

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 25, número 3, agosto 2022



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912 EE.UU. Teléfono: (202) 999-9079 ISSN 2833-0463 DOI 10.5281/zenodo.6999018

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(3)

Novedades sobre el Covid

Un nuevo informe documenta el derroche en los ensayos clínicos de covid TranspariMed, 15 de mayo de 2022	1
Factores que influyen en la eficacia estimada de las vacunas covid-19 en estudios no aleatorios Ioannidis JPA	3
Acceso a los datos recopilados durante los ensayos clínicos Salud y Fármacos	4
Desequilibrio en las características de partida en los ensayos de molnupiravir Hama R	5
Desafíos para el biobanco de los países de ingresos bajos y medios durante la covid-19: ¿es hora de reconceptualizar la guía ética de la investigación en las pandemias y las emergencias de salud pública? Singh S, Cadigan RJ, Moodley K	6
Médicos en Carolina del Norte piden el fin al ensayo de la vacuna covid-19 en niños del hospital Matt McGregor	6
Un ensayo clínico no ético y la politización de la pandemia de COVID-19 en Brasil: El caso de Prevent Senior Hellmann F, Homedes N	7

Globalización y Ensayos Clínicos

América Latina ¿sigue atrayendo ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica? Salud y Fármacos	7
---	---

Ensayos Clínicos y Ética

La corrupción científica y financiera generalizada de los ensayos con fármacos psiquiátricos. Robert Whitaker y Peter C. Gøtzsche.	8
Dudas en torno a la efectividad de Vascepa Salud y Fármacos	17
Health Canada detiene el ensayo de psicoterapia asistida con MDMA por problemas con la seguridad de los pacientes Bethany Lindsay	18
Muchos investigadores no cumplieron con la declaración de compartir de datos que utilizaron en sus publicaciones. Declaración de disponibilidad de datos. Sólo el 6,8% proporcionó los datos solicitados Gabelica M, Bojčić R, Puljak L.	20
Cómo manejar la investigación mala en salud: el escándalo persiste Pirosca, S., Shiely, F., Clarke, M. et al.	20
Desarrollo de competencias para la educación y la formación en materia de ética de la investigación en salud Tackett S, Sugarman J, Ng CJ, et al	21
Se debe obligar a las empresas farmacéuticas a compartir los costes de futuros ensayos clínicos en un sitio web del gobierno Médicos sin Fronteras, 31 de enero de 2022	21
El representante de comercio de EE UU y la transparencia en los ensayos clínicos Salud y Fármacos	22
Modelo de negocios en la salud e investigación clínica: la cuestión de las patentes en la ciencia Constanza Ovalle-Gómez	23
¿Son los colaboradores académicos meros peones útiles para la industria? Milton Packer	24

Resolución de un caso de fraude en investigación Salud y Fármacos	26
¿Podemos confiar en los resultados de la investigación en salud? Salud y Fármacos	26

Comités de Ética en Investigación

Desafíos y prácticas que surgen durante las emergencias de salud pública: Una encuesta cualitativa sobre los comités de ética. Ekmekci PE, Güner MD, Buruk B, Güneş B, Arda B, Görkey Ş.	28
Problemas morales y/o éticos en los comités de ética de investigación Rosinete Souza Barata, Anjos, Karla Ferraz dos Anjos, Ana Angélica Leal Barbosa et al.	28
"Medimos lo que podemos medir": Las dificultades para definir y evaluar la calidad de la junta de revisión institucional Fernandez Lynch H, Eriksen W, Clapp JT	28

Políticas, Regulación, Registro y Disseminación de Resultados

Mejorar la calidad, la eficiencia y la capacidad de los ensayos clínicos 75.ª Asamblea Mundial de la Salud 25 de mayo de 2022	29
Agencia Europea de Medicamentos: reiteradas fallas opacan la política de transparencia Rev Prescrire 2022; 42 (460):136-146	30
Transparencia "proactiva" de la Agencia de Medicamentos Europea: ¿Adoptar la transparencia o evitar acciones legales? Rev Prescrire 2022; 42 (460): 143-144	39
La MHRA publica una guía para la evaluación y supervisión de los riesgos de los ensayos clínicos RAPS, 3 de febrero de 2022	41
El Reino Unido quiere abandonar los ensayos clínicos no viables Salud y Fármacos	41
La FDA y la aprobación acelerada de oncológicos Salud y Fármacos	42
Cómo la FDA podría evitar que 2.700 ensayos clínicos acaben siendo inútiles Till Bruckner	42
Una auditoría de las cartas de advertencia emitidas por la FDA y dirigidas a los patrocinadores, juntas de revisión institucional e investigadores durante un período de seis años Saxena U, Bose D, Saha S et al.	44
La FDA se niega a imponer sanciones fuertes a los investigadores del Hospital de Minnesota que llevaron a cabo experimentos poco éticos de alto riesgo Public Citizen, 2 de mayo	44
Evaluación beneficio-riesgo de los nuevos medicamentos y productos biológicos FDA, septiembre 2021	46
Guía de la FDA para medir la experiencia de los pacientes en los ensayos clínicos Salud y Fármacos	47

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Estados Unidos. Salud de alquiler Jorge Carrasco	48
Ensayos clínicos, movimientos sociales y bioactivismo: apuntes para otra genealogía del sistema brasileño de ética de la investigación Castro R	57

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

¿Cómo mejorar la tasa de éxito en los ensayos clínicos? Salud y Fármacos	58
La necesidad de ensayos clínicos aleatorios de doble ciego en oncología Rev Prescrire 2022; 31 (234): 54	59
Duración del tratamiento en los ensayos clínicos de oncología: ¿Cambia la duración cuando el mismo fármaco pasa del brazo experimental al brazo de control? Haslam A, Olivier T, Thawani R, Prasad V.	59
Cómo promover una revolución en oncología Salud y Fármacos	60
Reposicionamiento de canakinumab para el cáncer de pulmón de células no pequeñas: lecciones importantes para la reutilización de fármacos en oncología. Lythgoe, M.P., Prasad, V.	62
Características de los ensayos clínicos que evalúan los biosimilares en el tratamiento del cáncer: una Revisión Sistemática y Metaanálisis. Bloomfield D, D'Andrea E, Nagar S, Kesselheim A.	63
Ensayos clínicos y congresos médicos: un estudio sobre los conflictos de interés Nascimento ML, Lorenzo C, Sanchez MN	64

Novedades sobre el Covid

Un nuevo informe documenta el derroche en los ensayos clínicos de covid

(New report documents rampant research waste in Covid trials)

TranspariMed, 15 de mayo de 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/covid-clinical-trials-research-waste>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)*

Tags: despilfarro en investigación, diseño inapropiado de investigación, tratamientos eficaces agencias reguladoras y control de la investigación, promoción de ensayos multicéntricos, mejor coordinación de la investigación, pandemia, muertes innecesarias, recursos para investigación clínica, hidroxiclороquina, plasma de convaleciente

La mayoría de los ensayos clínicos con fármacos que podrían haber sido útiles para tratar el virus covid 19 han acabado siendo un derroche de recursos de investigación; y el retraso en identificar tratamientos eficaces han provocado la muerte de muchos pacientes, concluye un nuevo informe de Health Action International y TranspariMED.

El informe también advierte que hubo:

- Importantes lagunas de transparencia en algunos ensayos de vacunas covid realizados fuera de Europa y EE UU.
- Falta de evidencia sólida sobre los beneficios y daños de muchas intervenciones no farmacéuticas, como el cierre de escuelas, porque no se hicieron los ensayos pertinentes

TranspariMED irá publicando los descubrimientos del informe en los próximos días. El blog de hoy se centra únicamente en los ensayos farmacológicos relacionados con la covid. En los próximos días cubriremos los ensayos con vacunas e intervenciones no farmacológicas, y el fracaso de los registros de los ensayos para evitar el despilfarro en la investigación.

Advertencias tempranas sobre el despilfarro en la investigación

Los expertos llevan mucho tiempo advirtiendo que muchos ensayos clínicos no cumplen los criterios básicos de calidad y, por tanto, están condenados a convertirse en un derroche de investigación incluso antes de empezar [1].

Estas advertencias se confirmaron plenamente durante el "caos en la investigación" [2] que estalló durante los primeros meses de la pandemia, cuando se lanzaron apresuradamente cientos de ensayos para evaluar si los fármacos existentes podían ser eficaces en el tratamiento de pacientes con covid-19, a menudo patrocinados por entidades no comerciales sin experiencia previa en la realización de ensayos con medicamentos en investigación.

Los expertos advirtieron desde el principio que la duplicación desenfadada de los esfuerzos de investigación y los protocolos con diseños débiles condenaban a la inmensa mayoría de los ensayos, incluso antes de comenzar, a convertirse en un despilfarro de los recursos de investigación [3-5].

Ahora, los reguladores de medicamentos [6] y los que se dedican a la investigación médica [7] reconocen que esta proliferación de ensayos sin coordinación, no alineados, a menudo mal diseñados y con poca potencia constituye un importante fracaso colectivo

de la empresa global de investigación médica durante la pandemia.

Caos en la investigación relacionada con la covid

El fracaso más notorio en este sentido fue la hidroxiclороquina (HCQ). Las primeras investigaciones (posteriormente criticadas como defectuosas) indicaban que la HCQ podía ser un tratamiento eficaz contra el covid-19. La HCQ ya se utilizaba para otras indicaciones, por lo que muchos médicos tenían acceso al fármaco y empezaron a administrarlo rápidamente. Durante los primeros cien días de la pandemia, se registraron 84 ensayos distintos con HCQ en todo el mundo [3].

Mucho antes de que se completara la mayoría de esos pequeños ensayos, había evidencia sólida procedente de dos grandes ensayos de gran calidad de que la HCQ no proporcionaba ningún beneficio a los pacientes con covid-19 [8]. Estos ensayos de HCQ no fueron un caso aislado.

En general, la mayoría de los ensayos de fármacos contra la covid-19 se centraron en un número reducido de opciones de tratamiento, y muchos acabaron suspendiéndose.

En octubre de 2020, casi un tercio de los 516 ensayos registrados durante los primeros cien días de la pandemia no habían reclutado a un solo paciente, y sólo el 10% había divulgado los resultados [9]. Los ensayos unicéntricos, con una muestra pequeña, produjeron pocos datos y no se pudieron agrupar fácilmente para realizar metaanálisis por las amplias divergencias en los estándares de atención, los criterios de inclusión, las dosis y las medidas de resultados [10].

Papel de los reguladores

Las agencias reguladoras del mundo no garantizaron que los ensayos con fármacos existentes que podían ser útiles para tratar el virus covid-19 estuvieran adecuadamente coordinados y bien diseñados.

En particular, los reguladores nacionales de medicamentos de algunos estados miembro de la UE parecen haber dado luz verde a múltiples ensayos pequeños de medicamentos contra la covid-19 de forma acrítica, sin considerar su potencial para añadir valor científico.

Sólo durante los tres primeros meses de la pandemia se registraron 118 ensayos clínicos con posibles tratamientos contra la covid-19 en 14 estados miembro de la UE [11], cada uno de ellos autorizado por el regulador nacional de medicamentos del país correspondiente. Un tercio de estos ensayos fueron patrocinados por entidades que nunca habían realizado un ensayo con medicamentos, y casi todo el resto por patrocinadores con historia de haber violado las directrices europeas sobre la divulgación de información de los ensayos.

Parece probable que la mayoría de los ensayos de investigación con medicamentos covid-19 registrados en la UE (y en prácticamente todas las demás jurisdicciones) acabaran siendo un derroche de recursos de investigación.

La investigación sobre medicamentos existentes para otras indicaciones sólo parece haber tenido un gran éxito en el Reino Unido (para leer una discusión detallada véa en inglés el informe completo).

Impacto en la salud global

La falta de coordinación y el "caos en la investigación" de posibles tratamientos contra la covid-19 tuvo un impacto negativo considerable en la salud global.

Muchos pacientes murieron por los retrasos en la identificación de tratamientos eficaces; sólo el ensayo RECOVERY del Reino Unido (y, en menor medida, el ensayo SOLIDARITY de la OMS) evitaron que ese número de muertes fuera mucho mayor. Además, se desperdiciaron considerables recursos en tratamientos ineficaces, y millones de pacientes fueron expuestos a tratamientos cuyo balance beneficio-riesgo era incierto.

