli Lilly comenzó a probar remternetug en 2018, pero decidió detener el ensayo de fase I después de inscribir a 36 adultos sanos. La compañía no divulgó los resultados. Cuando publicaron los resultados de 41 pacientes que participaron en un segundo ensayo de Fase I, la empresa afirmó que el fármaco había provocado una "reducción rápida y robusta de la placa amiloide" en los cerebros de los sujetos y que los resultados respaldaban su investigación en curso. Según el estudio, el 24% de los sujetos sufrieron inflamación cerebral y el 17% hemorragias cerebrales. Uno de los 41 voluntarios sufrió tanto hemorragia como inflamación cerebral e intentó suicidarse.

Fuente Original

1. Melody Petersen. Alzheimer's drug trials target older Californians. Do they understand what they're signing up for? Los Angeles Times, 10 de julio de 2023 <https://www.latimes.com/business/story/2023-07-10/californians-recruited-alzheimers-drug-trials-consent-risks>

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

Demostrar la eficacia de un tratamiento

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 162-165

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: integridad de la ciencia, evaluar la eficacia de un tratamiento, limitaciones de los estudios observacionales, datos de la práctica clínica

Ensayos clínicos comparativos, aleatorizados y de doble ciego: la base de una estrategia científica rigurosa

- ¿Cuál es la mejor manera de demostrar la eficacia de un tratamiento? En otras palabras, ¿cómo se establece una relación causal entre el tratamiento y una mejoría clínica de suficiente valor como para justificar el riesgo de experimentar los daños conocidos —y los que aún no se conocen— de un medicamento?
- Este artículo se basa en la revisión bibliográfica de *Prescrire*, sobre todo en lo que concierne a la evaluación de nuevos medicamentos y otros tratamientos.

- Un ensayo clínico es un experimento científico en el que los participantes se someten a una intervención de salud para probar una hipótesis predefinida sobre la relación causal entre la intervención recibida y el estado de salud de los participantes.
- Evaluar la eficacia de un tratamiento suele requerir su comparación con el tratamiento de referencia; si no existe ninguno, se debe comparar con un placebo o con ningún tratamiento. Si no se hace una comparación directa como parte del mismo estudio, es imposible distinguir bien entre las observaciones relacionadas con los efectos del tratamiento y las relacionadas con otros factores que sean diferentes entre los grupos.
- Para poder asegurar que las diferencias observadas en un ensayo clínico se deben al tratamiento en estudio, los grupos

que se comparan deben ser idénticos en todos los aspectos, excepto en el tratamiento que reciben. El método más confiable para formar grupos de personas con características similares es la aleatorización, en la que, mediante un proceso aleatorio, similar a lanzar una moneda al aire, se asigna a cada participante a un grupo.

- En un ensayo clínico de doble ciego, ni los pacientes ni los profesionales de la salud saben qué tratamiento reciben los participantes: así se previene que su conocimiento del tratamiento influya en su comportamiento o en sus decisiones durante el estudio.
- La evidencia de que un tratamiento tiene un efecto positivo sobre un criterio de valoración “indirecto” —por ejemplo, el valor de un analito en un análisis de laboratorio— por lo general no prueba que sea beneficioso para los pacientes.
- Los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego son el método más sólido para aportar evidencia sobre la eficacia de un tratamiento, especialmente cuando otro ensayo clínico confirma sus resultados. Sin embargo, al tomar decisiones sobre el cuidado de la salud, es importante estar al tanto de sus limitaciones principales y también tomar en cuenta los riesgos conocidos y desconocidos, y lo que el paciente espera personalmente del tratamiento.

Un tratamiento es eficaz cuando previene las manifestaciones o la evolución habitual de una enfermedad o tiene un efecto positivo sobre esos aspectos, por ejemplo, al aliviar los síntomas, acelerar la recuperación, reducir la incidencia de complicaciones o la recurrencia, o alargar la supervivencia [1].

¿Cuál es la mejor manera de demostrar la eficacia de un tratamiento? En otras palabras, ¿cómo se establece una relación causal entre el tratamiento y una mejoría clínica de suficiente magnitud como para justificar el riesgo de experimentar los daños conocidos —y los que aún no se conocen— de un medicamento?

Este artículo se basa en la revisión bibliográfica de *Prescribe*, sobre todo en lo que concierne a la evaluación de nuevos medicamentos y otros tratamientos. En el texto, se explica el significado de los siguientes términos: ensayo clínico, comparativo, aleatorizado, doble ciego y criterio de valoración clínico.

Experimentación en lugar de simple observación

En el ámbito de la investigación clínica, existen dos tipos diferentes de estudios: los observacionales o descriptivos, y los de intervención o experimentales [2,3].

Estudios observacionales: describir sin intervenir. En un estudio observacional, se observa a un grupo de personas (una “cohorte”) que no está recibiendo una intervención adicional, además del tratamiento habitual, para cambiar la evolución de su salud. Estos estudios aportan información útil para evaluar un tratamiento, en particular para formular hipótesis sobre sus efectos y estimar la frecuencia de los efectos adversos [2]. Sin embargo, no demuestran una relación causal entre los efectos observados y el tratamiento recibido: no aportan pruebas sobre la eficacia de un tratamiento.

Por ejemplo, un estudio que usó datos de 121.700 mujeres, recabados entre 1976 y 1994, sugirió que la mortalidad era más baja entre las que usaban terapia hormonal posmenopáusica que entre las que no la usaban. La diferencia parecía ser más marcada en las mujeres con factores de riesgo para padecer episodios cardiovasculares. Se consideró estadísticamente significativa después de aplicar algunos “ajustes”, por ejemplo, hacer algunos cálculos para tomar en cuenta algunas diferencias entre quienes usaban ese tratamiento y quienes no, que se relacionaban principalmente con el peso corporal, si eran fumadoras, la presencia o ausencia de hipertensión y otros factores asociados a un aumento del riesgo de muerte prematura [4].

Cuidado con los factores de confusión que no se toman en cuenta. Este estudio observacional estableció la existencia de una asociación estadística — en esta cohorte de mujeres— entre el uso de terapia hormonal posmenopáusica y la mortalidad [4]. No obstante, esta asociación estadística se puede explicar de muchas maneras, además del uso de este tratamiento. Por ejemplo, es probable que las mujeres que elegían usar una terapia hormonal posmenopáusica (que, para ese momento, había sido considerada beneficiosa durante mucho tiempo) hubieran prestado más atención a su salud que las que no la usaban y hayan hecho ejercicio con regularidad, hayan tenido una dieta más saludable y, probablemente, se hayan sometido a más controles de salud, etc. Estos factores de “confusión”, si no estaban distribuidos equitativamente entre ambos grupos de mujeres, podrían haber contribuido a la mortalidad más baja que se observó entre las usuarias de terapia hormonal posmenopáusica. La confusión es una de las muchas causas de sesgo que se deben tomar en cuenta cuando se analizan los resultados de este tipo de estudios [3].

Otra posibilidad es que esta asociación estadística sea simplemente resultado del azar (a).

Más adelante, a comienzos de la década de 2000, un ensayo clínico aleatorizado, comparativo y de doble ciego de mayor tamaño llamado Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) refutó los resultados de este estudio: mostró que la incidencia de episodios cardiovasculares era mayor en las mujeres que usaban terapia hormonal posmenopáusica [5].

Establecer un vínculo causal: ensayos clínicos. Un ensayo clínico es un estudio experimental en el que se observan los efectos de una intervención terapéutica con el propósito principal de evaluar y cuantificar su eficacia clínica [6].

Por tanto, un ensayo clínico es un experimento científico que se ejecuta para confirmar la hipótesis predefinida de que existe una relación causal entre una intervención (por ejemplo, la administración de un tratamiento) y el estado de salud del paciente mientras recibe la intervención, o después. Si la intervención es un tratamiento, el experimento consiste, por ejemplo, en administrar el tratamiento en estudio a un grupo de pacientes y el tratamiento habitual a otro grupo de pacientes inscritos en el mismo ensayo clínico. Si no existe ningún tratamiento de referencia, el tratamiento en estudio se compara con un placebo o con ningún tratamiento [6].

Si la comparación se hace con un grupo de pacientes que se formó de manera diferente, como los pacientes inscritos en otro

ensayo clínico, está sujeto al mismo tipo de sesgo que un estudio observacional. Esto aplica, por ejemplo, a la comparación entre grupos de pacientes que parecen tener características similares, pero a quienes se monitoreó en instituciones diferentes o con años de diferencia. Fuera de algunas excepciones raras, las comparaciones solo son concluyentes si son directas y se hacen entre pacientes inscritos en el mismo ensayo clínico (b).

Comparación directa para una mejor evaluación

En la década de 1950, algunos cirujanos en Parma y Filadelfia propusieron tratar la angina de pecho ligando las arterias mamarias internas, una cirugía que realizaron con anestesia local. Más de la mitad de los pacientes notificaron una mejoría marcada de sus síntomas algunos días o semanas después de someterse al procedimiento. En 1959 y 1960, dos ensayos clínicos aleatorizados compararon la ligadura de las arterias mamarias internas con una cirugía simulada. La mejoría clínica (en algunos casos, espectacular) fue tan frecuente en el grupo que recibió la cirugía simulada como en el grupo en el que se practicó la ligadura.

Con este descubrimiento, se llegó a la conclusión de que la ligadura de las arterias mamarias internas no tenía ninguna eficacia inherente [7].

A comienzos de 2020, un equipo de Marsella (Francia) informó resultados clínicos positivos en pacientes con covid-19 que habían sido tratados con *hidroxicloroquina* [8]. Durante los meses siguientes, varios ensayos clínicos comparativos establecieron de manera consistente que la evolución de la covid-19, sin importar si al comienzo había sido leve o grave, es la misma para los pacientes tratados con *hidroxicloroquina* que para los tratados con un placebo [9].

Estos ejemplos ilustran el riesgo de llegar erróneamente a la conclusión de que un tratamiento es eficaz cuando no se lo ha comparado directamente con el tratamiento de referencia, un placebo o ningún tratamiento.

En un ensayo clínico comparativo, se suele dividir a los pacientes en dos grupos y se los monitorea simultáneamente (c). Los participantes en el grupo “intervención” reciben el tratamiento en estudio. Los que están en el otro grupo, el grupo “control”, reciben el tratamiento que se usa habitualmente para tratar ese problema o, si no existe ninguno, un placebo o ningún tratamiento (d) [6]. Al final del ensayo clínico, el estado de salud de los participantes en el grupo que ha recibido la intervención se compara con el grupo control. Sin embargo, para obtener evidencia de alta calidad, es mejor asegurarse de que en el momento de la inscripción la salud de los participantes en los dos grupos sea tan similar como sea posible y de que, antes de comenzar el ensayo clínico, tengan características similares: ese es el propósito de la aleatorización (asignación aleatoria).