Por ejemplo, el plasma sanguíneo de convalecientes, un tratamiento cuya administración requiere importantes recursos humanos y conlleva costes significativos, se administró a unos 500.000 estadounidenses [12] durante el primer año de la pandemia, en base a evidencia poco sólida [13]. La falta de evidencia contundente procedente de grandes ensayos [14] hizo que durante mucho tiempo los reguladores y los médicos ignoraran si el tratamiento beneficiaba o perjudicaba a los pacientes [15].

En diciembre de 2021, la OMS desaconsejó la administración de plasma a los pacientes como tratamiento estándar [16], al tiempo que pidió que continuaran los ensayos con plasma en pacientes con covid grave. En abril de 2022, más de dos años desde el inicio de la pandemia, los ensayos con plasma aún no han aportado pruebas suficientes para que la OMS adopte una conclusión definitiva sobre las ventajas del tratamiento para los pacientes graves.

Impacto en la agenda reguladora

Un artículo escrito por funcionarios de la agencia reguladora europea publicado en octubre de 2021 [17] ilustra cómo los reguladores son muy conscientes de los problemas causados por "la naturaleza fragmentada de los ensayos clínicos [con los fármacos existentes] que a menudo fueron demasiado pequeños, tuvieron poca potencia o un diseño subóptimo". El documento concluye que:

"Hay que apoyar y permitir un proceso rápido de asesoría y aprobación de ensayos grandes y bien diseñados, incluyendo ensayos de plataforma, que puedan proporcionar información sólida, que es lo que se necesita para apoyar la toma de decisiones y demostrar que los medicamentos nuevos o reutilizados son seguros y eficaces, al tiempo que se refutan lo antes posible aquellos [ensayos] que son ineficaces y/o inseguros".

Y termina:

"También es clave establecer grandes redes de investigadores, paneuropeas, con una infraestructura de apoyo eficaz, que permitan la implementación de ensayos grandes, ya sean con patrocinio privado o público."

Iniciativas políticas

Actualmente existe un impulso positivo para reforzar la coordinación de los esfuerzos de investigación clínica y mejorar la calidad de los ensayos.

Dentro de la UE, el objetivo de la iniciativa plurianual ACT-UE, lanzada recientemente, es mejorar la coordinación de los ensayos, promover mejores y mayores ensayos multinacionales, agilizar los procesos de aprobación de los ensayos y apoyar al mundo académico con formación. A nivel nacional, el Reino Unido está revisando toda su cartera de ensayos nacionales [18] para eliminar los estudios que "tienen dificultades para aportar resultados" y reorientar los recursos hacia los ensayos que probablemente aporten valor añadido.

Entre las iniciativas mundiales sobre este tema se encuentra la "Carta de Ensayos Clínicos (*Clinical Trials Charter*)" del G7 de 2021 [19]. También hay un borrador de propuesta que el Reino Unido y Argentina presentaron recientemente [20], antes de la 75ª Asamblea Mundial de la Salud, que se celebrará del 22 al 28 de mayo, que insta a los países a mejorar la coordinación de los ensayos clínicos, reforzar su calidad, evitar las duplicidades en la investigación y tomar medidas para promover el registro de los ensayos y la notificación rápida de los resultados. La propuesta también solicita al Director General de la OMS que elabore el correspondiente borrador del plan de acción antes de 2023.

Recomendaciones

Agencia Europea de Medicamentos: Identificar al responsable de evitar que se inicien ensayos de medicamentos inútiles.

Comisión Europea: Crear un grupo de trabajo para identificar formas de frenar el despilfarro en los ensayos clínicos con dispositivos médicos y otros ensayos no farmacológicos.

Puede descargar el informe (HAI. Transparimed REPORT. COVID-19 CLINICAL TRIAL INTEGRITY Impact on global health and the future European regulatory agenda) en inglés en este enlace https://download-files.wixmp.com/ugd/01f35d_1234e10e8fbf41ba824f74efa745349a.pdf

Referencias

1. Altman D G. The scandal of poor medical research BMJ 1994; 308 :283 doi:10.1136/bmj.308.6924.283
2. Tikkinen KAO, Malekzadeh R, Schlegel M, Rutanen J, Glasziou P. COVID-19 clinical trials: learning from exceptions in the research chaos. Nat Med. 2020 Nov;26(11):1671-1672. doi: 10.1038/s41591-020-1077-z. PMID: 32963376.
3. Janiaud P, Axfors C, van't Hooft J et al. The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic - the first 100 days [version 2; peer review: 2 approved]. F1000Research 2020, 9:1193 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.26707.2>)
4. Dal-Ré R, Mahillo-Fernández I. Waste in COVID-19 clinical trials conducted in western Europe. Eur J Intern Med. 2020 Nov;81:91-93.

- doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.002. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32653152; PMCID: PMC7340035.
5. Park JJH, Mogg R, Smith GE, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Rayner CR, Condo J, Declodt EH, Nachega JB, Reis G, Mills EJ. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *Lancet Glob Health*. 2021 May;9(5):e711-e720. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30542-8. PMID: 33865476; PMCID: PMC8049590.
 6. Bugin K, Woodcock J. Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Apr;20(4):254-255. doi: 10.1038/d41573-021-00037-3. PMID: 33633370.
 7. Pearson H. How COVID broke the evidence pipeline. *Nature*. 2021 May;593(7858):182-185. doi: 10.1038/d41586-021-01246-x. PMID: 33981057.
 8. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hoof J, et al Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021 Apr 15;12(1):2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z. Erratum in: *Nat Commun*. 2021 May 14;12(1):3001. PMID: 33859192; PMCID: PMC8050319.
 9. Janiaud P, Axfors C, Ioannidis JPA, Hemkens LG. Recruitment and Results Reporting of COVID-19 Randomized Clinical Trials Registered in the First 100 Days of the Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210330. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0330
 10. Zarin DA, Rosenfeld S. Lack of harmonization of coronavirus disease ordinal scales. *Clin Trials*. 2021 Apr;18(2):263-264. doi: 10.1177/1740774520972082. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33322940.
 11. Transparimed. Risk of research waste in COVID-19 drug trials conducted in Europe, 18 June 2020 https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_a44c29998c814119bb8dd6bd24703122.pdf
 12. Casadevall A, Dragotakes Q, Johnson PW, Senefeld JW, Klassen SA, Wright RS, Joyner MJ, Paneth N, Carter RE. Convalescent plasma use in the USA was inversely correlated with COVID-19 mortality. *Elife*. 2021 Jun 4;10:e69866. doi: 10.7554/eLife.69866. PMID: 34085928; PMCID: PMC8205484.
 13. Cochrane UK. Systematic evidence and the COVID-19 stress test: pass or fail? <https://uk.cochrane.org/systematic-evidence-and-covid-19-stress-test-pass-or-fail>
 14. Ledford H. Evidence lags behind excitement over blood plasma as a coronavirus treatment. *Nature*. 2020 Aug;584(7822):505. doi: 10.1038/d41586-020-02324-2. PMID: 32820261.
 15. FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data, 4 de febrero de 2021 <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>
 16. WHO. WHO recommends against the use of convalescent plasma to treat COVID-19, WHO. Geneva, December 2021 <https://www.who.int/news/item/07-12-2021-who-recommends-against-the-use-of-convalescent-plasma-to-treat-covid-19>
 17. Cavaleri M, Sweeney F, Gonzalez-Quevedo R, Carr M. Shaping EU medicines regulation in the post COVID-19 era. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Oct;9:100192. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100192. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34661185; PMCID: PMC8500529.
 18. NHS Health Research Authority. Urgent action to recover health and social care research. 28 de abril de 2022 <https://www.hra.nhs.uk/about-us/news-updates/urgent-action-recover-health-and-social-care-research/>
 19. Government of the UK. Policy paper. G7 Therapeutics and Vaccines Clinical Trials Charter, 4 June 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/g7-health-ministers-meeting-june-2021-communique/g7-therapeutics-and-vaccines-clinical-trials-charter>
 20. Bruckner T. UK proposes global effort to strengthen clinical trial transparency. *Transparimed*, 30 de marzo <https://www.transparimed.org/single-post/uk-resolution-wha>

Factores que influyen en la eficacia estimada de las vacunas covid-19 en estudios no aleatorios

(Factors influencing estimated effectiveness of COVID-19 vaccines in non-randomised studies)

Ioannidis JPA

BMJ Evidence-Based Medicine: 25 de marzo de 2022. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111901

<https://ebm.bmj.com/content/early/2022/03/24/bmjebm-2021-111901>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: medicina basada en la evidencia, sesgo en la investigación, factores de confusión, diseños apropiados, análisis de ensayos clínicos, investigación clínica, registros de ensayos clínicos

Resumen

Los estudios no aleatorios que evalúan la eficacia de la vacuna covid-19 deben tener en cuenta múltiples factores que pueden generar estimaciones espurias por la presencia de sesgo o porque realmente modifican la eficacia. Entre ellos se encuentran la inmunidad preexistente, la clasificación errónea de la vacunación, las diferencias de exposición, las pruebas diagnósticas, los factores de confusión relacionados con el riesgo de la enfermedad, la decisión de hospitalizar a un paciente, las diferencias en el uso del tratamiento y la atribución de la muerte. Es útil separar el impacto de cada factor: la decisión de hospitalizar, las diferencias en el uso del tratamiento y la atribución de la muerte.

Para mejorar las estimaciones de efectividad de la vacuna se pueden mejorar los registros de ensayos clínicos y los planes de análisis; compartir los datos brutos y los códigos, así como la información confiable que se haya recopilado sobre el tema; hacer una evaluación ciega de los resultados, por ejemplo las causas de muerte; utilizar la mejor información en los estudios apareados, análisis multivariados, análisis de propensión, y otros modelos; siempre que sea posible hacer ensayos clínicos aleatorios para responder preguntas como por ejemplo, las dosis de refuerzo o la eficacia comparativa de diferentes estrategias de vacunación; la realización de meta-análisis sobre la eficacia de las vacunas; mejorar comunicación aportando medidas absolutas y relativas de la reducción del riesgo y los grados de incertidumbre; y evitar la exageración al comunicar los resultados a la población en general.

Puede acceder al artículo completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Acceso a los datos recopilados durante los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: secretismo, medicina basada en la evidencia, reanalizar los resultados de los ensayos clínicos, agencias reguladoras, transparencia de información de ensayos clínicos, FDA, EMA, Health Canada, MHRA, recomendaciones clínicas, Pfizer, Regeneron, covid, vacunas covid, terapias covid

Tres personas con experiencia como editores de revistas médicas importantes, incluyendo el BMJ, han publicado un artículo [1] explicando las razones por las que los datos de los ensayos clínicos deberían estar disponibles para el escrutinio público. A continuación resumimos el artículo.

Según los autores, el interés por el acceso a los datos de los ensayos clínicos surgió a partir de la pandemia de la gripe de hace una década, cuando los países invirtieron miles de millones en la compra de oseltamavir (Tamiflu), sin que se hubiera demostrado su efectividad en la reducción de las complicaciones, los ingresos hospitalarios o las muertes. Las agencias reguladoras autorizaron su comercialización en base a los ensayos patrocinados por el fabricante, la mayoría de los cuales no se llegaron a publicar, y los que se publicaron habían sido redactados por escritores pagados por los patrocinadores y los que figuraban como autores no habían tenido acceso a las bases de datos. Algunos académicos solicitaron el acceso a los datos para hacer un análisis independiente, pero les fue denegado.

A partir de ese momento surgieron una serie de campañas para mejorar la transparencia en los ensayos clínicos y tanto la industria farmacéutica como los reguladores prometieron una nueva era en la transparencia de la información. Sin embargo, esos esfuerzos no han sido suficientes y durante la pandemia del covid los datos anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos con las vacunas y terapias covid siguen sin estar disponibles.

Pfizer ha indicado que no empezará a responder a las solicitudes de datos del ensayo de su vacuna hasta mayo de 2025, 24 meses después de la fecha de finalización del estudio primario, que según dice el registro estadounidense se cerrará el 15 de mayo de 2023 (NCT04368728). Los datos de Moderna podrían estar disponibles cuando se publiquen sus resultados a finales de 2022. AstraZeneca dijo que los datos podrían estar disponibles en diciembre de 2021, pero que la entrega sería lenta, pudiendo tardar un año a partir de la fecha de la solicitud.

Lo mismo sucede con los datos de las terapias covid. Regeneron dijo que no daría acceso a los datos sobre su terapia de anticuerpos monoclonales REGEN-COV, aunque podría hacerlo si recibe un permiso de comercialización por la vía regular (no solo para uso de emergencia). Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) financiaron el estudio de remdesivir y han compartido algunos de los resultados en su página web (<https://accessclinicaldata.niaid.nih.gov/>).