Aleatorización para garantizar que los grupos sean idénticos, excepto en el tratamiento que reciben

Para poder asegurar que las diferencias observadas entre el grupo intervención y el grupo control de un ensayo clínico se deben al tratamiento en estudio, es esencial que no exista ninguna otra explicación. Esto se logra formando grupos que tengan las mismas características antes del comienzo del estudio [6].

La aleatorización significa que se utiliza un proceso aleatorio, similar a lanzar una moneda, para asignar a cada participante en el ensayo clínico al grupo que recibirá el tratamiento experimental o al grupo control. Es el método más simple y confiable para garantizar que, exceptuando el tratamiento que recibirán, los participantes inscritos tendrán las mismas características antes del comienzo del ensayo clínico. Mientras más participantes se incluyan en el estudio, más probable será que la aleatorización genere grupos con un pronóstico similar [6].

La aleatorización también evita la posibilidad de que el tratamiento asignado a cada paciente se vea influenciado, consciente o inconscientemente, por la presencia o ausencia de características que podrían afectar la evolución de la enfermedad, como la edad, el estado de salud o la gravedad del problema a tratar [6].

Asimismo, la aleatorización es un prerrequisito para que el análisis estadístico sea significativo (e) [6]. La descripción de las características de los pacientes en el momento en que se lo asigna a un grupo sirve para confirmar, en base a algunas características destacadas y en factores de confusión probables o confirmados, que el azar no ha generado diferencias entre los grupos que podrían alterar los resultados del estudio.

En esencial garantizar que, durante todo el ensayo clínico, las intervenciones que se están comparando sean los únicos factores que podrían contribuir a las diferencias en los efectos observados en cada grupo. Este es el propósito del doble ciego: después de la aleatorización, previene los factores que podrían afectar más a un grupo que al otro [6].

Ocultamiento mediante el doble ciego para minimizar el sesgo y la subjetividad

El propósito del doble ciego es impedir que se produzcan diferencias entre los grupos (además del tratamiento recibido) durante el ensayo clínico, y también prevenir el sesgo en los resultados. El doble ciego significa que ni los pacientes ni los profesionales de la salud saben qué tratamiento recibió cada participante, hasta que el ensayo clínico y el análisis de sus resultados se hayan completado [6].

El tratamiento recibido se oculta a los pacientes para prevenir que modifiquen sus comportamientos relacionados con la salud o que interpreten sus experiencias en base a su conocimiento o sus creencias sobre el tratamiento en estudio [6]. Por ejemplo, sin enmascaramiento, es probable que los pacientes que saben que no recibieron el tratamiento en evaluación para prevenir eventos cardiovasculares se sientan más inclinados a hacer ejercicio o dejar de fumar.

Los profesionales de la salud desconocen si el participante está recibiendo el tratamiento para evitar que esta información influya, consciente o inconscientemente, en sus decisiones sobre el seguimiento del paciente o en la introducción de otros tratamientos [6]. Por ejemplo, cuando no hay enmascaramiento y el médico sabe si un paciente recibe o no el tratamiento experimental, esa información podría inducirlo a usar más o menos tratamientos adicionales o a monitorear al paciente con mayor o menor cuidado.

Por último, el tratamiento recibido se oculta de los evaluadores para prevenir que esta información influya en su valoración. Por ejemplo, si saben que un paciente recibió el tratamiento bajo evaluación para la prevención cardiovascular, podría ocasionar que atribuyeran erróneamente la muerte de un paciente a una causa no cardiovascular.

Seleccionar criterios de valoración que sean importantes para los pacientes

La evidencia de la eficacia en un ensayo clínico aleatorizado, comparativo y de doble ciego no necesariamente prueba que el tratamiento sea beneficioso. También es necesario asegurar que la eficacia demostrada se corresponde con una mejoría real para los pacientes [1].

Criterios de valoración indirectos: rara vez son útiles para los pacientes. En ocasiones, la posible eficacia de un tratamiento se evalúa en base a criterios de valoración no clínicos, que no constituyen un beneficio real para los pacientes. Cuando se presume que un criterio se asocia a una mejoría clínica, se lo llama criterio de valoración indirecto. Algunos ejemplos incluyen las concentraciones séricas de colesterol, la presión arterial, los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre (HbA1c), la extrasístole ventricular en un electrocardiograma, la densidad mineral ósea o la evidencia radiográfica de fracturas vertebrales asintomáticas. Los criterios de valoración clínicos reales, como la muerte, la dificultad respiratoria, los trastornos visuales asociados a la retinopatía diabética, las fracturas óseas sintomáticas, y el malestar o la incapacidad que los pacientes pueden experimentar en su vida diaria son más útiles para medir la mejoría o el deterioro de la salud de un paciente [1].

Demostrar que un tratamiento tiene un efecto positivo sobre un criterio de valoración indirecto no prueba que esa mejoría se aplique a los criterios de valoración clínicos que son importantes para los pacientes. Por ejemplo, se ha demostrado que el *clofibrato* reduce el colesterol sérico, pero aumenta la mortalidad; se probó que la *rosiglitazona* reduce el HbA1c, pero aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca; se probó que el *fluoruro* aumenta la densidad ósea, pero aumenta el riesgo de fracturas; y se probó que la *flecainida* reduce la frecuencia de la extrasístole ventricular tras un infarto del miocardio, pero aumenta el riesgo de muerte súbita [10-14].

En ocasiones, es razonable usar un criterio de valoración indirecto que se correlacione estrechamente con la evolución clínica de una enfermedad y no con los criterios de valoración clínicos. El uso de la carga viral de VIH como criterio de valoración indirecto al evaluar tratamientos antirretrovirales es un ejemplo de eso [1].

En la práctica: los ensayos clínicos aleatorizados, comparativos y de doble ciego siguen siendo la mejor herramienta para la evaluación, pero tienen algunas limitaciones

Los ensayos clínicos aleatorizados, comparativos y de doble ciego constituyen la herramienta de evaluación más sólida para demostrar la posible eficacia de un tratamiento. Sin embargo, demostrar un efecto sobre un criterio de valoración clínicamente relevante en un ensayo clínico aleatorizado, comparativo y de doble ciego no es suficiente para demostrar su eficacia real en los pacientes. Es necesario, además, que no haya fallas en el diseño

del ensayo clínico, su ejecución o su interpretación, para que sus resultados no estén sesgados. Y, al igual que en cualquier ciencia basada en la experimentación, es importante asegurarse de que los resultados se puedan reproducir, es decir, confirmar los resultados en al menos un ensayo clínico diferente ejecutado por otro equipo.

Incluso si no presentara fallas metodológicas, un ensayo clínico aleatorizado, comparativo y de doble ciego tiene un alcance limitado: mientras más diferentes sean las características de los pacientes y las de los participantes en un ensayo clínico, menos probable será que esos resultados se puedan trasladar a la práctica clínica.

*“A menudo, los médicos se jactan de poder curar a todos sus pacientes con algún tratamiento que ellos usan. (...) Podríamos estar sujetos todos los días a los mayores engaños sobre el beneficio de un tratamiento si no tenemos la posibilidad de acceder a un experimento comparativo. Debo recordar solo un ejemplo reciente respecto al tratamiento de la neumonía. El experimento comparativo demostró, de hecho, que el tratamiento de la neumonía con sangrías, que se creía el más eficaz, es una mera ilusión terapéutica”. Claude Bernard (fragmento de la traducción al inglés de Henry Copley Greene del libro *Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale* [An Introduction to the Study of Experimental Medicine” 1865]).*

a- *La significancia estadística de una asociación o correlación entre dos variables no significa necesariamente que haya una relación causal. El sitio web www.tylervigen.com proporciona muchos ejemplos de correlaciones estadísticamente significativas en las que la relación causal parece muy improbable.*

b- *En los casos raros en los que una enfermedad empeora sistemáticamente en el corto plazo si no recibe tratamiento, la evidencia no comparativa de una asociación entre el tratamiento y una mejoría clínica es suficiente para establecer una relación causal entre las dos. Así fue como, en 1922, se demostró que la insulina era un tratamiento eficaz para la diabetes tipo 1, una enfermedad que antes había ocasionado la muerte rápida en casi todos los casos (ref. 15).*

c- *Otro tipo de ensayo, llamado ensayo clínico cruzado, compara varios tratamientos sucesivos en los mismos pacientes. Bajo ciertas condiciones, estos ensayos clínicos pueden ser tan concluyentes como los ensayos con grupos en paralelo (ref.6).*

d- *Cuando algunos investigadores, profesionales de la salud o pacientes están convencidos de que un tratamiento experimental será más eficaz que otros tratamientos disponibles, en ocasiones sienten que no sería ético ejecutar un ensayo clínico comparativo. Sin embargo, hasta que se haya establecido la superioridad de un tratamiento experimental de manera concluyente, y que justifique el riesgo de que los pacientes experimenten sus efectos adversos conocidos y los que aún no se conocen, se considera ético ejecutar un ensayo clínico comparativo, siempre que el comparador elegido sea el tratamiento de referencia para tratar ese problema. La comparación con un placebo o con ningún tratamiento solo se considera éticamente aceptable cuando no existe ningún tratamiento de referencia bien establecido (ref.16).*

e- Las pruebas estadísticas se basan en la suposición de que los grupos comparados se formaron mediante una asignación aleatoria. Cuantifican la probabilidad de que solo el azar produjo una diferencia entre los grupos tan grande como (o incluso más grande que) el efecto observado, bajo la “hipótesis nula” de que los tratamientos comparados tienen los mismos efectos (ref.6).

Referencias seleccionadas de la revisión bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Evaluation of treatment benefits: clinical endpoints relevant to patients” *Prescrire Int* 2008; 17 (98): 260.
2. Prescrire Editorial Staff “Evaluation of treatment risks: taking clinical data, pharmacology and patient characteristics into account” *Prescrire Int* 2010; 19 (105): 44-45.
3. Prescrire Rédaction “Facteurs de confusion: sources de biais majeurs” *Rev Prescrire* 2009; 29 (310): 618-620.
4. Grodstein F et al. “Postmenopausal hormone therapy and mortality” *N Engl J Med* 1997; 336 (25): 1769-1775.
5. Prescrire Rédaction “Hormonothérapie substitutive de la ménopause. Sans intérêt clinique à long terme” *Rev Prescrire* 2018; 38 (417): 536.
6. “The randomized controlled trial”. In: Daly LE et al. “Interpretation and Uses of Medical Statistics” 4th ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991: 214-239.
7. Miller FG “The enduring legacy of sham-controlled trials of internal mammary artery ligation” *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55 (3): 246-250.
8. Prescrire Editorial Staff “Hydroxychloroquine: the situation is critical” *Prescrire Int* 2020; 29 (219): 227.
9. Prescrire Editorial Staff “Hydroxychloroquine in covid-19: no proven efficacy, including in less severe forms of the disease” 24 July 2020.
10. Prescrire Rédaction “Quelle place pour les fibrates en prévention cardiovasculaire?” *Rev Prescrire* 2001; 21 (219): 555-556.
11. Prescrire Rédaction “Rosiglitazone: la triste saga continue” *Rev Prescrire* 2010; 30 (324): 742.
12. Riggs BL et al. “Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis” *N Engl J Med* 1990; 322 (12): 802-809.
13. Prescrire Rédaction “Le risque de mort par antiarythmique. Les résultats préliminaires d’une étude importante” *Rev Prescrire* 1989; 9 (87): 295-296.
14. Prescrire Editorial Staff “Flecainide: fatalités and cardiac arrests?” *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 46-47.
15. Banting FG et al. “Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus” *Can Med Assoc J* 1922; 12 (3): 141-146.
16. Prescrire Rédaction “Évaluer le progrès thérapeutique: avec méthode, au service des patients” *Rev Prescrire* 2015; 35 (382): 565-569.

¿Qué hay en el placebo? (*What's in the placebo?*)

Maryanne Demasi, Tom Jefferson

Maryanne Demasi, 17 de julio de 2023

<https://open.substack.com/pub/maryannedemasi/p/whats-in-the-placebo?>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: integridad de la ciencia, grupos control inadecuados en los ensayos clínicos, adyuvantes con efectos adversos, secretismo de la industria farmacéutica, JUPITER, ensayo clínico JUPITER, transparencia en los ensayos clínicos

Intentamos descubrir qué contiene el “comprimido placebo” que se usó en uno de los ensayos clínicos de estatinas más controvertidos que se hayan ejecutado.

Una conversación reciente [1] entre Joe Rogan —un *podcaster* popular— y el candidato a presidente Robert F. Kennedy Jr. detonó un debate internacional sobre los placebos en los ensayos clínicos. En este artículo, documentamos la dificultad para determinar los detalles (la fórmula y las pruebas) del placebo que se usó en el controvertido ensayo clínico de Crestor (*rosuvastatina*). Esta información se adaptó de un artículo [2] publicado previamente en *Jama Internal Medicine*.

El objetivo de un ensayo clínico controlado con “placebo” es hacer una evaluación confiable de la seguridad y la eficacia de un fármaco o una vacuna frente a un placebo (que puede ser activo o inactivo).

Se puede emplear un placebo activo —que no tiene efectos terapéuticos sobre el problema que se está tratando— para imitar los efectos secundarios de la intervención. Por ejemplo, en el ensayo clínico de un antidepresivo, se puede usar la *atropina* como placebo [3] para imitar la “sequedad de boca” que se suele experimentar después de usar un antidepresivo, pero que no tiene

ningún efecto terapéutico sobre la depresión. El objetivo de esta práctica es mitigar el riesgo de revelar el tratamiento a los participantes en el estudio.

Normalmente, se escogen placebos inertes o inactivos. Los placebos inactivos deberían “igualar” la apariencia visual y sensorial del fármaco en estudio para mantener el enmascaramiento durante todo el ensayo clínico. En otras palabras, el placebo debe tener igual forma, color, textura, peso, sabor y aroma.

Las farmacéuticas mantienen los detalles en secreto

Con frecuencia, las farmacéuticas fabrican los placebos que usan en los ensayos clínicos. Los datos técnicos y los métodos analíticos que se usan para los placebos se explican en el certificado de análisis (CoA, por sus siglas en inglés), que forma parte del *dossier* que se envía al ente regulador pertinente cuando se solicita la autorización del producto.

Se espera que los reguladores analicen el CoA para asegurarse de que el placebo y el fármaco en estudio estén bien emparejados y así eliminar una variable desconocida. Sin embargo, los investigadores independientes generalmente desconocen los detalles sobre el contenido del placebo: los fabricantes mantienen esa información en confidencialidad. Por ejemplo, en los ensayos clínicos del Gardasil (la vacuna contra el VPH), el fabricante a menudo usó un placebo que contenía sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS) —un adyuvante que aumenta la

respuesta inmune— y mantuvo la fórmula como secreto confidencial.

De hecho, es inusual que se divulgue la fórmula exacta de un placebo [4] en la publicación con revisión por pares de un ensayo clínico. Además, las publicaciones médicas no solicitan a los autores —ni a los fabricantes de medicamentos— que revelen el contenido del placebo ni que publiquen el CoA. Los placebos pueden contener excipientes, como químicos, colorantes o alérgenos que pueden causar efectos secundarios accidentalmente, lo que pondría en duda la confiabilidad de los datos del estudio y la transparencia de información importante.

En 2017, Robert Shader, médico y editor en jefe de *Clinical Therapeutics*, expresó su preocupación cuando en un estudio [5] en el que participaron pacientes con esclerosis múltiple —que se publicó en el *New England Journal of Medicine*—, se administró un anticuerpo monoclonal (*ocrelizumab*) a un grupo, y el otro recibió un placebo “emparejado”. ¿Pero qué tenía el placebo? “¿Solución salina? ¿O el mismo vehículo en el que se disolvió el anticuerpo monoclonal?” Esas fueron las preguntas que planteó Shader [6]. Poco tiempo después, hizo el siguiente anuncio [7] para los autores prospectivos:

“A partir del 1 de enero de 2018 (número 1, volumen 40), será requisito incluir en la sección “Métodos” una descripción completa de cualquier placebo (PBO) o control emparejado que se haya usado en un ensayo clínico. Ya no será suficiente indicar simplemente que se usó un placebo. Esto quiere decir que se debe detallar el color, la forma (cápsula, comprimido o líquido), el contenido (por ejemplo, lactosa), incluyendo los colorantes, el sabor (si lo tiene) y la presentación (por ejemplo, de doble simulación). En cuanto a los PBO sólidos, también se debe describir la forma, y se debe especificar si es activo o inactivo. Además, se deben incluir todos los esfuerzos que se hayan hecho por estudiar el éxito del emparejamiento. Por ejemplo, ¿podrían los participantes/pacientes o los médicos que evalúan/puntúan el tratamiento adivinar la asignación? También se deben describir detalladamente los procedimientos simulados. Establecemos estos cambios como parte de nuestro continuo esfuerzo por facilitar que se repliquen los resultados de los ensayos clínicos. Con mucha frecuencia, esta valiosa información no se incluye en los resultados publicados. Si no se empareja adecuadamente al placebo con el fármaco o la vacuna en estudio, existe el riesgo de que no se notifiquen adecuadamente los daños o que los resultados sean confusos [8]. Asimismo, se plantearían cuestiones éticas en torno a si el consentimiento de los pacientes para participar en el estudio es válido.

Aun cuando uno de nosotros (TJ) descubrió pruebas de que en un ensayo clínico pivotal de una vacuna contra el VPH se había notificado erróneamente que un ingrediente “activo” del placebo era inerte, ni los autores ni los editores [9] hicieron nada por corregir el error.

El placebo del ensayo clínico JUPITER

El ensayo clínico JUPITER [10] investigó el efecto de 20 mg de la *rosuvastatina* (Crestor) en “personas sanas” con un riesgo bajo de padecer cardiopatías. Fue un estudio muy controvertido porque, a pesar de recibir críticas importantes [11], sentó las bases para la aprobación regulatoria de la *rosuvastatina* para prevenir un “primer episodio cardiovascular”. Hubo un aspecto de este estudio que llamó nuestra atención. Si bien los dolores musculares fueron similares en el grupo que recibió la estatina y en el grupo placebo, la tasa de dolores musculares que se notificó en el grupo placebo (que tomaba el comprimido “inerte”) fue mucho mayor (15,4%) que en los grupos placebo de otros ensayos clínicos con estatinas (<5%) [13].

Por ese motivo, intentamos obtener el CoA del placebo que se usó en el ensayo clínico JUPITER con la esperanza de que pudiera explicar por qué los “participantes sanos” del grupo placebo, que tenían un riesgo bajo de padecer cardiopatías, experimentaban una tasa inusualmente alta de dolor muscular.

El proceso para obtener el CoA de un placebo usado en un ensayo clínico resultó difícil. La publicación con revisión por pares en la *New England Journal of Medicine* no incluía información sobre el contenido del placebo; tampoco el protocolo del estudio, que solo lo describía como un placebo “emparejado”.

Después contactamos al investigador principal, Paul Ridker [14], profesor de Medicina en la Universidad de Harvard y del Hospital Brigham and Women's, pero no respondió a nuestros correos electrónicos.

Consultamos a la EMA, dado que proporciona acceso a algunos datos regulatorios. Sin embargo, la Agencia nos informó que no había aprobado ninguna estatina sola (sólo había aprobado dos productos que combinan estatinas y fibratos), así que nos dirigimos a los estados miembro de la UE.

El organismo regulador de Holanda (la Junta de Evaluación de Medicamentos o MEB, por sus siglas en inglés) había aprobado la *rosuvastatina* y había confirmado [15] que tenían los datos sobre el ensayo clínico JUPITER. Pero, tras enviar varios correos electrónicos en el transcurso de varios meses solicitando acceso al CoA, el organismo finalmente admitió que no estaba en posesión de dicho documento.

También presentamos una solicitud al regulador de medicamentos australiano, la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (*Therapeutic Goods Administration* o TGA, por sus siglas en inglés), que nos informó que la información solicitada “no está disponible al público, y la TGA no está en posición de publicar esa información ... sin el permiso del patrocinador (AstraZeneca Pty Ltd).

La TGA también indicó que podíamos hacer la solicitud mediante un proceso formal por la Ley de Libertad de Información (FOIA). No obstante, no garantizaban que se divulgara la información “si el patrocinador planteaba objeciones válidas” o si los documentos estaban protegidos por excepción, según la Ley FOIA. La TGA sugirió que contactáramos directamente al fabricante, y eso fue lo que hicimos.

Después de varios correos electrónicos y de demoras prolongadas, finalmente obtuvimos una respuesta de AstraZeneca, en la que afirmaban que podíamos “solicitar” el acceso a la información, pero no podríamos compartir la información con terceros sin restricciones. La empresa estipuló en las condiciones que no podíamos publicar el CoA en publicaciones con revisión por pares, y que cualquier análisis que hiciéramos del CoA tendría que ser “revisado previamente” por la empresa, ya que son propietarios de la información.

Nos negamos a aceptar las condiciones de AstraZeneca. Este tipo de controles en los que la investigación debe ser vetada por las farmacéuticas o en las que se exige a los investigadores que firmen acuerdos de confidencialidad puede reprimir a la ciencia abierta [16].