Esta falta de acceso debería preocupar a los participantes en los ensayos, los investigadores, los médicos, los editores de las

revistas, los responsables políticos y el público. No se deben tomar decisiones en base a los resultados de los ensayos clínicos que se publican en las revistas médicas. Las agencias reguladoras lo saben y por eso suelen evaluar la información completa. La FDA es quizás la que más datos recibe, pero no los comparte, y cuando los tiene que compartir en respuesta a solicitudes de libertad de información (FOIA), tacha gran parte de la información, no solo los que se pueden considerar secretos comerciales, y es muy lenta.

Health Canada y la EMA han contribuido a la transparencia divulgando documentos, y a partir de septiembre de 2021 han empezado a hacer presentar los documentos con menos tachaduras. Sin embargo, estas dos agencias reguladoras no reciben ni analizan los datos brutos de los ensayos, aunque la EMA parece que va a empezar a hacerlo.

Hasta ahora, los únicos datos sobre las vacunas y tratamientos covid que se están divulgando son los de la vacuna de Pfizer; los correspondientes a los productos de otras industrias no se pueden empezar a solicitar a la FDA hasta que dichos productos reciban la aprobación regular. La industria posee los datos brutos, pero legalmente no está obligada a responder a las solicitudes de acceso de los investigadores independientes.

La agencia del Reino Unido (MHRA), al igual que la FDA y a diferencia de Health Canada y la EMA no divulga los documentos relacionados con los ensayos clínicos de forma proactiva y ha sido lenta en responder a las solicitudes.

En opinión de los autores, los reguladores y las agencias de salud pública deberían explicar cómo toman sus decisiones, y se preguntan por qué los ensayos de vacunas no se diseñaron para probar la eficacia contra la infección y la propagación del SARS-CoV-2, porque eso habría ayudado a conocer su efecto en la transmisión y las agencias de salud pública hubieran podido planificar en consecuencia.

El secretismo no beneficia a nadie. La transparencia es clave para generar confianza y una vía importante para responder a las preguntas legítimas de la gente sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas y los tratamientos, y sobre las políticas clínicas y de salud pública establecidas. Los datos deben estar disponibles cuando los resultados de los ensayos se anuncien, se publiquen o se utilicen para justificar las decisiones normativas.

Las empresas farmacéuticas están cosechando enormes beneficios sin un adecuado escrutinio independiente de sus afirmaciones científicas. El propósito de los reguladores no es bailar al son de las ricas corporaciones globales y enriquecerlas aún más; es proteger la salud de sus poblaciones.

Referencia

1. Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Covid-19 vaccines and treatments: we must have raw data, now BMJ 2022; 376 :o102 doi:10.1136/bmj.o102

Desequilibrio en las características de partida en los ensayos de molnupiravir*(Imbalance in baseline characteristics in molnupiravir trials)*

Hama R

BMJ 2022; 377 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o977>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)***Tags: medicina basada en la evidencia, ensayos clínicos mal diseñados, covid, pandemia, investigación fraudulenta, Move-Out, informar resultados inapropiadamente, Move-In**

Brophy subraya los peligros de tomar decisiones basadas en un único ensayo que se ha concluido prematuramente [1] [Ver un resumen en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)] Los ensayos con molnupiravir presentan varios problemas adicionales [2, 3]:

- El riesgo de ingreso hospitalario o muerte asociada a molnupiravir no fue significativo en toda la población aleatorizada cuando se ajustó por el desequilibrio en los sexos (cociente de riesgos 0,69, intervalo de confianza del 95%: 0,48 a 1,01).
- El molnupiravir puede empeorar los resultados del covid. El simple cálculo de la tasa de ingreso hospitalario o muerte en la población de participantes que se incluyó en el análisis final, pero no en el intermedio, muestra que el grupo molnupiravir acarrió un mayor riesgo (6,2%) que el grupo de placebo (4,7%), aunque la diferencia no fue significativa.
- El ensayo Move-Out presenta graves desequilibrios en la distribución de los factores de riesgo iniciales de los participantes en ambos brazos del ensayo clínico, y favorecen al grupo molnupiravir. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron asignados en una proporción significativamente menor al grupo molnupiravir (odds ratio 0,31, P=0,0043) [4].
- La suma de los porcentajes de participantes con factores de riesgo distintos de la obesidad fue significativamente menor en el grupo molnupiravir (43,4%) que en el grupo placebo (51,8%) (OR 0,71, P=0,019). Si se restringe a cuatro factores de riesgo (diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer activo), el riesgo fue casi un 40% menor en el grupo de molnupiravir (OR 0,61, P=0,0043) [4]. Estos resultados sugieren que el cegamiento podría haberse desenmascarado antes del análisis intermedio.
- También se observaron desequilibrios significativos (excepto la obesidad) en toda la población aleatorizada (OR=0,79, P=0,0314), lo que hace dudar de que la aleatorización haya sido adecuada y justa.
- Se observaron resultados contradictorios en la covid-19 moderada a grave. En el análisis de subgrupos, el molnupiravir pareció ser significativamente eficaz en los pacientes con covid-19 moderado y el tamaño del efecto fue mayor que en los que tenían covid-19 leve [5]. Pero dos ensayos controlados aleatorios con pacientes con covid-19 moderado se cerraron por inutilidad [6].
- El ensayo Move-In también presenta un grave desequilibrio en cuanto a la gravedad de la covid-19 al inicio. Los pacientes con

covid-19 de puntuación 6 (ingresados en el hospital y con administración de oxígeno con ventilación no invasiva o terapia de alto flujo) fueron significativamente menos frecuentes en los grupos molnupiravir (2,3%) que en el grupo placebo (8,0%) (OR 0,27, P=0,025). Sin embargo, se registró un riesgo de muerte mayor (6,0%), no significativo, en comparación con placebo (2,7%) (OR 4,69, P=0,105). La relación entre la OR de mortalidad y la OR de la puntuación inicial 6 fue de 17,38 (intervalo de confianza del 95%: 1,6 a 188,8) según el método de Kolassa [7].

- El molnupiravir se ha asociado a una mielosupresión irreversible en perros [5] y a daños en el ADN, toxicidad en la médula ósea y mutaciones en humanos [8] ¿Las muertes observadas en el ensayo Move-In [3] se asociaron a toxicidad en la médula ósea?

Se deberían divulgar los informes completos de los estudios clínicos de los antivirales, incluyendo los de molnupiravir y remdesivir [9], y es necesario volver a analizarlos, tal como se hizo en las revisiones sistemáticas sobre los inhibidores de la neuraminidasa [10].

Footnotes

Competing interests: None declared.

Full response at: <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o443/rr>.**References**

1. Brophy JM . Molnupiravir's authorisation was premature. BMJ2022;376:o443. doi:10.1136/bmj.o443 pmid:35241455
2. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al., MOVE-OUT Study Group. . Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med2022;386:509-20. doi:10.1056/NEJMoa2116044 pmid:34914868
3. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with covid-19. NEJM Evid2022;1:EVIDoa2100044. doi:10.1056/EVIDoa2100044.
4. MedCheck Editorial Team. Antivirals for COVID-19: molnupiravir (Lagevrio). Doubt about efficacy due to serious baseline imbalance. Med Check in English 2022;8:11-16. <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20TIp-23-2022-04.pdf>
5. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Public assessment report national procedure Lagevrio 200mg hard capsules (molnupiravir) https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042560/Lagevrio_Public_Assessment_Report.pdf
6. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr2021;15:102329. doi:10.1016/j.dsx.2021.102329 pmid:34742052
7. Kolassa S. Calculate 95% CI for ratio of odds ratio. <https://stats.stackexchange.com/questions/471805/calculate-95-ci-for-ratio-of-odds-ratio>
8. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol 2021;28:740-6. doi:10.1038/s41594-021-00651-0 pmid:34381216

9. MedCheck Editorial Team. Remdesivir (trade name: Veklury). Most likely ineffective for COVID-19. *MedCheck in English* 2020;6:39-45. <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Ti p-18-2020-08-21.pdf>.

10. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008965. doi:10.1002/14651858.CD008965.pub4. pmid:22258996

Desafíos para el biobanco de los países de ingresos bajos y medios durante la covid-19: ¿es hora de reconceptualizar la guía ética de la investigación en las pandemias y las emergencias de salud pública? (*Challenges to biobanking in LMICs during COVID-19: time to reconceptualise research ethics guidance for pandemics and public health emergencies?*)

Singh S, Cadigan RJ, Moodley K

Journal of Medical Ethics 2022;48:466-471.

<https://jme.bmj.com/content/medethics/48/7/466.full.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: compartir datos de biobancos, emergencias de salud pública, estudio de enfermedades infecciosas, privacidad, criterios éticos de investigación, consentimiento informado para uso de muestras biológicas

Resumen

Los biobancos pueden facilitar la investigación en salud valiosa, que aporte importantes beneficios a la sociedad. Sin embargo, la recogida, el almacenamiento y el intercambio de muestras e información sobre los sujetos humanos para hacer investigación plantean numerosos retos éticos. Estos retos se agravan cuando los biobancos quieren facilitar la investigación en emergencias de salud pública e incluyen el intercambio de muestras y datos entre países de ingresos bajos/medios (PIBM) y países de ingresos altos (PAM). En este artículo, exploramos los desafíos éticos para el biobanco de covid-19, ofreciendo ejemplos de dos brotes de enfermedades infecciosas ocurridos en PIBM donde las actividades del biobanco contribuyeron a la perpetuación de las desigualdades globales.

Nos centramos en cómo el imperativo ético de promover el bien común durante las emergencias de salud pública puede entrar en conflicto con la protección de los intereses de los participantes en el biobanco. Discutimos cómo la realización de investigaciones de biobancos renunciando al consentimiento informado durante las emergencias de salud pública es éticamente permisible, siempre y cuando exista una guía para prevenir la biopiratería y la explotación de las comunidades vulnerables. También destacamos la necesidad de que los biobancos colaboren entre los países de ingresos bajos y los de ingresos altos para promover la creación de capacidades y el reparto de beneficios. Por último, ofrecemos una guía para promover la supervisión ética de los biobancos y la investigación en biobancos durante la pandemia de covid-19 u otras futuras emergencias de salud pública.

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

Médicos en Carolina del Norte piden el fin al ensayo de la vacuna covid-19 en niños del hospital

Matt McGregor

The Epoch Times, 20 de mayo de 2022

https://es.theepochtimes.com/medicos-en-carolina-del-norte-piden-el-fin-al-ensayo-de-la-vacuna-covid-19-en-ninos-del-hospital_995708.html

Un grupo de médicos de Carolina del Norte pide que se detenga el ensayo de la vacuna COVID-19 de un sistema hospitalario en niños pequeños.

El grupo North Carolina Physicians for Freedom (NCPFF) exige que el Atrium Health Levine Children's Hospital de Charlotte (Carolina del Norte) deje de probar la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en niños de 6 meses a menos de 5 años.

Atrium Health anunció su estudio de ensayo clínico el 9 de mayo. Dijo que "evaluaría la seguridad, la tolerabilidad y la respuesta inmunitaria a la vacuna en este grupo de edad".

"No solo es completamente innecesario, sino que también es tóxico", dijo la cofundadora de la NCPFF, Dianna Lightfoot, a *The Epoch Times*.

Según un comunicado de prensa de la NCPFF [1], los niños, adolescentes y adultos jóvenes sanos corren un riesgo mínimo de sufrir complicaciones graves o de morir a causa del COVID-19.

Utilizando datos de 12 países, la NCPFF informó que los niños de 0 a 19 años tienen una tasa media de mortalidad por infección (IFR) del 0.0013%, comparable a la de los virus recientes con una gravedad superior a la media.

Referencia

1. North Carolina Physicians for Freedom. North Carolina Physicians Group Callsfor Halt to Atrim COVID Vaccine Trial for Children. 19 de mayo de 2022.