Falta de transparencia

Nuestros intentos de analizar independientemente la formulación del placebo usado en el ensayo clínico JUPITER para eliminar una variable desconocida fueron largos, complejos y, al final, infructuosos. Dado que aún se desconoce el contenido del placebo, no podemos esclarecer si la ausencia de algún aumento en el daño musculoesquelético en el ensayo clínico JUPITER fue un resultado confiable. Además, persisten las incógnitas respecto a si los reguladores analizaron adecuadamente el documento antes de tomar la decisión de aprobar la estatina. Nos preocupa que se mantengan en secreto algunos aspectos importantes de los ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica y que los fabricantes tengan la última palabra sobre los resultados de los ensayos clínicos de estos medicamentos que se utilizan con tanta frecuencia.

Referencias

1. Episode 1999 – Robert Kennedy, Jr. [podcast]. The Joe Rogan Experience. 15 de junio de 2023. <https://open.spotify.com/episode/3DOfcTY4vivyXsIXO89NXvg>
2. Demasi, E. PHD, Jefferson, T. Placebo—The Unknown Variable in a Controlled Trial. *Jama Intern Med.* 22 de febrero de 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2776287>
3. Moncrieff, J., Wessely, S., Hardy, R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14974002/>
4. Shader, R. I. MD. Placebos, Active Placebos, and Clinical Trials. *Clinical Therapeutics.* 28 de febrero de 2017. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30116-9/](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30116-9/)
5. Montalban, X. MD, Hauser, S. L. MD, Kappos, L. MD, Arnold, D. L. MD, Bar-Or, A. MD, Comi, G. MD, de Seze, J. MD, Giovannoni, G. MD, Hartung, H. MD, Hemmer, B. MD, Lublin, F. MD, Rammohan, K. W. MD, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine.* 19 de enero de 2017. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468>
6. Shader, R. I. MD. Placebos, Active Placebos, and Clinical Trials. *Clinical Therapeutics.* Volumen 39, número 3, 2017. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30116-9/pdf](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30116-9/pdf)
7. Shader, R. I. MD. Placebos and Clinical Therapeutics. *Clinical Therapeutics.* 23 de junio de 2017. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30729-4/](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30729-4/)
8. Doshi, P., Bourgeois, F., Hong, K. et al. Adjuvant-containing control arms in pivotal quadrivalent human papillomavirus vaccine trials: restoration of previously unpublished methodology. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 17 de marzo de 2020. <https://ebm.bmj.com/content/25/6/213>
9. Jefferson, T. Refining the E in EBM. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 27 de julio de 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111348>
10. Ridker, P. M. MD, Danielson, E. MIA, Fonseca, F. A. H. MD, Genest, J. MD, Gotto, A. M. Jr. MD, Kastelein, J. J. P. MD, Koenig, W. MD, Libby, P. MD, Lorenzatti, A. J. MD, MacFadyen, J. G. BA, Nordestgaard, B. G. MD, Shepherd, J. MD, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. 20 de noviembre de 2008. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0807646>
11. López, A., Wright, J. Rosuvastatin and the JUPITER trial: critical appraisal of a lifeless planet in the galaxy of primary prevention. *Int J Occup Environ Health.* Enero-marzo 2012. <https://doi.org/10.1179/107732512z.0000000008>
12. Maningat, P. MD, Breslow, J. L. MD. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients. *The New England Journal of Medicine.* 15 de diciembre de 2011. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1112023>
13. Fernandez, G. MD, Spatz, E. S. MD, Jablecki, C. MD, Phillips, P. S. MD. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* Junio de 2011. <https://www.ccm.org/content/ccjom/78/6/393.full.pdf>
14. Brigham and Women’s Hospital. Paul M Ridker, MD, MPH. <https://prevmed.bwh.harvard.edu/paul-m-ridker-md-mp/>
15. Jefferson, T., Demasi, M., Doshi, P. Statins for primary prevention: what is the regulator’s role? *BMJ Evidence-Based Medicine.* 26 de febrero de 2020. <https://ebm.bmj.com/content/26/4/162>
16. The BMJ. Precedent pushing practice: Canadian court orders release of unpublished clinical trial data. 19 de julio de 2018. <https://blogs.bmj.com/bmj/2018/07/19/precedent-pushing-practice-canadian-court-orders-release-of-unpublished-clinical-trial-data/>

Common Sense Oncology: resultados que importan (*Common Sense Oncology: outcomes that matter*)

Booth CM, Sengar M, Goodman A et al,

Lancet Oncol. 2023;24(8):833-835. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00319-4.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00319-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00319-4/fulltext#articleInformation)

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: mejorar los ensayos clínicos oncológicos, calidad de vida de los pacientes oncológicos, tratamientos oncológicos de calidad, criterios de valoración centrados en el paciente

La oncología necesita recalibrar su estrategia para centrarse más en el paciente y dar prioridad a una atención oncológica equitativa. Un enfoque que priorice las necesidades de los pacientes, aportando tratamientos que mejoren su supervivencia y calidad de vida, que promueva la toma de decisiones

fundamentadas y que garantice que estos tratamientos estén al alcance de todos los pacientes.

En abril de 2023, oncólogos, académicos y defensores de los pacientes de todo el mundo se reunieron en la Queen's University (Kingston, Ontario, Canadá). Los objetivos de esta reunión eran establecer los principios básicos para guiar el desarrollo de un movimiento de Oncología con Sentido Común (*Common Sense Oncology* o CSO), centrado en el paciente, establecer objetivos y un plan de acción, y difundir los principios rectores de la

Oncología con Sentido Común para que los ensayos y tratamientos oncológicos se centren en los resultados que importan a los pacientes.

La misión, visión y principios rectores de CSO se muestran en el recuadro. La CSO se centrará inicialmente en tres pilares: generación de evidencia, interpretación de la evidencia y comunicación de la evidencia. Este trabajo estará centrado en el paciente y hará hincapié en la equidad en materia de salud. Los proyectos de la CSO buscarán soluciones a problemas con objetivos medibles que influyan en la investigación, la educación, la prestación de servicios médicos y las políticas relacionadas con el cáncer.

Oncología con sentido común (CSO): resultados que importan

Misión: Garantizar que la atención oncológica se centre en los resultados que importan al paciente

Visión: Los pacientes tienen acceso a tratamientos oncológicos que aportan mejoras significativas en los resultados que les importan, independientemente del lugar donde vivan o de su sistema de salud. Para hacer realidad esta visión, aspiramos a que:

- Los resultados que importan a los pacientes guíen los ensayos clínicos para el registro de fármacos; y esos resultados se constituyan en el estándar para cada decisión reguladora relativa a un fármaco.
- Los informes de los ensayos sean transparentes y utilicen un lenguaje comprensible para oncólogos y pacientes.
- Los pacientes reciban un mensaje claro sobre las opciones de tratamiento, lo cual les permitirá tomar decisiones informadas y acordes con sus objetivos y valores personales.
- Los únicos tratamientos registrados, reembolsados y recomendados serán los que pueden mejorar significativamente la vida de los pacientes.
- La Oncología con Sentido Común, que está fundamentada en la medicina basada en la evidencia y la valoración crítica, se convierte en un componente curricular básico en los programas de formación oncológica.
- Los sistemas de salud invierten en el desarrollo de nuevos tratamientos y en garantizar que los pacientes tengan acceso a tratamientos de eficacia comprobada, beneficiándose de ellos.

Principios rectores

1. El acceso a una atención oncológica de calidad es un derecho humano básico: a ningún paciente se le debe negar el acceso a un tratamiento eficaz ni se le puede causar problemas económicos para que pueda recibir buena atención oncológica.

2. Las necesidades de los pacientes y de la sociedad deben guiar la investigación y la atención oncológica.
3. La participación de los pacientes y de la sociedad es esencial a la hora de tomar decisiones políticas.
4. Los pacientes deben esperar que los tratamientos recomendados mejoren significativamente su supervivencia o su calidad de vida.
5. La toma de decisiones de forma compartida entre pacientes y oncólogos debe estar basada en los valores del paciente, y estar fundamentada en una medicina que se sustente en la evidencia y en la evaluación crítica.
6. Los tratamientos contra el cáncer deben tener un precio justo para el contexto en el que se van a utilizar.
7. La equidad en el acceso a una atención de gran calidad debe ser tan prioritaria, al mismo nivel que la innovación y los nuevos tratamientos.
8. La atención oncológica integral centrada en el paciente incluye la integración oportuna de la oncología psicosocial, la supervivencia y los cuidados paliativos.

El primer pilar es la generación de evidencia, cuyo objetivo es garantizar que los ensayos clínicos utilicen e informen sobre los resultados que importan a los pacientes. Este eje de trabajo tratará de ofrecer soluciones para mejorar el diseño y la información sobre los ensayos clínicos, a fin de garantizar que se dé prioridad a los resultados que interesan a los pacientes.

El segundo pilar es la interpretación de la evidencia, cuyo objetivo es fomentar el pensamiento crítico en los médicos clínicos. Para ayudar a los pacientes en la toma de decisiones, los oncólogos deben estar bien formados en la valoración crítica. Cada oncólogo y los comités que elaboran guías clínicas deben evitar recomendar tratamientos basados en ensayos mal diseñados o mal documentados que muestren beneficios insignificantes. El objetivo de este eje de trabajo es capacitar a los oncólogos para que tomen decisiones clínicas sólidas y alineadas con los resultados que importan a los pacientes.

El tercer pilar es la comunicación de la evidencia, cuyo objetivo es mejorar la comprensión de los pacientes, el público y los responsables políticos sobre las opciones de tratamiento del cáncer. Este eje de trabajo estudiará la manera de facilitar una toma de decisiones mejor informada por parte de los pacientes, el compromiso de los responsables políticos y el trabajo con los periodistas, para garantizar que las noticias de los medios de comunicación sean equilibradas, contextualizadas y menos sensacionalistas.

La CSO promoverá intervenciones que mejoren visiblemente la vida de los pacientes. Celebraremos los ensayos bien realizados y promoveremos los tratamientos eficaces, pero también denunciaremos y cuestionaremos las intervenciones que puedan causar más daños que beneficios.

La CSO agradece la participación de todas las partes interesadas, especialmente los grupos de defensa de los pacientes. La CSO educará y capacitará a la próxima generación de oncólogos para

que mejoren nuestro campo en beneficio de los pacientes. Trataremos de reducir las desigualdades mundiales y regionales en el acceso a una atención asequible y de alta calidad.

El tratamiento de los brazos control en los ECA oncológicos debe ser adecuado

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: diseño de los ensayos clínicos oncológicos, grupo control en los ensayos clínicos oncológicos, tratamiento adecuado cuando hay progresión del cáncer, ensayos clínicos cruzados, impacto del diseño del ensayo clínico en los resultados de eficacia

Un artículo publicado en el *Journal of Clinical Oncology* aboga por garantizar que los participantes en el grupo control de los Ensayos Clínicos Aleatorios (ECA) con productos oncológicos reciban el tratamiento adecuado cuando avance su enfermedad [1].

El artículo empieza recordando que la ética de los ECA se basa en que, en el momento de la inscripción, hay incertidumbre sobre qué estrategia de tratamiento es la mejor. Los participantes asumen ciertos riesgos, incluyendo la exposición a la toxicidad desconocida de los productos experimentales, y los inconvenientes de tener que acudir a más consultas y hacerse más pruebas diagnósticas, que en el caso de la oncología pueden ser invasivas (biopsias de médula ósea). En los ECA con fármacos oncológicos, los pacientes suelen seguir el tratamiento especificado en el protocolo hasta la progresión de la enfermedad, el cese del tratamiento por toxicidad, la retirada del paciente, la recomendación del comité de supervisión de los datos de seguridad de interrumpir tempranamente el estudio o la finalización de un periodo de seguimiento preespecificado.

Una cuestión clave, pero que a menudo se pasa por alto, es qué tratamiento recibirán los pacientes después de la progresión de la enfermedad con el tratamiento que hayan recibido durante el ensayo. Garantizar que los pacientes tengan acceso al tratamiento estándar después de la progresión es fundamental, tanto para la atención clínica como para respaldar la justificación ética de incluir pacientes en el ECA. Aunque los organismos reguladores no suelen exigir que los patrocinadores incluyan el tratamiento cruzado en los ensayos aleatorizados, un tratamiento postprogresión óptimo también es esencial para la integridad científica y el valor clínico de los resultados del ensayo.

En primer lugar, los pacientes que optan por asumir los riesgos y las cargas de participar en un ensayo clínico para ayudar a generar conocimientos que respalden el avance de la ciencia médica deben recibir un tratamiento postprogresión estándar adecuado por razones de reciprocidad (Nota de SyF: el artículo original incluye una tabla que documenta como los ensayos clínicos SHINE, ZUMA7, CLL14, ALCYONE, MAIA, AGILE, LATITUDE, VISION, CHECKMATE 9ER, JAVELIN 100 administraron tratamientos substandard a los grupos control después de la progresión de la enfermedad).

En oncología, muchos ensayos aleatorizados de fase III se diseñan para comprobar si determinados tratamientos, que a menudo ya han demostrado su eficacia en líneas avanzadas de tratamiento, ofrecen a los pacientes un mayor beneficio cuando se utilizan en líneas más tempranas de tratamiento. En los ECA

con tratamientos que se sabe que son eficaces, los pacientes asignados aleatoriamente al brazo control que progresan podrían optar por el fármaco en investigación que se utiliza en el ensayo, como atención estándar tras la progresión. Esto también se denomina crossover, y en estas circunstancias puede no ser ético privar al paciente del acceso a ese tratamiento.

Esto podría ser difícil de hacer si el fármaco en investigación no está comercializado o no está disponible en el país del paciente. Sin embargo, la empresa que realiza el ensayo podría suministrar el fármaco a los pacientes por una pequeña fracción del precio habitual. Privar a los pacientes del brazo de control del acceso a la terapia estándar después del ECA también tiene importantes implicaciones científicas.

En oncología, la pregunta clave es si el tratamiento nuevo mejora la calidad de vida o prolonga la supervivencia global (SG) en comparación con el tratamiento estándar. Si los pacientes del brazo control no reciben el tratamiento estándar tras la progresión de la enfermedad, se ven injustamente perjudicados y resulta difícil evaluar si la intervención ha mejorado realmente la calidad de vida o la supervivencia. Entre los ejemplos de ensayos que deberían haber ofrecido el cruce los autores incluyen al ensayo JAVELIN-100 que utilizó avelumab de mantenimiento para el cáncer urotelial, el ensayo SHINE que estudió el uso de ibrutinib más bendamustina-rituximab en el linfoma de células del manto y los ensayos de daratumumab en el mieloma múltiple.

Cuando un ECA pretende fundamentar una decisión estratégica, como incluir un tratamiento en una línea de tratamiento más temprana, no es necesario que el ensayo demuestre que utilizar el fármaco antes es mejor que no utilizarlo (esto ya se sabe). En cambio, el ensayo debe demostrar que el uso del fármaco antes es superior a su uso en etapas más avanzadas. Demostrar la seguridad mediante la no inferioridad o la superioridad en la supervivencia global requiere el seguimiento de los pacientes incluso después de la progresión.

No se debe obligar a los pacientes, pero deben tener la opción de optar por recibir la terapia en investigación.

La evaluación precisa y justa de la supervivencia global es especialmente importante cuando se utilizan criterios de valoración indirectos o subrogados, como la supervivencia libre de progresión (SLP). La SLP se correlaciona mal con la calidad de vida de los pacientes y no capta la toxicidad no mortal del tratamiento, por lo que se debe evaluar la SG para garantizar que las mejoras observadas en la SLP no se producen a costa de una reducción de la supervivencia.

Privar al grupo control del acceso a un tratamiento eficaz tras la progresión puede aumentar la probabilidad de que el grupo que recibió la intervención demuestre un beneficio para la SG (o

disminuir la probabilidad de un perjuicio para la SG, en el contexto de una mayor toxicidad).

A menudo existe confusión sobre si un cruce adecuado constituye un factor de confusión, es decir, si la recepción del tratamiento experimental por parte de los pacientes del grupo control tras la progresión afecta de forma inadecuada a los resultados del ensayo, en particular la SG. Pero cuando se sabe que un fármaco es eficaz, no se trata de un factor de confusión, sino más bien del brazo de comparación deseado del estudio, tanto por el bien de los participantes en el ensayo como para garantizar que el ensayo produzca los resultados más útiles para informar la práctica clínica.

Por último, en los ensayos clínicos, el acceso a la terapia estándar posterior a la progresión puede ayudar a distribuir de forma más justa los beneficios y las cargas de la investigación clínica. Los pacientes de países de bajos ingresos ya soportan la carga de los ensayos clínicos de fármacos que acabarán siendo

prohibitivamente caros en sus países. Algunos médicos y hospitales de esos países quieren hacer ensayos clínicos para poder ofrecer un tratamiento a sus pacientes.

Exigir a los patrocinadores e investigadores que describan y justifiquen con más detalle la atención posterior a la progresión no sólo animaría a las empresas a facilitar el acceso a sus fármacos, sino que también informaría a los clínicos sobre si la toxicidad del tratamiento restringe las opciones terapéuticas posteriores. Actualmente se habla poco sobre las terapias posteriores a la progresión y a menudo esa información queda relegada al material suplementario.

Fuente Original

1. Edward R. Scheffer Cliff, Aaron S. Kesselheim, William B. Feldman. Ensuring Ethical Postprogression Therapy for Patients in Randomized Trial Control Arms. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:24, 3984-3987 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.02675?role=tab> (de libre acceso en inglés)

¿Cómo se pueden mejorar los ensayos clínicos aleatorizados en oncología?

Neil Osterweil

Medscape, 11 de agosto de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911234>

Los ensayos controlados aleatorizados en oncología pueden hacer o destruir un fármaco en investigación del que dependen la vida de los pacientes y las ganancias de las compañías farmacéuticas.[1]

Estos ensayos generalmente enfrentan dos opciones, un tratamiento bajo investigación y otro de control, normalmente un estándar de atención, para ver cuál tiene un mayor beneficio.

Pero hay áreas éticas grises en el diseño de los ensayos que pueden, de manera intencional o inadvertida, inclinar la balanza a favor del grupo experimental. Estos sesgos pueden dar como resultado una atención deficiente para los participantes del ensayo, incluso causar daños, y pueden invalidar o diluir los hallazgos científicos.

Un problema importante es si los participantes en el grupo de control reciben el estándar de atención o la terapia activa después de la progresión de la enfermedad. En la jerga de los ensayos clínicos, esta práctica se denomina cruce.

Los pacientes que no reciben la terapia de atención estándar después de la progresión de la enfermedad pueden estar "injustamente en desventaja", según los expertos de un comentario publicado a finales de junio [1].

Lo que es peor, el cruce óptimo no siempre ocurre, dijo a *Medscape Noticias Médicas* el autor del comentario Dr. Edward R. Scheffer Cliff, con un master en salud pública del Brigham and Women's Hospital en Boston, Estados Unidos.

Un ejemplo reciente proviene del ensayo ADAURA, que compara la terapia adyuvante con osimertinib con placebo después de la resección completa del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IB-IIIa localizado, o localmente avanzado, que alberga mutaciones de EGFR.

El ensayo, que comenzó en noviembre de 2015, se abrió antes de tiempo y se detuvo por recomendación del comité independiente de monitoreo de datos porque osimertinib se asoció con una reducción de casi 80% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte.[2] Estos datos llevaron a su aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) en 2018 como tratamiento de primera línea en este entorno.

Los datos recientes de sobrevida global de ADAURA, presentados en el Congreso Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2023, ayudaron a confirmar el beneficio del fármaco: osimertinib se asoció con una reducción de 51% en el riesgo de muerte en comparación con el placebo.

Pero los críticos de este informe estaban preocupados por el hecho de que, a pesar de los beneficios informados de osimertinib, solo 79 de 205 pacientes (38,5%) en el grupo de control que recayeron recibieron el tratamiento, que ahora se considera estándar de atención en este entorno.

La baja tasa de cruce en el ensayo de osimertinib representa una falla grave en el diseño del ensayo y, potencialmente, un problema ético.

En el comentario, el Dr. Cliff, junto con sus colaboradores, el Dr. Aaron S. Kesselheim, J. D., con un master en salud pública, y el Dr. William B. Feldman, D. Phil., con un master en salud pública, detallaron los problemas éticos asociados con el cruce deficiente.[1]

"En el diseño ético de los ensayos clínicos, los pacientes hacen importantes sacrificios para participar y, a cambio, la comunidad académica y clínica les debe un trato óptimo tanto durante la parte de intervención del ensayo como, si progresan, después de la progresión, especialmente cuando está directamente en el

control del patrocinador que el fármaco que producen esté disponible para un participante", escribieron el Dr. Cliff y sus colaboradores.

Los autores llevaron la atención hacia 10 ensayos clínicos, incluidos SHINE, ZUMA-7, CLL14, ALCYONE y JAVELIN 100, que tuvieron cruces problemáticos. En el ensayo SHINE, por ejemplo, 39% de los pacientes del grupo de control con linfoma de células del manto recibieron terapia BTKi después de la progresión, mientras que en el ensayo ALCYONE de mieloma múltiple, solo 10% de los pacientes de control recibieron daratumumab en la primera progresión. El ensayo VISION tuvo la tasa de cruce más baja, con solo un paciente del grupo de control (0,5%) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que recibió lutecio-PSMA-617 después de la progresión.

"Privar a los pacientes del grupo de control del acceso a la terapia posterior al ensayo controlado aleatorizado estándar también tiene implicaciones científicas importantes", escribieron el Dr. Cliff y sus colaboradores. En oncología, "si los pacientes en el grupo de control no reciben la terapia de atención estándar

después de la progresión de la enfermedad, entonces están en una desventaja injusta y se vuelve difícil evaluar si la intervención realmente mejoró la calidad de vida o la sobrevida".