<https://acrobat.adobe.com/link/track?uri=urn:aaid:scds:US:ab7e47c0-0e66-46d8-a002-de71eb6c499c#pageNum=1>

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

Un ensayo clínico no ético y la politización de la pandemia de COVID-19 en Brasil: El caso de Prevent Senior

Hellmann F, Homedes N

Development World Bioethics 28 de junio de 2022, <https://doi.org/10.1111/dewb.12363>

El Senado Federal de Brasil creó una Comisión Parlamentaria de Investigación (CPI) para investigar las irregularidades del gobierno de Bolsonaro en la gestión de la pandemia de COVID-19. Uno de los casos que llamó la atención fue la investigación llevada a cabo por Prevent Senior, una empresa privada de seguros de salud, sobre el tratamiento temprano de COVID-19. Este artículo analiza la validez científica de la investigación y los problemas éticos relacionados con su implementación. Se basa en un análisis del informe del estudio clínico de Prevent Senior, de los registros de ensayos clínicos de Brasil y Estados Unidos, del informe de la CPI del Senado y de información difundida por los

medios de comunicación. Este caso de fraude científico y sesgo político-ideológico ejemplifica cómo Prevent Senior, utilizando un protocolo cuestionable para mejorar su reputación y obtener el apoyo del gobierno, contribuyó a la construcción de la narrativa de "tratamiento temprano" para COVID-19, y muestra cómo sirvió de base para una política pública del gobierno que promovió el uso de medicamentos ineficaces.

Puede leer el artículo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado. Próximamente estará disponible en la misma revista en español y en portugués.

Globalización y Ensayos Clínicos**América Latina ¿sigue atrayendo ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica?**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: dificultades de reclutamiento en ensayos clínicos, vulnerabilidad de los participantes, interés en atraer ensayos clínicos, interés en realizar ensayos clínicos, promoción académica, presencia de CRO, aportes económicos por realización de ensayos clínicos

Un artículo publicado en Medevice [1] confirma que el mayor incentivo que tiene la industria para realizar los ensayos fuera de EE UU, Europa y Japón es la facilidad de reclutamiento en los países periféricos. El artículo que resumimos a continuación aborda la crisis de reclutamiento en los países tradicionales, especialmente EE UU, revisa los incentivos para realizar los ensayos clínicos en el extranjero y explora el crecimiento de los ensayos clínicos en América Latina. Se presenta a Colombia como un ejemplo de país comprometido con la atracción de más inversión extranjeras en ensayos clínicos.

En EE UU casi un 20% de los investigadores no llegan a inscribir a ningún paciente y un tercio inscriben solo al 5% de los elegibles. Esto se debe a que los posibles participantes tienen otras opciones terapéuticas aprobadas por la FDA, menos deseo o necesidad de participar, y desconfianza en la investigación clínica por las vulneraciones éticas en el estudio de Tuskegee sobre la sífilis. Por otra parte, los especialistas están sobrecargados de trabajo y no tienen interés en los ensayos clínicos, y las normas de privacidad (The Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 HIPAA) encarecen y retrasan los ensayos clínicos.

En cambio, en los países periféricos hay muchos pacientes interesados en participar porque les permite acceder al sistema de salud o recibir "mejores servicios", por lo que el reclutamiento es más fácil y rápido; los investigadores están deseosos de participar y publicar los resultados, y los países y establecimientos de salud quieren atraer inversión extranjera. Además, hay menos trabas regulatorias, los costes son más bajos, y hay muchas CROs que están bien conectadas con investigadores y hospitales.

Según clinicaltrials.gov, el 52% de los ensayos clínicos se realizan fuera de EE UU, y los países de ingresos bajos y medios (PIBM) están presionando para ampliar su participación en todas las fases del desarrollo de fármacos y dispositivos médicos. América Latina sigue siendo un destino deseable. América Latina apoya alrededor del 10% de los ensayos clínicos que se hacen en todo el mundo, y en solo tres países (Brasil, Argentina y México) se hacen el 70% de ellos; Colombia y Chile recibieron un 20% y el 10% restante se realizó en Perú, Costa Rica, Panamá y Guatemala. En total, en 2019, en América Latina la industria gastó US\$980 millones en 700 ensayos clínicos.

América Latina es la región más urbanizada del planeta (80%), y hay más de 55 ciudades con un millón de habitantes o más. Esta concentración facilita los aspectos logísticos de la implementación de ensayos clínicos. La falta de concienciación sobre los ensayos clínicos, la escasez de medicamentos, el difícil acceso a los sistemas públicos de salud y el fuerte vínculo entre pacientes y médicos hacen de América Latina un terreno fértil para el reclutamiento y la retención de sujetos. Las tasas de abandono en América Latina son un tercio de las de EE UU y la UE.

Con casi 52 millones de habitantes (80% de ellos en zonas urbanas), Colombia aparece como una localidad deseable para hacer ensayos clínicos. Cinco centros de investigación colombianos han sido clasificados entre los 15 mejores de América Latina, cuenta con 135 centros de investigación certificados y 76 comités de ética institucionales y centrales certificados.

En 2019, Colombia acogió 60 ensayos clínicos patrocinados por la industria, que representan más de US\$60 millones en inversiones extranjeras. Varias CRO globales operan en Colombia y mantienen una comunicación abierta con su agencia reguladora, INVIMA. El gobierno colombiano ha dedicado esfuerzos a mejorar el entorno de la investigación clínica, lo ha hecho más atractivo, y lo ha adaptado a los estándares internacionales. Colombia ofrece uno de los incentivos fiscales a

la I+D más generosos entre los miembros de la OCDE y las economías asociadas. Introducido en 2020, el nuevo crédito fiscal colombiano a la I+D permite a las pequeñas y medianas empresas reclamar un crédito fiscal del 50% de lo que invierten en proyectos de I+D e innovación.

Colombia ha reconocido estos beneficios y tiene un ambicioso plan de ciencia, tecnología e innovación para 2022-2031, cuyo objetivo es convertirse en una economía del conocimiento. Colombia, a través de su agencia de promoción de la inversión,

ProColombia, parece ser el único país de América Latina que se promociona activamente como un destino para los ensayos clínicos.

Documento Fuente

I. Martinez-Clark JG. Latin America: A Compelling Region To Conduct Your Clinical Trials. Meddevice on line 7 de junio de 2022

<https://www.meddeviceonline.com/doc/latin-america-a-compelling-region-to-conduct-your-clinical-trials-0001>

Ensayos Clínicos y Ética

La corrupción científica y financiera generalizada de los ensayos con fármacos psiquiátricos.

(The pervasive financial and scientific corruption of psychiatric drug trials)

Robert Whitaker y Peter C. Gøtzsche.

Institute for Scientific Freedom 2022; 23 de marzo

<https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2022/03/Whitaker-and-Gotzsche.pdf>

Traducido por Emilio Pol Yanguas, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: fraude en la investigación, sesgo en el diseño de ensayos, conflictos de interés de tipo financiero, revisiones sistemáticas, guías clínicas, iatrogenia en los ensayos clínicos, open payments, educación médica continua, Trintellix, Brintellix, vortioxetina, Abilify Maintena, aripiprazol, Aristada, aripiprazol lauroxil, Rexulti, brexpiprazol, Vraylar, cariprazina, Austedo, deutetrabenazina, Austedo, deutetrabenazina, Ingrezza, valbenazina, akatisia

Resumen.

Antecedentes. Con frecuencia, el diseño de los ensayos con medicamentos psiquiátricos controlados con placebo está sesgado. Evaluamos los sesgos graves en los ensayos pivotaes de medicamentos aprobados entre 2013 y 2017, y los subsiguientes artículos de revisión, así como el flujo de dinero desde las empresas a psiquiatras clave.

Métodos. Evaluación crítica y búsqueda de información en bases de datos sobre el flujo de dinero desde la industria a los profesionales de la salud, y sobre las ventas a Medicaid y Medicare en EE UU.

Resultados. Se aprobó un medicamento oral para la depresión, cuatro para la psicosis y dos tratamientos para la discinesia tardía. Todos los artículos publicados sobre los ensayos revisados incluyeron como autores a empleados de las empresas. Los criterios de inclusión favorecían a la cohorte tratada con el medicamento; y, excepto en los estudios de discinesia tardía, todos los ensayos incluyeron a un grupo placebo que había sido expuesto a efectos retirada. A pesar de este daño iatrogénico, en la mayoría de los casos el efecto clínico estuvo por debajo del efecto mínimo clínicamente relevante. Los artículos de revisión subsiguientes promocionaron al medicamento nuevo como ventajoso sobre los medicamentos existentes. Los psiquiatras que aparecían como autores y conferenciantes clave recibieron sustanciales cantidades de dinero de los fabricantes.

Conclusiones. Los ensayos y la comercialización de medicamentos psiquiátricos es una empresa comercial científicamente corrupta. Esta corrupción convierte a los

medicamentos que no proporcionan beneficios clínicos significativos en medicamentos “seguros y eficaces” que generan ingresos que superan los US\$1.000 millones anuales durante sus primeros años en el mercado.

Introducción.

En EE UU, la legislación Open Payments (Pagos Abiertos) del 2013 requiere que las empresas farmacéuticas revelen sus pagos directos a los médicos. Se esperaba que ayudara a contrarrestar la influencia corruptora de dichos pagos, pero una investigación amplia realizada en 2021 indicó que estas prácticas que corrompen a los psiquiatras están más arraigadas que nunca y afectan a los ensayos con medicamentos nuevos, a la publicación de sus resultados en las revistas médicas y a su comercialización [1]. Informamos sobre el resumen de estos hallazgos y aportamos información adicional.

Material y métodos.

Uno de nosotros (RW) identificó los fármacos psiquiátricos que aprobó la FDA entre 2013 y 2017 y los estudios pivotaes de fase II / fase III que se citaban en los artículos de revisión sobre estos medicamentos que se publicaron antes de diciembre de 2020. RW utilizó la base de datos Open Payments para identificar a los psiquiatras que recibieron más dinero de la industria que producía el medicamento, y la de Centers for Medicare and Medicaid Services (centros para servicios de Medicare y Medicaid) para encontrar los pagos que esos dos programas hicieron a las empresas por cada uno de los medicamentos involucrados. Los artículos de revisión sobre los nuevos medicamentos se obtuvieron a través de búsquedas en PubMed de los artículos que se referían a los medicamentos por sus nombres genéricos, sin ninguna restricción temporal, y que proporcionaron información sobre los resultados de los ensayos clínicos.

Resultados.

Entre 2013 y 2017 la FDA aprobó siete psicotrópicos nuevos: un medicamento para la depresión, cuatro para la psicosis y dos tratamientos para la discinesia tardía (Cuadro 1).

Cuadro 1. Nuevos medicamentos psicotrópicos aprobados por la FDA entre 2013 y 2017.

Patrocinador	Nombre comercial	Fármaco	Autorización por la FDA	Indicación aprobada
Takeda/Lundbeck	Brintellix / Trintellix	vortioxetina	2013, 30 sep	Depresión
Otsuka/Lundbeck	Abilify Maintena	aripirazol mensual	2013, 28 feb	Esquizofrenia / bipolar
Alkermes	Aristada	aripirazol lauroxil	2015, 5 oct	Esquizofrenia
Otsuka/Lundbeck	Rexulti	brexpirazol	2015, 10 jul	Esquizofrenia / depresión
Allergan/Forest/Gedeon Richter	Vraylar	cariprazine	2015, 17 Sep	Esquizofrenia / bipolar
Teva	Austedo	deutetrabenazine	2017, 3 Abr	Discinesia tardía
Neurocrine Biosciences	Ingrezza	valbenazine	2017, 11 Abr	Discinesia tardía

El club del millón de dólares. Tras la aprobación de la ley de divulgación de pagos de la industria a los médicos, los pagos directos a psiquiatras de EE UU se incrementaron ligeramente, de US\$48 millones en 2014 a US\$55 millones en 2019, pero cayeron en 2020 debido a la pandemia de covid-19 [1]. Entre 2014 y 2020, las empresas farmacéuticas pagaron US\$340 millones a los psiquiatras estadounidenses por servicios de consultoría, asesoramiento y conferencias, o en gastos de viajes, comidas, bebidas y alojamiento para aquellos que acudieron a sus actos promocionales. Los pagos para apoyar la investigación y las actividades de educación médica continua (EMC) no están incluidos en esa cantidad.

Aproximadamente el 75% de los psiquiatras de EEUU aparecen en la base de datos Open Payments (esta base de datos incluye los nombres de los psiquiatras que recibieron comidas gratis u otros regalos menores). Antes del año 2020, cuando empezó la

pandemia, anualmente, más de 200 psiquiatras de EE UU recibían al menos US\$50.000 de las empresas farmacéuticas por conferencias o servicios de consultoría. Sesenta y dos psiquiatras recibieron US\$1 millón o más entre 2014 y 2020 [1].

El que más dinero obtuvo fue Stephen Stahl (Cuadro 2). Recibió US\$8,6 millones, de los cuales US\$6,6 millones procedieron de Takeda, que vendía vortioxetina, uno de los medicamentos que aparece en el Cuadro 1. En 1991, la Oficina para la Integridad Científica del Departamento de Salud y Servicios Humanos determinó que Stahl había sido el autor principal de dos artículos que eran “gravemente engañosos” y que cometió plagio en un capítulo de libro [2]. Stahl era entonces profesor de psiquiatría en la Universidad de Stanford, se trasladó a un puesto en la Universidad de California, San Diego, y rápidamente se olvidó el escándalo.

Cuadro 2. Los 10 principales en el club del millón de dólares

	Nombre	Total	Afiliación	Título
1	Stephen Stahl	\$ 8,609,877	UC San Diego	Profesor adjunto
2	Rakesh Jain	\$ 4,866,501	Texas Tech University	Profesor clínico
3	Leslie Citrome	\$4,275,025	NY Medical College	Profesor clínico
4	Gustavo Alva	\$4,133,270	UC Riversider	Profesor asist. clínico
5	Andrew Cutler	\$3,262,411	SUNY Upstate Med. U	Profesor asoc. clínico
6	Gregory Mattingly	\$3,257,025	Washington U	Profesor asoc. clínico
7	Jason Kellogg	\$3,140,550	Ninguna	
8	Henry Nasrallah	\$2,714,676	U of Cincinnati	Profesor Emerito
9	Vladimir Maletic	\$2,668,650	U of South Carolina	Profesor Clínico
10	Michael Measom	\$2,553,124	Ninguna	

Durante los últimos 25 años, Stahl había sido uno de los psiquiatras más influyentes del mundo sobre el uso de psicotrópicos. Su libro de texto, “Psicofarmacología Esencial de Stahl” y su manual clínico “Psicofarmacología esencial, Guía para el prescriptor”, se encontraban en las estanterías de muchos de los que recetan medicamentos psiquiátricos. En el 2000, fundó el Instituto de Educación en Neurociencias, dedicado a la educación médica, y produce webinarios y cursos de educación médica continua (EMC) sobre psicofarmacología [3]. Promete abiertamente a las empresas farmacéuticas que puede ayudarles a vender sus medicamentos.

También publica CSN Spectrums, una revista revisada por pares, de la que es el editor jefe. Cuando se prueba un nuevo fármaco y este obtiene la aprobación de la FDA, suele escribir artículos explicándolo, y a menudo los publica en su propia revista.

Las conferencias de Stahl y sus presentaciones científicas se han distribuido en más de 1 millón de CD-ROMs, programas educativos en Internet, grabaciones en video o audio y textos de EMC que cientos de miles de profesionales pueden estudiar en sus hogares, y están disponibles en muchos idiomas diferentes [1].

Los otros psiquiatras que figuran entre los que más dinero reciben son también muy influyentes. El número tres de la lista, Leslie Citrome es presidente de la Sociedad Americana de Psicofarmacología Clínica (*American Society of Clinical Psychopharmacology*) (ASCP), que publica el *Journal of Clinical Psychiatry*, una de las publicaciones favoritas de las empresas farmacéuticas.

Jelena Kunovac es una, entre varias de la lista que ha gestionado una empresa con fines de lucro que realiza ensayos clínicos financiados por la industria. En 2012, fundó Altea Researching en Las Vegas, y la mayoría de sus US\$1,3 millones en ingresos por conferencias proviene de tres empresas: Sunovion que vende Latuda (lurasidona) para la psicosis; Alkemes, que vende Aristada (aripiprazol lauroxil); y Otsuka, que vende Rexulti (brexpiprazol) y Abilify Maintena (aripiprazol). Los tres últimos medicamentos figuran entre los siete que aparecen en el Cuadro 1.

Prakash Masand ha fundado dos empresas que proveen servicios de educación médica continua. Los productores de medicamentos apoyan financieramente a estas empresas para que paguen a los conferenciantes; pero, desde que las empresas de educación médica continua seleccionan “independientemente” a los oradores, estos pagos no se muestran en la base de datos Open Payments. Muchos de los pagos de la industria que Masand ha

ingresado recientemente proceden de Allergan y se deben a la promoción de Vraylar (cariprazina), otro medicamento que aparece en el Cuadro 1. Estos educadores que ofrecen cursos de formación continuada son frecuentemente los mismos psiquiatras que han recibido dinero de las empresas farmacéuticas a cambio de trabajos de consultoría y como conferencistas. Los críticos de estas prácticas opacas las han relacionado con el lavado de dinero [4]. Entre 2014 y 2020 (ambos años inclusive), los pagos de la industria a las empresas de formación continuada totalizaron US\$5.100 millones [5]. Utilizando los datos disponibles se estima que, durante ese periodo, la industria podría haber entregado aproximada US\$100 millones adicionales a los psiquiatras de EEUU por concepto de conferencias.

Falta de ensayos clínicos independientes. En una muestra de 22 informes de ensayos clínicos pivotaes que se han publicado con suficiente detalle como para permitir un análisis crítico de los métodos, resultados y conclusiones (Cuadro 3), identificamos los nombres de 187 autores, algunos de ellos aparecieron varias veces, por lo que el número de autores distintos fue bastante inferior a 187. Empleados de las empresas figuraron como autores en 119 ocasiones, y cada artículo listaba como autores al menos a dos empleados de las empresas. Otras personas aparecían 68 veces, y hubo solo cinco casos (3%) de autores sin relación financiera con el patrocinador.

Cuadro 3. Autorías de los informes de los ensayos clínicos pivotaes

Fármaco	Nº de estudios incluidos en la muestra	Nº de empleados autores	Nº de autores no empleados	Nº de autores sin vínculo financiero con el patrocinador
Vortioxetina	4	10	6	1
Aripiprazol mensual	3	29	4	0
Aripiprazol lauroxil	2	12	5	0
Brexpiprazol	3	23	4	0
Cariprazina	6	35	15	0
Deutetrabenazina	2	4	24	4
Valbenazina	2	6	10	0
Total	22	119	68	5

Pretensión de ciencia. Los 22 informes de los ensayos que se han publicado y hemos reunido hablan de resultados “estadísticamente significativos” y de medicamentos que son “seguros y eficaces”, lo cual constituye una conclusión típica útil para el mercado, pero no es lo que los ensayos realmente muestran. El disfraz científico oscurece lo obvio, que los ensayos clínicos de los medicamentos psiquiátricos y el reporte de sus resultados o la ausencia de reporte ocurre en un contexto comercial en el que las empresas tienen el control total respecto a cómo se diseña y analiza el ensayo, y si se publican o no sus resultados.

Los resultados de los ensayos clínicos se suelen publicar en revistas con grandes conflictos de interés con las empresas farmacéuticas. Una de tales revistas, el *Journal of Clinical Psychiatry*, la revista oficial de ASCP, y su sitio web indica que esta es la “revista de psiquiatría clínica indexada e independiente más citada del mundo” [6].

Siete de los 22 informes fueron publicados en esta revista. Además, Stephen Stahl y Leslie Citrome frecuentemente apoyan la comercialización de medicamentos publicando artículos de revisión, los cuales sugieren que el nuevo medicamento, quizá porque utiliza un nuevo mecanismo de acción, puede probar que es más efectivo o tiene menos efectos colaterales que sus competidores. El *Journal of Clinical Psychiatry* alberga tales artículos (Cuadro 4).

Hemos documentado que desde 2012 esta revista ha publicado 53 artículos sobre los siete medicamentos nuevos, de los cuales 24 incluyen a autores que son miembros activos o directivos de la ASCP. Un miembro de la junta directiva de la ASCP fue el autor principal de 16 artículos. Dieciséis de los 17 miembros activos o directivos de la ASCP tenían relaciones financieras con la industria farmacéutica [7]. El presidente, Leslie Citrome, recibió US\$4,3 millones de las empresas farmacéuticas entre 2014 y 2020; en total, los miembros activos y los directivos recibieron US\$8 millones durante este periodo.

Encontramos 71 artículos sobre estos medicamentos en CNS Spectrums que se publicaron a partir de 2012. Stahl y Citrome, eran cada uno autores de 10 de ellos (Cuadro 5). En conjunto,

entre 2014 y 2020, recibieron US\$12,9 millones de las empresas farmacéuticas, la mayoría (US\$9,3 millones) fueron por conferencias.

Cuadro 4. Artículos sobre los siete nuevos medicamentos en el Journal of Clinical Psychiatry

Fármaco	Nº de estudios en Journal Clinical Psychiatry	Autores que son miembros activos o directivos de la ASC	Autores principales que son empleado o directivo de la ASC
Vortioxetina	12	6	1
Aripiprazol mensual	6	5	4
Aripiprazol lauroxil	6	1	0
Brexipiprazol	6	1	1
Cariprazine	7	3	3
Deutetrabenazina	7	3	3
Valbenazina	9	5	4
Total	53	24	16

Cuadro 5. Artículos en CNS Spectrums con autoría por Stahl o Citrome

Fármaco	Nº de estudios en CNS Spectrums	Con Stahl como autor	Con Citrome como autor
Vortioxetina	21	5	0
Aripiprazol mensual	3	0	1
Aripiprazol lauroxil	10	0	3
Brexipiprazol	5	1	1
Cariprazine	10	2	2
Deutetrabenazina	13	1	1
Valbenazina	9	1	2
total	71	10	10

A continuación, describimos los estudios pivotaes de los siete medicamentos nuevos y hacemos un análisis.

Trintellix o Brintellix (vortioxetina). Tres ensayos evaluaron varias dosis del medicamento frente a placebo en pacientes con depresión [8-10]. Cinco comparaciones con placebo fueron positivas y una no lo fue. Un cuarto estudio encontró que el medicamento reducía el riesgo de recaída [11]. Como el grupo placebo estuvo conformado por pacientes a quienes se les había retirado el medicamento, estos ensayos no pueden evaluar si vortioxetina es mejor que el placebo. En algunas personas, este diseño de retirada causa depresión por abstinencia, como se ilustró en un ensayo de 1998 con 242 pacientes en los que había remitido la depresión [12]. Tras su recuperación, los pacientes recibieron, de forma abierta, tratamiento de mantenimiento con fluoxetina, sertralina o paroxetina durante cuatro a 24 meses. Entonces les cambiaron su tratamiento, durante 5-8 días en un momento desconocido por el paciente y los clínicos, es decir doble-ciego. El estudio fue financiado por Eli Lilly, que comercializa la fluoxetina y tenía un interés obvio en mostrar que la fluoxetina causaba menos síntomas de retirada que los otros dos medicamentos debido a la muy prolongada vida de hemieliminación de su metabolito activo, aproximadamente una a dos semanas.

Los tres síntomas de retirada más frecuentes fueron empeoramiento del humor, irritabilidad y agitación. De los 122 pacientes tratados con sertralina o paroxetina, 25 cumplieron

plenamente los criterios de depresión establecidos por los autores. Sin la retirada abrupta, se podría esperar que probablemente ninguno o como máximo un paciente entre los 122 cuya depresión había remitido durante 4-24 meses se mostrara deprimido durante 5-8 días. A pesar de esto, los ensayos con vortioxetina utilizaron grupos con retirada del medicamento como grupo placebo.

Basándose en los resultados publicados de seis ensayos defectuosos, cinco famosos psiquiatras de EEUU liderados por Alan Schatzberg y un psiquiatra canadiense, elogiaron al medicamento en “Academic highlights: an overview of vortioxetine” (Punto académico destacado: una revisión de vortioxetina) en el Journal of Clinical Psychiatry [13]. Escribieron que el medicamento había “mostrado superioridad sobre el placebo”, que aumentaba los niveles de serotonina, norepinefrina, dopamina, acetilcolina e histamina en áreas “específicas” del cerebro, lo cual, al menos en teoría, podría proporcionar “resultados beneficiosos potencialmente únicos en pacientes tratados con ese medicamento; esto es, “su actividad farmacológica multimodal podría aportar beneficios en las función cognitiva” y que su “perfil favorable de tolerabilidad podía tener ventajas significativas en relación con el aumento de peso y la hipofunción sexual que podrían beneficiar a los pacientes”.

En varios de los ensayos, el investigador había obviado preguntar a los pacientes sobre los daños específicos conocidos de los

antidepresivos (como disfunción sexual - no es probable que los pacientes informen sobre ella a menos que se les pregunte). Los protocolos decían que los investigadores simplemente preguntarían a los pacientes “¿Cómo se siente usted?” Este acercamiento llevó a concluir que la vortioxetina tenía menos probabilidades de causar disfunción sexual que otros antidepresivos.