Los ensayos clínicos deben diseñarse teniendo en cuenta tanto el comportamiento ético como la integridad científica, comentó el Dr. Cliff a Medscape. Corresponde a todos los involucrados directa o indirectamente en los ensayos aleatorizados asegurarse de que estén diseñados con un desenmascaramiento obligatorio en el momento de la progresión de la enfermedad, y que el patrocinador permita y financie el cruce y lo exijan los investigadores del ensayo y la Food and Drug Administration.

Cuando se trata de ensayos clínicos y los sacrificios que hacen los pacientes para participar, "creo que todos deben mejorar", afirmó el Dr. Cliff.

El comentario del Dr. Cliff y colaboradores fue apoyado por Arnold Ventures. El Dr. Cliff reveló la financiación institucional de la empresa. El Dr. Kesselheim informó el reembolso por el testimonio de expertos. El Dr. Feldman informó consultoría para Alosa Health and Aetion, y testimonio como experto en litigios.

La futilidad en los ensayos clínicos: el caso de RACECAT

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: interrupción de los ensayos clínicos, ensayos clínicos fútiles, DSMB, futilidad estadística de un ensayo clínico, RACECAT

Hay ensayos clínicos que se suspenden por futilidad, es decir porque se determina que el ensayo clínico no logrará los objetivos. La futilidad puede deberse a la falta de evidencia que respalde el beneficio deseado, a evidencia de daños o a cuestiones prácticas que hacen que la conclusión exitosa del estudio sea improbable.

Un artículo publicado en JAMA [1], que resumimos a continuación, discute como Pérez de la Ossa et al [2] comunicaron los resultados de RACECAT, un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados que evaluaba la estrategia óptima de transporte a un hospital de los pacientes que residen en zonas no urbanas y se sospecha que han tenido un ictus isquémico por oclusión de grandes vasos. El ensayo comparó el efecto de transportar directamente a los pacientes a un centro con capacidad de trombectomía (estrategia experimental) frente a transportarlos al centro más cercano (estrategia de control). El criterio de valoración primario fue la discapacidad a los 90 días, según la escala de Rankin modificada (mRS). El diseño del ensayo incluyó normas de interrupción preespecificadas, tanto para la eficacia como para la futilidad, dos análisis provisionales para revisar los resultados, y un análisis final.

El ensayo RACECAT se interrumpió por futilidad tras el segundo análisis intermedio a raíz de una recomendación del comité de monitorización de datos y seguridad (DSMB) porque se había cumplido una regla de futilidad vinculante preespecificada. La norma sugería que no era probable que la aparente falta de eficacia del transporte directo a un centro capacitado para hacer trombectomías se revirtiera completando el ensayo clínico.

La futilidad puede ser estadística, como en el ensayo clínico de Pérez de la Ossa et al [2], o basarse en la inviabilidad de completar con éxito el ensayo. La futilidad estadística se define como la existencia de una baja probabilidad de que un ensayo alcance su objetivo primario, en caso de que el ensayo se complete según lo previsto. En contraste con la futilidad estadística, la inviabilidad se produce cuando no se puede reclutar a participantes elegibles, se agota la financiación o surgen acontecimientos externos (p. ej., un terremoto o la aprobación de una terapia competidora obvia la necesidad de la terapia que se está probando) que obligan a su finalización anticipada. Los ensayos que se interrumpen por futilidad estadística, por definición, deben considerarse negativos, mientras que los que se interrumpen por inviabilidad suelen considerarse no concluyentes.

Las reglas estadísticas de futilidad pueden ser vinculantes, lo que significa que el ensayo debe detenerse si se cumplen los criterios preespecificados; o no vinculantes, lo que significa que el ensayo puede continuar, aunque se cumplan los criterios estadísticos de futilidad. El incumplimiento de una regla de futilidad vinculante compromete las características operativas de un estudio (por ejemplo, el control de falsos positivos - errores de tipo I) y la integridad científica del ensayo clínico. Las reglas de futilidad no vinculantes dan flexibilidad al DSMB para recomendar la continuación del estudio.

Los investigadores también pueden describir pautas de interrupción más informales, por ejemplo, describiendo las consideraciones generales sobre el equilibrio entre el beneficio para el paciente, el riesgo y el valor científico que se deben tener en cuenta para decidir cuándo se debe interrumpir el ensayo, en lugar de proporcionar criterios estadísticos específicos.

Las reglas de interrupción de la futilidad ayudan a proteger los intereses de los participantes en el estudio y de la sociedad al reducir la probabilidad de que una intervención ineficaz o perjudicial se investigue durante más tiempo del necesario o en más participantes de los necesarios.

Los ensayos que se interrumpen prematuramente por futilidad deben interpretarse con cautela.

Un ensayo clínico que se detiene prematuramente por futilidad recopila menos datos que si el ensayo continuara con el tamaño de muestra previsto originalmente. Las muestras de mayor tamaño permiten estimar con mayor precisión los beneficios del tratamiento y las tasas de acontecimientos adversos. Las estimaciones de los efectos del tratamiento realizadas a partir de un ensayo detenido anticipadamente por futilidad serán menos precisas que las obtenidas si el ensayo hubiera continuado hasta su número máximo de participantes.

¿Cómo se utilizó la futilidad en RACECAT?

En el ensayo RACECAT, no estaba claro si los pacientes con sospecha de ictus isquémico debían ser transportados al centro primario más cercano donde tratarían el ictus o si era mejor trasladarlos a un centro integral de ictus con capacidad de trombectomía. Se definió un límite estadístico de futilidad vinculante. El segundo análisis intermedio preespecificado se realizó después de que 1.225 o aproximadamente el 70% del número máximo previsto de pacientes completaran 90 días de seguimiento. En este análisis se activó la regla de interrupción

vinculante preespecificada, lo que dio lugar a la recomendación del DSMB de interrumpir el ensayo por futilidad, con 1.401 pacientes reclutados. Esta interrupción del ensayo se produjo porque la diferencia observada entre las estrategias de transporte no era coherente con el beneficio supuesto en el protocolo, lo que dio lugar a una baja probabilidad de que el ensayo pudiera demostrar un beneficio si se completaba según lo previsto.

¿Cómo afecta la futilidad a la interpretación de RACECAT?

Pérez de la Ossa et al [2] informaron una odds ratio para el criterio de valoración primario, la puntuación mRS a los 90 días, de 1,03, con un IC del 95% de 0,82 a 1,29. Basándose en las características del diseño, el RACECAT tuvo una potencia del 80% para detectar una mejora del 6% en la proporción de pacientes con un buen resultado funcional (puntuación mRS ≤ 2), equivalente a una odds ratio de 1,35. Los resultados negativos de este ensayo fueron coherentes con la conclusión de que de transportar a los pacientes directamente a un centro con capacidad de trombectomía en lugar de al centro local de ictus más cercano no aportaba un beneficio clínico importante.

Fuente Original

1. Wendelberger B, Lewis RJ. Futility in Clinical Trials. JAMA. 2023;330(8):764–765. doi:10.1001/jama.2023.14111 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2808097>
2. Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, et al; RACECAT Trial Investigators. Effect of direct transportation to thrombectomy-capable center vs local stroke center on neurological outcomes in patients with suspected large-vessel occlusion stroke in nonurban areas: the RACECAT randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(18):1782-1794. doi:10.1001/jama.2022.4404

Desenmascaramiento involuntario en ensayos de enfermedades reumáticas (*Unintentional unblinding in rheumatic disease trials*)

Cody Bruggemeyer, Desh Nepal, Michael Putman

The Lancet 2023; 5(10): e633-e636, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00191-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00191-1)

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(23\)00191-1/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(23)00191-1/fulltext#articleInformation)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(4)

Tags: sesgo en la realización de ensayos clínicos, dificultades para cegar a los participantes en el ensayo clínicos, efectos adversos de los tratamientos experimentales, integridad de los datos de ensayos clínicos reumatológicos

Resumen

Cegar la asignación al tratamiento en los ensayos controlados aleatorios mitiga los sesgos importantes de los estudios observacionales. El desenmascaramiento, por el que los participantes en el estudio o los investigadores se enteran del grupo de tratamiento al que han sido asignados los participantes, representa una amenaza importante para la validez de los resultados del ensayo. Los estudios reumatológicos pueden ser especialmente susceptibles al desenmascaramiento porque los tratamientos de las enfermedades reumáticas a menudo causan altas tasas de efectos secundarios idiosincrásicos y con frecuencia utilizan criterios de valoración subjetivos. A pesar de esta susceptibilidad, el grado en que se produce el desenmascaramiento en los ensayos controlados aleatorizados relacionados con enfermedades reumáticas rara vez se ha evaluado durante los ensayos, o se ha reconocido como una limitación. Los reumatólogos deben ser conscientes de esta importante amenaza para evaluar la validez de los resultados de los ensayos, se deben hacer evaluaciones del

desenmascaramiento y se deben implementar estrategias para prevenirlo cuando sea factible.

Nota de Salud y Fármacos. Medscape hizo un comentario a este artículo que puede leer en el siguiente enlace

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911394> y que entre otras cosas dice:

Los autores seleccionaron una muestra de estudios pivotaes (para registro) de 14 fármacos comúnmente prescritos para afecciones reumáticas sobre los que se disponía de ensayos controlados aleatorizados a doble ciego, en los que se comparaba el principio activo con un placebo.

Los 14 ensayos incluían tratamientos clasificados como fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, algunos de los cuales podían causar efectos secundarios que los placebos no causarían, como reacciones en el sitio de la inyección y de la infusión, y diferencias en los resultados de los informes de laboratorio, señalaron los autores.

En su análisis, el Dr. Bruggemeyer y sus coautores evaluaron las discrepancias en las tasas de efectos adversos notificados entre

los que recibieron los fármacos activos y los placebos, y clasificaron los 14 estudios del siguiente modo:

- Alto riesgo de desenmascaramiento: 9 estudios tenían un riesgo estimado alto de desenmascaramiento, incluidos los ensayos de [adalimumab con citrato](#), [anakinra](#), [anifrolumab](#), [apremilast](#), [ixekizumab](#), [leflunomida](#), [metotrexato](#), [risankizumab](#) y [tofacitinib](#).
- Riesgo moderado de desenmascaramiento: 3 estudios tuvieron un riesgo estimado moderado de desenmascaramiento, incluidos los ensayos de [azatioprina](#), [micofenolato mofetilo](#) y [tocilizumab](#).

- Bajo riesgo de desenmascaramiento: 2 estudios tenían un riesgo estimado bajo de desenmascaramiento, correspondían a ensayos de [belimumab](#) y [rituximab](#).

Muchas de las mediciones de la eficacia de los tratamientos utilizados en reumatología dependen de los informes de los pacientes sobre el alivio del dolor y otros síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, la ampliamente utilizada respuesta de 20% del American College of Rheumatology para la artritis reumatoide incluye componentes que dependen de la evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente y del médico.