En una revisión de los datos remitidos a la FDA, el instituto para prácticas de uso seguro de la medicación (Institute for Safe Medication Practices) informó que se habían realizado 10 ensayos con vortioxetina, Schatzberg y colegas solo citaron seis [14]. En cuatro de ellos, que estaban publicados, el medicamento no fue mejor que placebo. El instituto también encontró que, tras su comercialización, los efectos adversos comunicados a la FDA sobre la vortioxetina indicaban que se trataba de un medicamento problemático. En un periodo de 12 meses, hubo 45 muertes asociadas al uso de vortioxetina, cambios conductuales adversos (suicidio, autolesiones, hostilidad y agresión), numerosos informes de disfunción sexual, y surgieron trastornos de la alimentación.

Patient Drug News informó una larga lista de daños asociados a vortioxetina y aconsejó evitar el uso del medicamento debido a que los datos más recientes de la FDA mostraban que aportaba “poco beneficio” y acarrea “riesgos significativos” [15]. Mientras tanto, la FDA informó a Lundbeck y Takeda que ellos no podían afirmar que el medicamento aportara beneficios cognitivos, ya que los datos no lo respaldaban [16]. Medicaid y Medicare pagaron US\$1.300 millones a los comercializadores de Trintellix/Brintellix entre 2014 y 2019, y las ventas fueron creciendo año tras año (US\$406 millones en 2019).

Abilify Maintena (aripiprazol inyectable mensual). Abilify Maintena es una formulación de acción prolongada de aripiprazol. En un ensayo de mantenimiento con pacientes esquizofrénicos, los investigadores inscribieron a 843 pacientes cuyo tratamiento oral para la psicosis fue reemplazado por aripiprazol oral [17]. Los que lograron estabilizarse con este fármaco pasaron a recibir tratamiento con aripiprazol inyectable una vez al mes, y los que se mantuvieron estables con el inyectable durante tres meses fueron aleatorizados en un ensayo de doble ciego. Este diseño acaba produciendo un grupo seleccionado de buenos respondedores para el ensayo aleatorizado (403 de los 843 iniciales), estos pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir mantenimiento con el medicamento inyectable o con una inyección de placebo. Solo el 10% de los que estaban en el grupo que recibió el medicamento recayeron, frente al 40% del grupo placebo. Otro ensayo de mantenimiento, en pacientes con trastorno bipolar 1, tuvo un diseño similar [18].

En el estudio en pacientes con esquizofrenia, el 62% de los que estaban en el grupo placebo sufrieron efectos adversos “emergentes del tratamiento”, incluyendo 6% que experimentaron akatisia. El placebo no puede causar akatisia, es un síntoma de retirada. Como la akatisia incrementa el riesgo de suicidio, violencia y homicidio [19, 20], estos estudios ponen a los pacientes en un gran riesgo de sufrir daños, y no pueden evaluar si Abilify Maintena es mejor que placebo.

Los pacientes en el grupo placebo empezaron a empeorar durante un periodo de dos semanas, pero incluso siguiendo este diseño engañoso, la diferencia en las puntuaciones de la escala del síndrome positivos y negativos (PANSS) fue de solo 12 puntos, cuando la diferencia mínima clínicamente relevante es de 15 puntos [21]. Sin embargo, los investigadores finalizaron tempranamente el ensayo, de modo que hubo solo 23 pacientes que se mantuvieron estables con Abilify Maintena durante 52 semanas, una estabilización a largo plazo del 3%. En referencia a los efectos adversos, murieron dos pacientes del brazo Abilify Maintena, incluyendo uno por un acontecimiento coronario, pero los investigadores concluyeron que estas muertes no estuvieron relacionadas con el tratamiento.

Aunque Abilify Maintena no parece aportar beneficios clínicos significativos, los autores hablaron de un tratamiento que era “efectivo para prevenir la recaída en la esquizofrenia”. Un tercer estudio decía que proporcionaba evidencia de la capacidad del inyectable para abatir un episodio psicótico agudo [22]. Sin embargo, se excluyeron del estudio a los pacientes que experimentaban su primer episodio. Se utilizaron pacientes crónicos con un largo historial de uso de medicamentos para la psicosis a quienes se les retiró su medicación, y luego se aleatorizaron para recibir el placebo o el inyectable (y una dosis oral de aripiprazol durante dos semanas). Como el grupo placebo estaba compuesto por pacientes crónicos con retirada del medicamento, el ensayo no pudo evaluar el efecto de Abilify Maintena como tratamiento para los episodios agudos de esquizofrenia. Las ventas a Medicare y Medicaid totalizaron US\$3.000 millones entre 2014 y 2019.

Aristada (aripiprazol lauroxil). Este inyectable de aripiprazol fue promocionado como una mejora sobre el inyectable mensual Abilify Maintena porque tiene un efecto más prolongado. El estudio pivotal en pacientes con exacerbación aguda de la esquizofrenia fue defectuoso por varias razones [23], por ejemplo, se excluyó a los pacientes que habían tenido una “inadecuada respuesta a aripiprazol oral”, y los pacientes aleatorizados a placebo estuvieron expuestos a síntomas de retirada. La diferencia de 12 puntos en la puntuación de la PANSS entre el fármaco y el placebo tampoco parece alcanzar el nivel de diferencia “mínima clínicamente significativa”, de 15 puntos. Aun así, los investigadores concluyeron que, “Este estudio demuestra la robusta eficacia de dosis múltiples de aripiprazol lauroxil” y “El perfil clínico de aripiprazol y la flexibilidad que proporciona la nueva tecnología al poderse administrar en los músculos deltoides y glúteo pueden representar una nueva opción de tratamiento tanto para los clínicos como para sus pacientes con esquizofrenia”. El porcentaje de pacientes que sufrieron un “efecto adverso emergente al tratamiento” fue mayor en grupo placebo (62% vs 58%), incluyendo 4% que experimentó akatisia.

Las ventas de Aristada a Medicaid y Medicare alcanzó la cantidad de US\$726 millones entre 2017 y 2019.

Rexulti (brexipiprazol). En los tres ensayos pivotaes en pacientes con esquizofrenia, el grupo de retirada del medicamento se hizo pasar como grupo placebo [24-26]. Los pacientes que estaban pasando por su primer episodio no fueron elegibles para el ensayo, asegurando que no pudiera haber ningún paciente que no hubiera recibido tratamiento previo en el llamado grupo placebo.

Ninguna de las dosis de brexpiprazol se aproximó a proporcionar un beneficio mínimo, clínicamente relevante. En un análisis combinado de los estudios [26], la dosis de 2mg aportó solo una diferencia de 5,5 puntos en la PANSS y la dosis de 4mg una diferencia de solo 6,7 puntos.

Tras la publicación de los resultados, Citrome firmó varios artículos sobre brexpiprazol y concluyó que este “puede ser particularmente beneficioso para pacientes que anteriormente hubieran tenido problemas de nerviosismo o akatisia al probar otros medicamentos, o para aquellos que estén buscando una medicación alternativa que no sea muy sedante”.

Otsuka y Lundbeck previamente habían lanzado al mercado Abilify Maintena de forma conjunta, y volvieron a emplear regularmente al mismo cuarteto de oradores mejor pagados, todos de la lista del millón de dólares: Rebecca Roma, Matthew Brams, Rifaat El-Mallakh y Charles Nguyen.

Las ventas a Medicaid y Medicare crecieron constantemente entre 2015 y 2019, alcanzando un total de US\$1.400 millones.

Vraylar (cariprazina). El único investigador que figura como autor en alguno de los seis ensayos pivotaes en esquizofrenia y trastorno bipolar [27-32] que no tenía intereses financieros con las empresas, Henry Nasrallah, recibió posteriormente pagos de Allergan por US\$75.823, principalmente por dar conferencias. Todos los ensayos fueron defectuosos porque incluían la retirada abrupta del tratamiento. Aunque se excluyó a los pacientes que experimentaban su primer episodio de tres ensayos en esquizofrenia, y por lo tanto todos los que estaban en el grupo placebo padecieron el riesgo de sufrir daños por abstinencia al medicamento [27-29], un análisis combinado encontró una diferencia en puntos PANSS de solo 6,5 a 9,5 puntos, dependiendo de la dosis [28]. Estos puntos tampoco alcanzan el nivel de diferencia mínima clínicamente significativa. Pero, los investigadores concluyeron que, “cariprazina fue efectiva frente a placebo en los cinco factores de dominios de la PANSS, lo que sugiere que podría tener un amplio espectro de eficacia en pacientes con esquizofrenia aguda”.

Uno de los tres ensayos en esquizofrenia fue un estudio de prevención de recaídas [29]. Solo los que se estabilizaron y se mantuvieron estables con cariprazina durante 20 semanas fueron aleatorizados en el estudio a doble ciego. La tasa de recaídas fue del 25% en el grupo que continuó con cariprazina y 48% en el grupo “placebo” (a quienes se había retirado el fármaco). Los autores concluyeron que, “el tratamiento a largo plazo con cariprazina fue significativamente más efectivo que el placebo para la prevención de recaídas en pacientes con esquizofrenia”. Sin embargo, de los 765 pacientes reclutados en el estudio, solo 200 se estabilizaron exitosamente con cariprazina y fueron aleatorizados. Solo 18 de los aleatorizados a cariprazina completaron el estudio de recaídas de 72 semanas, los 89 restantes que estaban en el brazo que recibió el medicamento o bien recayeron, o interrumpieron el estudio debido a eventos adversos, o retiraron el consentimiento, o se perdió su seguimiento. Por tanto, la tasa documentada de bienestar para el grupo tratado con cariprazina fue solo del 3% (18 de 765).

En tres estudios pivotaes de cariprazina para la depresión en el trastorno bipolar 1 [30-32], la cariprazina aportó un beneficio

estadísticamente significativo en solo cuatro de siete comparaciones en las cuales la diferencia en la reducción de síntomas varió entre 2,4 y 4,0 puntos sobre 60 puntos de la escala MADRS, lo que parece no ser clínicamente relevante. El menor efecto reconocible en una escala similar, la escala de Hamilton para la depresión de 52 puntos es de 5-6 puntos [33]. Los investigadores concluyeron que cariprazina “fue efectiva, generalmente bien tolerada, y relativamente segura, para reducir los síntomas depresivos en adultos con depresión bipolar 1.

Las ventas a Medicaid y Medicare entre 2016 y 2019 alcanzaron los US\$1.200 millones.

Austedo (deutetrabenazina). Austedo es otro tratamiento para la discinesia tardía. En un estudio pivotal, a los pacientes que sufrían de discinesia tardía se les permitió continuar con los medicamentos psiquiátricos que estaban tomando [34, 35]. El investigador usó la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS), que evalúa la función motora en siete áreas, con puntuaciones de cero a cuatro en cada dominio. Una puntuación total de 7 sobre los 28 puntos de la escala nos habla de síntomas mínimos, con movimientos anormales que son “infrecuentes y no fáciles de detectar”. Las investigaciones han determinado que se necesita al menos una diferencia de 2 puntos en la AIMS para que sea clínicamente significativa [36], pero en el ensayo solo hubo una diferencia de 1,4 puntos entre deutetrabenazina y placebo.

En dos escalas secundarias de eficacia, la de impresión global clínica y la de impresión de cambio global que tiene el paciente, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además, cuando se les preguntó sobre su impresión acerca de si los pacientes habían mejorado, seguían igual, o habían empeorado, ni los investigadores ni los pacientes notificaron diferencia alguna. No obstante, los autores concluyeron que, “la deutetrabenazina fue bien tolerada y redujo significativamente los movimientos anormales”.

La lista de oradores de Teva contó con cuatro psiquiatras del club del millón de dólares: Richard Jackson, Rakesh Jain, Arvinder Walia, y Andrew Cutler.

Las ventas a Medicaid y Medicare alcanzaron los US\$399 millones en 2019.

Ingrezza (valbenazina). Valbenazina también fue aprobada para la discinesia tardía. En el estudio pivotal, la dosis de 80mg condujo a una caída de 3,1 puntos en la escala de síntomas AIMS comparado con el placebo, y la dosis de 40mg a una caída de 1,8 puntos [37, 38]. Los investigadores concluyeron que “valbenazina mejoraba significativamente la discinesia tardía en participantes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, o trastorno del humor subyacentes”. Sin embargo, la puntuación AIMS basal fue de 10,0, lo que significa síntomas mínimos a leves, y solo la dosis de 80mg excedió el criterio de diferencia mínima clínicamente relevante de 2 puntos. Además, no hubo diferencia significativa entre ninguna dosis de fármaco y el placebo en la escala de impresión clínica de cambio global. Al finalizar su segundo año en el mercado, las ventas de Ingrezza a los beneficiarios de Medicaid y Medicare alcanzaban los US\$1.200 millones.

Discusión

En nuestra revisión de los siete medicamentos psiquiátricos aprobados entre 2013 y 2017, hemos encontrado que las empresas farmacéuticas controlan todos los aspectos del proceso de estudio de los medicamentos. La puesta en el mercado de sus medicamentos regularmente implica pagos sustanciales a psiquiatras que escriben artículos de revisión y ofrecen conferencias. Hemos encontrado que los ensayos de los siete medicamentos no fueron diseñados para informar, sino para producir un “mensaje” que pudiera ser utilizado en el mercado de los medicamentos. Los ensayos utilizaron diseños sesgados, los ensayos pivotaes de los medicamentos para la depresión y la psicosis fueron fatídicamente defectuosos, por utilizar a los grupos en los que se había retirado el tratamiento como grupos control “placebo”; y los resúmenes y los textos principales de los informes publicados no dicen que las diferencias entre los grupos tratados con el medicamento y los grupos placebo que han sido privados del fármaco carecen de importancia clínica.

Los artículos de revisión que se escribieron posteriormente justifican la prescripción de los nuevos medicamentos, y las actividades de formación continuada repiten los elogios de los artículos de revisión.

Antes de la aprobación de la legislación de Open Payments en 2013, había un amplio reconocimiento de que los informes publicados de los ensayos clínicos pivotaes, que sirven como fundamento para la promoción de los nuevos medicamentos “seguros y eficaces”, habían sido redactados por escritores fantasma [39, 40]. Nuestra revisión muestra que la escritura fantasma ha desaparecido, pero por una razón que compromete aún más los posibles méritos de los resultados que se publican. Ahora, el control que ejercen las empresas sobre los resultados es visible. Todos los estudios publicados que hemos revisado tenían como autores a empleados de las empresas, y casi todos los que no eran empleados recibieron emolumentos por servir de consultores o conferenciantes para las empresas que comercializan los medicamentos. Los 27 psiquiatras y neurólogos americanos que aparecían como autores en los 27 informes de ensayos clínicos recibieron colectivamente pagos por US\$4,8 millones de los patrocinadores de los estudios, y colectivamente obtuvieron US\$17,5 millones de la industria entre 2014 y 2020.

Los pagos de la industria a los psiquiatras fueron el componente central de la estrategia de comercialización de los nuevos medicamentos. Se pagó a los autores de revisiones positivas de medicamentos; el dinero fue para los miembros activos y los directivos de la American Society of Clinical Psychopharmacology, que publica el *Journal of Clinical Psychiatry*; se otorgó dinero a quienes realizaron actividades de formación continuada sobre los medicamentos (lavado a través de las organizaciones de formación continuada que seleccionan a los oradores); y el dinero también financió a los oradores del “círculo de las cenas”.

Esta corrupción de la ciencia conduce al éxito en el mercado de los fabricantes de estos medicamentos. Solo Medicare y Medicaid gastaron más de US\$5.000 millones en estos nuevos agentes que se aprobaron hasta 2019. Esta corrupción también parece particularmente endémica en psiquiatría. En 2013, ProPublica utilizó la información revelada por las 15 empresas

farmacéuticas de mayor tamaño y reveló que 22 médicos habían ganado más de US\$500.000 entre 2009 y 2012 por concepto de conferencias y actividades de consultoría [41]. Doce de los 22 eran psiquiatras. Los 12 aparecen de forma destacada en la base de datos “Open Payments, y cinco de ellos se encuentran entre los 10 puestos superiores de la lista del millón de dólares de la psiquiatría.

Esto es solo la parte visible de un “iceberg” de corrupción. Los ensayos clínicos no publicados suelen tener peores resultados que los que se publican. Un escrutinio de los informes internos de los estudios clínicos no publicados – aquellos que las empresas envían a los reguladores de medicamentos para obtener la aprobación de sus medicamentos – ha revelado consistentemente que los medicamentos psiquiátricos son menos efectivos de lo que promulgan los informes publicados, y acarrear muchos más daños graves que los publicados [19, 42]. Sólo como ejemplo, aproximadamente la mitad de las muertes y la mitad de los suicidios en ensayos clínicos con medicamentos psiquiátricos nunca se han publicado [43], y los pensamientos o actos suicidas en los ensayos con medicamentos para tratar la depresión son revisados a la baja, por ejemplo, llamándoles algo así como falta de efecto, inestabilidad emocional, o admisión hospitalaria sin revelar la razón [19,39].

La mayoría de los pacientes reclutados en los ensayos que hemos revisado salieron perjudicados por el diseño del estudio. Los ensayos de los cuatro medicamentos para la psicosis y para la depresión incluyeron a pacientes en los grupos placebo a los que se había retirado rápidamente la medicación que habían estado tomando, y por tanto estuvieron expuestos a daños por retirada. Si un psiquiatra en la práctica de cada día abruptamente le retirara el medicamento para la depresión o para la psicosis, y dejara al paciente sin tratamiento durante semanas o meses, se podría tildar como una mala práctica. Sin embargo, este claro acto de negligencia clínica está en el centro de los ensayos clínicos controlados con medicamentos psiquiátricos, y cada uno, cuando le toca el turno, ignora este hecho y pretende que el grupo de retirada refleja el curso “sin tratamiento” de la depresión o la esquizofrenia.

Uno de los peores síntomas de retirada es la akatisia, que incrementa el riesgo de suicidio y homicidio [19,29, 39]. Aunque la akatisia se describe frecuentemente con el eufemismo de “agitación” [39], aquellos que la sufren dicen sentirse torturados por una confusa agitación interior, que los incapacita para permanecer sentados y deambulan frenéticamente dando vueltas. Por ejemplo, la ficha técnica o la monografía de la paroxetina advierte que “hay informes de ensayos clínicos y de estudios postcomercialización con ISRS y otros medicamentos nuevos para la depresión, tanto pediátricos como en adultos, en los que ha habido eventos adversos tipo agitación grave que se han asociado con autolesiones y heteroagresiones. Los eventos adversos tipo agitación incluyen: akatisia, agitación, desinhibición, labilidad emocional, hostilidad, agresión y despersonalización” [20].

En los ensayos realizados durante los años 1990, se demostró que el diseño de la retirada brusca de los medicamentos podía ser fatal. RW analizó las revisiones de la FDA de cuatro medicamentos y encontró que uno de cada 138 pacientes que entraron en los ensayos con risperidona (Janssen), olanzapina

(Eli-Lilly), quetiapina ((AstraZeneca) y sertindol (Lundbeck) murieron, pero ninguna de estas muertes se mencionó en la literatura científica, y la FDA no requirió que se mencionaran [44]. Muchos de estos pacientes se suicidaron; la tasa de suicidios en los ensayos fue de dos a cinco veces la tasa usual en pacientes con esquizofrenia, y la principal razón fue la akatisia inducida por la retirada [44].

Los estudios de los siete medicamentos aprobados entre 2013 y 2017 estuvieron plagados de elementos de mala ciencia, y hemos discutido solo los más atroces. Es importante notar que la exclusión de los pacientes que estaban pasando por su primer episodio de los ensayos con varios de los medicamentos para tratar la psicosis revela que los fabricantes deliberadamente evitaron centrarse en la eficacia que, si los ensayos fueran una empresa científica, es lo que deberían hacer. Los pacientes sin antecedentes de uso de medicamentos para la psicosis son el grupo que podría proporcionar una prueba real de la superioridad de un medicamento para la psicosis sobre placebo. Se han hecho miles de ensayos de medicamentos para la psicosis, pero en 2019, solo se había publicado un ensayo controlado con placebo que incluyó a pacientes que no habían recibido tales medicamentos con anterioridad. Procedía de China [45] y parece ser fraudulento [46]. En 2020, se publicó otro de tales ensayos, en 90 pacientes con un primer episodio de psicosis (47). Los investigadores encontraron que “las diferencias entre los grupos fueron pequeñas y clínicamente triviales, indicando que el tratamiento con el placebo no fue menos efectivo que el tratamiento con medicamentos convencionales para la psicosis”. Los autores de una revisión sistemática del uso de medicamentos para la psicosis en el episodio temprano de esquizofrenia que se hizo en el 2011 revelaron que la evidencia disponible no apoya la conclusión de que el tratamiento de la psicosis con medicamentos es efectivo en un episodio agudo inicial de esquizofrenia [48].

Los estudios de mantenimiento parecen proveer evidencia para el uso a largo plazo de medicamentos, pero son defectuosos por los efectos de la retirada que afectaban a la cohorte “placebo”, lo que hace que sus resultados a corto plazo no sean fiables. Un amplio metaanálisis de ensayos controlados con placebo mostró que el efecto aparente de continuar el tratamiento con medicamentos para la psicosis para prevenir las recaídas disminuye con el tiempo y después de tres años se aproxima a cero [49].

Hasta donde sabemos, solo existe un estudio de mantenimiento con un seguimiento suficientemente largo [50]. Este ensayo aleatorizó a 128 pacientes con esquizofrenia en remisión de su primer episodio a una reducción de dosis o discontinuación, o a tratamiento de mantenimiento, durante dos años, después de los cuales los clínicos fueron libres de hacer lo que ellos pensaran que necesitaban los pacientes. Dos años después de la aleatorización, más pacientes habían recaído en el grupo de reducción de dosis/discontinuación que en el grupo de mantenimiento (43% vs 21%). Sin embargo, después de siete años, no hubo diferencias (62% frente a 69%). Más pacientes se habían recuperado en el grupo de reducción de dosis / discontinuación que en grupo de mantenimiento (40% frente a 18%), la recuperación era la variable resultado primaria del estudio.

Nuestra revisión de los cuatro medicamentos para la psicosis aprobados entre 2013 y 2017 revela defectos que enturbian la base de la evidencia para el uso de esta clase de medicamentos. No hay evidencia de calidad sobre la efectividad a corto plazo de estos fármacos en pacientes con psicosis sin antecedentes de uso previo, mientras hay buena evidencia de que empeoran marcadamente la recuperación a largo plazo [51]. También incrementan sustancialmente la mortalidad en todos los grupos de pacientes [19, 52].

Encontramos que los dos medicamentos nuevos para la discinesia tardía, aunque se comercializan como tratamientos efectivos para este efecto adverso de los antipsicóticos, reducen poco este daño. Parecen afectar la química del cerebro de la misma manera que lo hacen los medicamentos para la psicosis. La discinesia tardía surge en el 5% de los pacientes durante el primer año de tratamiento con medicamentos para la psicosis, y se incrementa en un 5% adicional por cada año de exposición [44, 53], lo cual explica que la padezcan aproximadamente la mitad de los pacientes que residen en los establecimientos de salud de larga estadía [54]. Estos son difíciles de detectar, principalmente porque el tratamiento con medicamentos para la psicosis puede enmascarar los síntomas. Cuando los medicamentos se administran en dosis equivalentes, parece que hay poca o ninguna diferencia en las tasas de discinesia tardía que producen los medicamentos nuevos para la psicosis y los antiguos [53]. Puede argumentarse que los medicamentos nuevos para la discinesia tardía son simplemente otra forma de incrementar la dosis de medicamento para la psicosis, con el propósito de enmascarar, ya que ambos tipos de medicamentos reducen la dopamina cerebral, aunque utilizan mecanismos diferentes [55].

En cuanto a los medicamentos para la depresión, la historia es bastante similar. Virtualmente todos los ensayos flaquean por su diseño de abstinencia por retirada de medicamentos, y aun así su efecto sobre la escala de Hamilton de depresión es de aproximadamente solo 2 puntos o inferior [56, 57], por debajo del efecto mínimo clínicamente relevante de 5-6 puntos [33].

Los resultados de los ensayos clave que nosotros hemos revisado fueron publicados repetidas veces y hubo también una racha pletórica de artículos secundarios y de revisión que no hemos evaluado.

Nuestra revisión habla de una empresa de investigación, dirigida por el negocio, que finalmente fracasa en proporcionar a los prescriptores y al público una base de “evidencia” para evaluar el beneficio y los daños de los medicamentos para la psicosis. La crítica de la base de evidencia sobre los medicamentos para la depresión muestra un fracaso similar. Los ensayos se diseñaron no para informar, sino para engañar, y la mentira ocupó un lugar central para el éxito comercial de los medicamentos.

Conclusiones.

Los estudios de los medicamentos psiquiátricos se describen mejor como una farsa que puede convertir a los medicamentos que fracasan en proporcionar un beneficio clínicamente significativo en medicamentos “efectivos y seguros” que generan miles de millones en beneficios para las empresas farmacéuticas.

Conflicto de interés.