Debilidades del uso de datos históricos en el grupo control

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: integridad de la ciencia, grupos control adecuados para los ensayos clínicos, debilidades de los datos históricos en los ensayos clínicos

Un estudio publicado en JAMA [1] dice que los ensayos clínicos aleatorizados siguen siendo la mejor forma de probar un tratamiento porque la aleatorización evita los sesgos de asignación, sin embargo, hay situaciones en que los investigadores optan por utilizar controles históricos para estimar el beneficio del nuevo tratamiento. Según los autores, estos controles históricos son grupos de pacientes que se extraen de una base de datos pre-existente, y el estudio compara los resultados del tratamiento experimental en participantes recién inscritos con los de los pacientes que están en la base de datos pre-existent. Los controles pre-existent pueden proceder de un ensayo clínico previo, de otro ensayo clínico que se esté realizando o de la revisión de historias clínicas.

Los controles históricos se utilizan cuando no es ético tratar al grupo control con placebo, cuando es difícil reclutar (enfermedades raras) o cuando se trata de enfermedades graves o población pediátrica. Sin embargo, este tipo de ensayos tiene limitaciones, y los autores mencionan las siguientes:

- Los pacientes del grupo de control histórico pueden diferir sistemáticamente de los del grupo que recibe el tratamiento, y esto puede sesgar los resultados del ensayo y disminuir la confianza en la exactitud del efecto del tratamiento. Entre los factores de confusión figuran: las diferencias en el estándar de atención entre el control histórico y el grupo experimental; diferencias en la composición de las poblaciones inscritas (nivel de gravedad u otros factores que pueden afectar la salud de los participantes); y en algunos casos, como por ejemplo en el caso covid, los pacientes podrían haber estado expuestos a diferentes variantes del virus.
- el diseño y la forma como se realizó el estudio histórico o la recopilación de datos pueden diferir del estudio en curso. Por ejemplo, el estudio histórico puede realizarse de forma ciega, mientras que el nuevo estudio de grupo único tiene un tratamiento abierto, lo que puede afectar a la evaluación de los resultados. Los estudios pueden tener diferentes criterios de inclusión y exclusión, lo que limita aún más la comparabilidad.

Por último, los estudios pueden tener diferentes procedimientos de recogida de datos, medición de resultados y adjudicación de criterios de valoración. Esto es menos preocupante en el caso de variables objetivas y claramente definidas, como la mortalidad, pero puede ser una consideración importante en el caso de variables que requieran adjudicación o que sean sensibles al método de medición (p. ej., medidas de resultados comunicados por los pacientes).

Hay muchas fuentes posibles de confusión cuando se utilizan controles históricos, y la importancia de estas limitaciones se debe evaluar en el contexto de cada ensayo específico.

Los autores estiman que hay alternativas al uso de controles históricos cuando es difícil aleatorizar al control. Una opción es utilizar un objetivo de desempeño, potencialmente derivado de los resultados publicados de múltiples estudios previos. En lugar de utilizar datos de pacientes individuales de un ensayo previo, se define un objetivo de desempeño para un grupo de control hipotético (p. ej., "tasa de recaída <50%"). Aunque este enfoque tiene muchas de las mismas limitaciones que el uso de controles históricos, puede ser preferible en casos en los que se dispone de estimaciones bibliográficas de los resultados en el grupo de control, pero no se puede acceder a los datos individuales a nivel de paciente. Otra alternativa es utilizar controles históricos para aumentar un grupo control aleatorizado simultáneamente, en lugar de basarse únicamente en los controles históricos.

Tras dar estas explicaciones teóricas, los autores analizan como Coehlo et al [2] utilizaron los datos del ensayo NEURO -TTR, que estudió el tratamiento con eplonterseno en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina. El análisis primario compara los resultados de los participantes asignados a recibir eplontersén con los de una población control de participantes a los que se administró placebo en un ensayo clínico previo. El artículo concluye que los pacientes del grupo control histórico eran algo mayores, tenían más probabilidades de padecer una enfermedad grave, y tenían una mayor representación de pacientes norteamericanos y menos pacientes de Sudamérica, Australia y Asia. Los criterios de valoración de la eficacia tenían distribuciones similares al inicio del estudio, lo que respalda la credibilidad del control. Aunque la preocupación por la comparabilidad de los controles históricos con los pacientes

contemporáneos no se puede eliminar por completo, en el caso del eplontersen, la gran magnitud del efecto del tratamiento puede reducir cualquier preocupación persistente sobre la validez de las conclusiones extraídas utilizando un grupo de control histórico.

Fuente Original

1. Marion JD, Althouse AD. The Use of Historical Controls in Clinical Trials. *JAMA*. 2023;330(15):1484–1485. doi:10.1001/jama.2023.16182 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810249> (de libre acceso en inglés)
2. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, et al; NEURO-TTRansform Investigators. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *JAMA*. Published online September 28, 2023. doi:10.1001/jama.2023.18688

Uso de datos existentes para las aprobaciones regulatorias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(4)

Tags: uso de datos históricos para solicitar licencia de medicamentos, guía de la FDA, uso de datos existentes para emular ensayos clínicos, MDL-OMOP, historias clínicas electrónicas y ensayos clínicos, facturas médicas y ensayos clínicos

Los autores del artículo que resumimos [1] han querido comprobar si las guías de la FDA para utilizar datos recopilados fuera de los ensayos clínicos (p. ej., datos de historias clínicas electrónicas [HCE] y de facturas de seguros) para evaluar la seguridad y eficacia de los productos médicos [2] son útiles. Obviamente, la mayor parte de veces estos datos se utilizarían para evaluar nuevas indicaciones clínicas de fármacos autorizados y para cumplir los requisitos de ensayos posteriores a la comercialización.

Estudios previos encontraron que pocos ensayos pueden emularse de manera factible usando facturas y / o datos estructurados de HCE. Estos investigadores analizaron la factibilidad de usar datos recopilados fuera de los ensayos clínicos para emular los ensayos pivotaes que respaldan las solicitudes suplementarias de nuevos medicamentos (sNDA) y las solicitudes suplementarias de licencias biológicas (sBLA) aprobadas por la FDA entre 2017 y 2019.

Utilizando la base de datos Drugs@FDA, estos autores identificaron las sNDA y sBLA para nuevas indicaciones que aprobó la FDA durante el periodo indicado, así como los estudios pivotaes correspondientes. Posteriormente vincularon los datos de los ensayos pivotaes a sus registros en ClinicalTrials.gov y extrajeron información sobre la indicación, los criterios de elegibilidad, los comparadores y los criterios primarios de valoración. A continuación, determinaron la proporción de ensayos para los que se podían obtener las indicaciones, el 80% de los criterios de elegibilidad, los comparadores y los criterios primarios de valoración utilizando elementos de datos y códigos de facturas y/o datos estructurados de HCE y del Modelo de Datos Comunes (MDC) de la Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP), versión 5.4 (Grupo de Trabajo MDC) (eTabla en el Suplemento 1). También realizaron análisis de sensibilidad post hoc clasificando los comparadores placebo como determinables y reduciendo el umbral de los criterios de elegibilidad al 50%.

Resultados. Entre 2017 a 2019, la FDA aprobó 138 sNDA y sBLA para nuevas indicaciones basadas en 172 ensayos pivotaes. Utilizando facturas y / o datos estructurados de las HCE, se pudieron obtener las indicaciones para 56 ensayos (32,6%), al menos el 80% de los criterios de elegibilidad para 11

ensayos (6,4%), comparadores activos para 91 ensayos (52,9%) y criterios primarios de valoración para 33 ensayos (19,2%), que difieren por áreas de indicación. Hubo 1 ensayo (0,6%) para el que se pudieron obtener estos 4 tipos de información, que aumentó a 5 ensayos (2,9%) cuando se incluyeron los comparadores placebo como determinables y a 21 ensayos (12,8%) cuando se redujo el umbral de los criterios de elegibilidad al 50%.

Con los datos organizados mediante el MDL OMOP, las indicaciones se pudieron obtener para 114 ensayos (66,3%), al menos el 80% de los criterios de elegibilidad para 80 ensayos (46,5%), los comparadores activos para 91 ensayos (52,9%) y los criterios primarios de valoración para 104 ensayos (60,5%), con diferencias por áreas de indicación. Hubo 31 ensayos (18,0%) para los que se pudieron determinar los 4 criterios, que aumentaron a 42 ensayos (24,4%) cuando se contaron los comparadores de placebo como determinables y a 77 ensayos (44,8%) cuando se redujo el umbral de los criterios de elegibilidad al 50%.

Discusión. Los resultados mostraron que sólo 1 ensayo podía emularse de forma factible utilizando facturas contemporáneas y/o datos estructurados de HCE, pero que podían emularse más ensayos cuando se utilizaban datos organizados con el MDL OMOP y cuando se relajaban los criterios de elegibilidad o se permitían comparadores placebo. Estos hallazgos sugieren que es más probable que las emulaciones de ensayos objetivo complementen o difieran en su diseño de los ensayos pivotaes que respaldan las aprobaciones de indicaciones suplementarias, tal vez mediante el uso de diferentes criterios de elegibilidad o de criterios clínicos de valoración.

Los autores concluyen que futuros estudios deben investigar cómo las facturas contemporáneas y/o los datos estructurados de las HCE se pueden utilizar mejor para complementar los ensayos clínicos y evaluar la seguridad y eficacia de los productos médicos.

Fuente Original

1. Janda GS, Wallach JD, Dhodapkar MM, Ramachandran R, Ross JS. Feasibility of Emulating Clinical Trials Supporting US FDA Supplemental Indication Approvals of Drugs and Biologics. *JAMA Intern Med*. Published online October 02, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.4073 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2810307> (de libre acceso en inglés)

2. 1.U.S Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. FDA; 2018.

Cómo mejorar las revisiones sistemáticas

Salud y Fármacos

Salud y Fármacos: Ética y Derecho 2023; 26(3)

Tags: metodología de la investigación, calidad de las revisiones sistemáticas, formación en metodología de la investigación, calidad de las guías clínicas, Ioannidis

El equipo de Ioannidis ha publicado un interesante artículo en el *Clinical Journal of Epidemiology* [1] criticando la calidad de las revisiones sistemáticas y ofreciendo recursos para mejorarlas. Se trata de un artículo muy técnico que deberían leer todos los que hacen revisiones sistemáticas o utilizan sus resultados. A continuación, solo resumimos los primeros párrafos.

El artículo empieza diciendo que cada vez se hacen más revisiones sistemáticas que influyen en la práctica clínica, en ocasiones de forma extremadamente útil y a menudo de forma errónea y engañosa [2]. Múltiples estudios empíricos han levantado sospechas o aportado evidencia de que muchas de estas revisiones son deficientes, incluyendo una revisión sistemática de 485 estudios publicada en el *Journal of Clinical Epidemiology* [3].

Según los autores, esto se debe a que muchos de los que hacen revisiones sistemáticas tienen poca experiencia y formación en metodología. Las revisiones sistemáticas se consideran una forma fácil de conseguir publicaciones en revistas de prestigio, y los supervisores académicos pueden añadir su autoría senior sin hacer gran cosa, o puede que ni siquiera sean conscientes de las expectativas actuales para las revisiones sistemáticas.

Los que realizan la revisión por pares de las revisiones sistemáticas no pueden hacer mejoras significativas por falta de conocimiento, tiempo o recursos. A la vez, algunos se pasan al otro extremo y afirman que las revisiones sistemáticas son un despilfarro de recursos y/o que casi siempre no son concluyentes. Es cierto que las revisiones sistemáticas, incluso cuando las hacen organizaciones más rigurosas, son en su mayoría no concluyentes [4], pero esto refleja la evidencia disponible, no el proceso de revisión.

Dada la innegable influencia de las revisiones sistemáticas en la literatura científica y en la práctica clínica, hay que hacer esfuerzos por mejorar la calidad de las revisiones. Muchos grupos han tratado de hacerlo, lo que ha dado lugar a muchas guías, herramientas de evaluación y listas de verificación [5, 6], algunas de las cuales han sido actualizadas (por ejemplo, AMSTAR-2 [7] (actualización de AMSTAR [A *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*]) y PRISMA 2020 [8] [actualización de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses]) y, a juzgar por la frecuencia con que se citan en las revisiones publicadas, su adopción por parte de los autores parece estar muy extendida. Sin embargo, esto podría reflejar que los autores dicen lo que solicitan las revistas en las que quieren publicar, o imitan lo que hacen otros ("otros también citan estas herramientas") o algún esfuerzo superficial para hacer que la revisión sistemática parezca más "científica".

Según los autores de este artículo [1], es frecuente que estas herramientas y guías sean ignoradas, o mal utilizadas e interpretadas. La mala comprensión de estas herramientas puede hacer que se utilicen mal y se hagan interpretaciones erróneas. Es importante especificar qué puede hacer (y qué no puede hacer) cada herramienta y cómo se debe (o no se debe) utilizar. Es esencial distinguir los constructos que estas herramientas pueden evaluar (es decir, exhaustividad de los informes, riesgo de sesgo, rigor metodológico). El uso adecuado de estas herramientas también implica comprender a que unidades de análisis se aplican y cómo (p. ej., investigación primaria frente a secundaria). Además, la evaluación de la certeza general de la evidencia que se incluye en una revisión sistemática implica muchos conceptos y procesos básicos [9].

Incluso cuando estas herramientas se utilizan aparentemente de forma adecuada, la integridad de su aplicación puede no ser muy alta. Se espera que el uso de las normas de presentación de informes PRISMA mejore la exhaustividad de los informes. Sin embargo, los estudios empíricos realizados hasta la fecha no muestran mejoras claras en este sentido [10,11]. Una posible explicación es que, aunque muchas revistas dicen que exigen PRISMA, no se verifica necesariamente la exactitud de la información presentada en las listas de verificación que envían los autores de una revisión sistemática. También cabría esperar que las revisiones sistemáticas recientes que cumplen las normas de AMSTAR-2 [6] y ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews) [12] demostraran un mayor rigor metodológico y un menor riesgo de sesgo, respectivamente. Esto aún no se ha investigado.

Estudios recientes sugieren que es frecuente que al aplicar estas herramientas se cometan errores de extracción de datos y haya inconsistencias [13]. Además, la interpretación de los ítems individuales, así como los cálculos de las puntuaciones globales, podría ser más variable de lo esperado [14,15]. La metainvestigación sobre estas herramientas también ha identificado que hay ciertos aspectos que se deberían incluir en la revisión que no se están abordando [14,16].

El volumen y la variedad de las herramientas actualmente disponibles, y su creciente complejidad, indican que los que realizan, evalúan y utilizan las revisiones sistemáticas necesitan más formación. Los autores de este artículo [1] utilizaron un enfoque pragmático para elaborar una guía que se publicó recientemente sobre las mejores herramientas y prácticas en las revisiones sistemáticas [17]. Se centraron en las lagunas de conocimiento sugeridas por los problemas de las revisiones sistemáticas que están bien hechas. Esta Guía Concisa [17], por ejemplo, resume las herramientas actualmente recomendadas por su aplicabilidad a varios tipos de síntesis de pruebas y las distingue por los constructos que fueron diseñadas para evaluar.

Referencias

- Kolaski, K., Logan, L.R., & Ioannidis, J.P.A. (2023, May 15). Improving systematic reviews: Guidance on guidance and other options and challenges. *Journal of clinical epidemiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.05.008>
- Ioannidis J.P.A.: The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016; 94: pp. 485-514.
- Uttley L., Quintana D., Montgomery P., Carroll C., Page M.J., Falzon L., et. al.: The problems with systematic reviews: a living systematic review. *J Clin Epidemiol* 2023; 156: pp. 30-41
- Howick J., Koletsis D., Ioannidis J.P.A., Madigan C., Pandis N., Loeff M., et. al.: Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: pp. 160-169.
- Gates M., Gates A., Guitard S., Pollock M., Hartling L.: Guidance for overviews of reviews continues to accumulate, but important challenges remain: a scoping review. *Syst Rev* 2020; 9: pp. 1-19.
- Page M.J., McKenzie J.E., Higgins J.P.T.: Tools for assessing risk of reporting biases in studies and syntheses of studies: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: pp. 1-16.
- Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., et. al.: Amstar 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358:
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et. al.: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:
- Hultcrantz M., Rind D., Akl E.A., Treweek S., Mustafa R.A., Iorio A., et. al.: The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* 2017; 87: pp. 4-13.
- Page M.J., Moher D.: Evaluations of the uptake and impact of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and extensions: a scoping review. *Syst Rev* 2017; 6: pp. 1-14.
- Nguyen P.-Y., Kanukula R., McKensie J., Alqaid Z., Brennan S.E., Haddaway N., et. al.: Changing patterns in reporting and sharing of review data in systematic reviews with meta-analysis of the effects of interventions: a meta-research study. *BMJ* 2022; 22: pp. 379.
- Whiting P., Savović J., Higgins J.P.T., Caldwell D.M., Reeves B.C., Shea B., et. al.: ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016; 69: pp. 225-234.
- Gates M., Gates A., Duarte G., Cary M., Becker M., Prediger B., et. al.: Quality and risk of bias appraisals of systematic reviews are inconsistent across reviewers and centers. *J Clin Epidemiol* 2020; 125: pp. 9-15.
- Perry R., Whitmarsh A., Leach V., Davies P.: A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst Rev* 2021; 10: pp. 273-293.
- Pieper D., Lorenz R.C., Rombey T., Jacobs A., Rissling O., Freitag S., et. al.: Authors should clearly report how they derived the overall rating when applying AMSTAR 2—a cross-sectional study. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2021; 129: pp. 97-103.
- Swierz M.J., Storman D., Zajac J., Koperny M., Weglarz P., Staskiewicz W., et. al.: Similarities, reliability and gaps in assessing the quality of conduct of systematic reviews using AMSTAR-2 and ROBIS: systematic survey of nutrition reviews. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21: pp. 1-10.
- Kolaski K., Logan L.R., Ioannidis J.P.A.: Guidance to best tools and practices in systematic reviews. *JBI Evid Synth* 2023; 21: pp. 1-34.

Reflexiones de ANMAT sobre Ensayos Clínicos Descentralizados

Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos

Instituto Nacional De Medicamentos

ANMAT, julio 2023

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/ensayos-clinicos-descentralizados-ecc>

Los diseños y metodologías de ensayos clínicos innovadores ofrecen oportunidades y desafíos en la búsqueda de aplicar el progreso tecnológico y científico, con el fin de facilitar el acceso a ellos y recrear un ámbito más conveniente para el participante.

El advenimiento de la pandemia COVID-19 ha impulsado la utilización de herramientas digitales y elementos descentralizados que autoridades regulatorias internacionales y patrocinadores reconocen como integrantes de lo que se denomina ensayos clínicos descentralizados. Esta experiencia ha generado cambios y nuevas propuestas que deben ser evaluados y analizados garantizando la seguridad, los derechos y la dignidad de los participantes en el ensayo, así como la confiabilidad de los datos obtenidos mediante algunos de los nuevos elementos de estos ensayos. Es por ello que surge la necesidad de que las agencias regulatorias expresen su posición con respecto a este tipo de estudios contemplando la normativa vigente e independientemente de cualquier emergencia en salud.

Los beneficios de realizar ensayos descentralizados contemplan un ensayo clínico más eficiente, una mayor diversidad y la posibilidad de incorporación de sujetos con movilidad reducida permitiendo así el ingreso de una población más representativa de todo el territorio nacional. Asimismo, en los estudios de enfermedades raras, de poblaciones más pequeñas y

geográficamente dispersas, los ensayos descentralizados ofrecen a los sujetos elegibles mayores posibilidades de ser incluidos.

Esta Administración ha venido observando con interés el desarrollo de ensayos descentralizados y acepta diversas tecnologías y modalidades innovadoras toda vez que el nivel de protección de la seguridad, derechos y bienestar de los participantes y de la calidad de la información obtenida, sea equivalente al que ofrecen los estudios convencionales.

Se debe dar cumplimiento a las Buenas Prácticas Clínicas, las leyes y normativas locales vigentes en todos los procesos, siendo el patrocinador e investigador los responsables de su implementación. El patrocinador debe contar con planes de contingencia para minimizar impactos que cualquier situación adversa imprevista pudiera ocasionar. Asimismo, el avance de la implementación de las nuevas tecnologías deberá acompañarse con planes de monitoreo y auditorías acordados por parte de los patrocinadores. Los alcances de la aplicación de las herramientas innovadoras se reevaluarán con la experiencia que arroje la validez de los datos obtenidos a través de éstas.

La posibilidad de uso de elementos descentralizados en estudios clínicos depende del análisis de muchas variables tales como el diseño del ensayo clínico, la población a incluir, la patología en estudio, el producto en investigación y su avance en el desarrollo,

entre otros. Se debe evaluar la posibilidad y respetar la voluntad de los participantes de utilizar tecnologías aplicadas a los ensayos descentralizados. Es por ello que, toda vez que se presenten para evaluación estudios con elementos descentralizados, el patrocinador deberá listarlos, adjuntar su fundamentación y un análisis riesgo beneficio para su aplicación lo que será sujeto a consideración por parte de la Administración.

Con el fin de fortalecer la calidad de los ensayos clínicos en general y de los estudios con elementos descentralizados en lo particular, la ANMAT promueve el consenso con los distintos actores involucrados en la investigación clínica que permita a la Argentina implementar la innovación necesaria para abordar este nuevo enfoque.