Ninguno

Referencias

1. Whitaker R. Anatomy of an industry: commerce, payments to psychiatrists and betrayal of the public good. *Mad in America* 2021; 18 Sept.
2. Wheeler DL. U.S. has barred grants to 6 scientists in past 2 years: 174 allegations of misconduct examined in new 'integrity' effort. *The Chronicle of Higher Education* 1991; 3 July.
3. About the Neuroscience Education Institute (accessed 11 Oct 2021).
4. Jan T. Drug companies quietly funnel funds to doctors. *Boston Globe* 2015; 5 Aug.
5. Accreditation Council for Continuous Medical Education. Annual data reports (accessed 11 Oct 2021).
6. About Psychiatrist.com (accessed 11 Oct 2021).
7. ASCP, American Society of Clinical Psychopharmacology. Board of Directors (accessed 11 Oct 2021).
8. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:589-600.
9. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:138-49.
10. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76:575-82.
11. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26:1408-16.
12. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44:77- 87.
13. Schatzberg AF, Blier P, Culpepper L, Jain R, Papakostas GI, Thase ME. Academic highlights: an overview of vortioxetine. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1411-8.
14. Perspectives on emerging drug risks. Institute for Safe Medication Practices, Quarter Watch 2018; 16 May (accessed 12 Oct 2021).
15. New Antidepressant Shows Little Benefit. *Mad in America* 2014; 7 Dec.
16. Staton T. In surprise decision, FDA blocks crucial cognitive claim for Takeda's Brintellix. *Fierce Pharma* 2016; 29 March.
17. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, McQuade RD, Carson WH, Fleischhacker WW. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:617-24.
18. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, Perry P, Hertel P, Such P, Salzman PM, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH. Efficacy and Safety of Aripiprazole Once-Monthly in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Randomized Withdrawal Study. *J Clin Psychiatry* 2017;78:324-31.
19. Gøtzsche PC. *Deadly psychiatry and organised denial*. Copenhagen: People's Press; 2015.
20. GlaxoSmithKline. Product Monograph Paxil 2020; 18 June.
21. Leucht S, Kane JM, Etschel E, et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2318-25.
22. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, Perry PP, Gara M, McQuade RD, Carson WH, Sanchez R. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1254-60.
23. Meltzer HY, Risinger R, Nasrallah HA, Du Y, Zummo J, Corey L, Bose A, Stankovic S, Silverman BL, Ehrich EW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1085-90.
24. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;164:127-35.
25. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:870-80.
26. Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Kane JM. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res* 2016;174:82-92.
27. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1574-82.
28. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, Lu K, Zhong Y, Németh G, Laszlovszky I, Szalai E, Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:127-136.
29. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Fleischhacker WW, Nasrallah HA. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016;176:264- 71.
30. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Németh G, Vieta E, Calabrese JR, Yatham LN. An 8-Week Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Bipolar I Depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:271-81.
31. Earley W, Burgess MV, Rekeda L, Dickinson R, Szatmári B, Németh G, McIntyre RS, Sachs GS, Yatham LN. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind PlaceboControlled Phase 3 Study. *Am J Psychiatry* 2019;176:439-48.
32. Earley WR, Burgess MV, Khan B, Rekeda L, Suppes T, Tohen M, Calabrese JR. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar Disord* 2020;22:372-84.
33. Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148:243-8.
34. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, JimenezShahed J, Ondo WG, Jarskog LF, Meltzer HY, Woods SW, Bega D, LeDoux MS, Shprecher DR, Davis C, Davis MD, Stamler D, Anderson KE. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study. *Neurology* 2017;88:2003-10.
35. Fernandez HH, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, Ondo WG, Jarskog LF, Woods SW, Bega D, LeDoux MS, Shprecher DR, Anderson KE. Long-term safety and efficacy of deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1317-23.
36. Stacy M, Sajatovic M, Kane JM, Cutler AJ, Liang GS, O'Brien CF, Correll CU. Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: Minimal clinically important difference. *Mov Disord* 2019;34:1203-9.
37. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, Burke J, Liang GS, O'Brien CF. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017;174:476-484.

38. Correll CU, Cutler AJ, Kane JM, McEvoy JP, Liang GS, O'Brien CF. Characterizing Treatment Effects of Valbenazine for Tardive Dyskinesia: Additional Results From the KINECT 3 Study. *J Clin Psychiatry* 2018;80:18m12278.
39. Healy D. Let them eat Prozac. New York: New York University Press; 2004.
40. Gøtzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med* 2007;4:e19.
41. Trudo H, Meyer T. Dollars for docs: the top earners. *ProPublica* 2013; 12 March.
42. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
43. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005535.
44. Whitaker R. Mad in America. Cambridge: Perseus Books Group; 2002.
45. Wang CH, Li Y, Yang J, Su LY, Geng YG, Li H, Wang JK, Mu JL. A randomized controlled trial of olanzapine improving memory deficits in Han Chinese patients 9 with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;144:129-35.
46. Danborg PB, Gøtzsche PC. Benefits and harms of antipsychotic drugs in drug-naïve patients with psychosis: A systematic review. *Int J Risk Saf Med* 2019;30:193-201.
47. Francey SM, O'Donoghue B, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Yuen HP, et al. Psychosocial intervention with or without antipsychotic medication for first episode psychosis: a randomized noninferiority clinical trial. *Schizophr Bull Open* 2020; Mar 20.
48. Bola J, Kao D, Soydan H, et al. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD006374.
49. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
50. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term followup of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
51. Whitaker R. Anatomy of an epidemic, 2nd edition. New York: Broadway Paperbacks; 2015.
52. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.
53. Breggin PR. The rights of children and parents in regard to children receiving psychiatric diagnoses and drugs. *Children & Society* 2014;28:231-41.
54. Breggin P. Psychiatric drug withdrawal: a guide for prescribers, therapists, patients, and their families. New York: Springer Publishing Company; 2013.
55. Whitaker B. A short history of tardive dyskinesia: 65 years of drug-induced brain damage that rolls on and on. *Mad in America* 2020; 20 Nov.
56. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:58.
57. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network metaanalysis. *Lancet* 2016;388:881-9.

Dudas en torno a la efectividad de Vascepa

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: REDUCE-IT, triglicéridos, enfermedad cardiovascular, Amarin, ácido etil eicosapentaenoico, comparador inadecuado, aceite de pescado, omega 3, revocar la aprobación, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular

Vascepa (ácido etil eicosapentaenoico), es un medicamento derivado del aceite de pescado que ha recibido el permiso de comercialización para prevenir los infartos en un grupo selecto de pacientes. Un nuevo estudio patrocinado por Amarin, la empresa que lo produce ha generado dudas sobre su eficacia y hay quienes dicen que se requiere un nuevo ensayo clínico y que la FDA debería reconsiderar la aprobación del producto, dice Matthew Herper en Statnews [1].

A continuación, resumimos el artículo de Herper [1]. En 2018, Amarin divulgó los resultados de un estudio de cinco años con 8.179 pacientes, REDUCE-IT, que demostró que la administración de Vascepa a pacientes con problemas cardíacos y triglicéridos elevados reducía la tasa de incidencia de una combinación de problemas cardiovasculares -ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, procedimientos para desbloquear las arterias y dolor en el pecho- en un 25% (de 22 por 100 pacientes a 17 por 100 pacientes). Estos resultados hicieron que la FDA aprobara el Vascepa para una población mucho más amplia, ya que antes sólo se utilizaba para reducir los niveles de triglicéridos extremadamente altos. Pero a los críticos les preocupaba que, en

REDUCE-IT se había utilizado como placebo un aceite mineral, muy parecido al de Vascepa, que incrementaba mucho los niveles de dos proteínas en sangre que se relacionan con un aumento en el riesgo de ataques cardíacos y embolias: las LDL, el llamado colesterol malo, y la proteína C reactiva, o hsCRP, una medida de la inflamación en el cuerpo. Es decir, los resultados aparentemente favorables de Vascepa podrían deberse al aumento de riesgo en el grupo control.

En este nuevo estudio financiado por Amarin, se volvieron a analizar las muestras de sangre de los participantes en el ensayo REDUCE IT y se documentó que los niveles en sangre de siete sustancias diferentes -incluyendo dos medidas de inflamación y varias formas diferentes de medir los niveles de colesterol dañino- empeoraron en el grupo que recibió aceite mineral durante un periodo de más de dos años. Sin embargo, los niveles de estas sustancias en el grupo que recibió Vascepa permanecieron estables.

El documento concluye que "el efecto de estos hallazgos en la interpretación de la reducción de riesgo global en los eventos clínicos observados en REDUCE-IT es incierto". Deepak Bhatt, un cardiólogo que es el autor principal de la nueva publicación escribió en un correo electrónico que los datos de los biomarcadores están "altamente correlacionados" con los cambios ya conocidos en el LDL y la PCR, y afirmó que "no

aportan información adicional sobre el mecanismo que produjo los beneficios clínicos observados en el ensayo", que, según él, fueron impulsados por un aumento del 400% en los niveles de ácido eicosapentaenoico. Sin embargo, este comentario no aparece en el artículo publicado, al parecer fue rechazado por los revisores, y podría indicar que la revisión del artículo fue polémica.

Amarin dijo en un comunicado que este tipo de análisis sirve para explorar nuevas hipótesis, y expresó su confianza en el resultado original.

Algunos expertos dijeron que Amarin debería hacer otro ensayo clínico, mientras que otros dicen que la FDA debería revisar las indicaciones para las que ha aprobado el producto, porque estos resultados ponen en duda la conclusión que surgió del análisis de

los datos originales. Sin embargo, es poco probable que se haga un nuevo ensayo porque estos estudios son caros y largos, y en EE UU la empresa ya enfrenta la competencia de los genéricos de Vascepa. De hacerse, el ensayo tendría que ser financiado por los Institutos Nacionales de Salud o alguna otra fuente pública. Este tipo de estudio ayudaría a establecer si las píldoras de aceite de pescado tienen un impacto positivo en la salud cardiovascular, algo que hasta ahora no se ha podido demostrar. Solo hay un producto similar a Vascepa que parece que aportó beneficios en un ensayo japonés.

Documento Fuente

1. Herper M. New analysis of Amarin's Vascepa resurrects big questions about effectiveness. Statnews, 30 de junio de 2022 <https://www.statnews.com/2022/06/30/new-analysis-of-amarins-vascepa-resurrects-big-questions-about-effectiveness/>

Health Canada detiene el ensayo de psicoterapia asistida con MDMA por problemas con la seguridad de los pacientes (Patient safety issues halt trial for MDMA-assisted psychotherapy during Health Canada review)

Bethany Lindsay

CBC News, 18 de julio de 2022

<https://www.cbc.ca/news/canada/british-columbia/health-canada-mdma-trial-suspended-safety-issues-1.6520960>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)*

Tags: metilendioxo-metanfetamina, problemas en la implementación de ensayos clínicos, Instituto Remedy, MAPS, trastorno de stress postraumático, adherencia al protocolo, Cover Story: Power Trip, fraude en investigación clínica

Los problemas de seguridad de los pacientes que se han descubierto durante una revisión federal en curso han ocasionado la suspensión de uno de los dos ensayos clínicos de psicoterapia asistida con MDMA que se están llevando a cabo en Canadá. (Nota de SyF: La 3,4-metilendioxo-metanfetamina [MDMA] es una droga sintética que altera el estado de ánimo y la percepción -la conciencia de los objetos y las condiciones del entorno)

El ensayo de fase II que se implementaba en Toronto, patrocinado por Remedy Institute, una organización sin ánimo de lucro que se dedica a promover la salud mental, fue etiquetado por Health Canada como no adherente, el 22 de junio de 2022.

Un portavoz dijo a la CBC en un correo electrónico que el estudio fue suspendido "debido a preocupaciones por la seguridad de los participantes."

El resumen que hizo el regulador federal de una inspección realizada el 6 de junio [1] señala 12 problemas, entre ellos que no se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado, problemas con el control de calidad y la formación del personal, y la falta de consentimiento informado por escrito de los participantes.

El informe también señala que los servicios de atención médica a los pacientes implicados se proporcionaban sin la supervisión de un investigador cualificado.

Anne Wagner, fundadora del Instituto Remedy y profesora adjunta de psicología en la Universidad Metropolitana de Toronto, dijo que su organización pensaba que estaban cumpliendo la normativa de Health Canada, pero que ahora entienden que tienen que hacer cambios.

"Acogemos con satisfacción las observaciones de Health Canada y estamos trabajando activamente para abordarlas mediante la contratación de una consultoría líder en materia de cumplimiento normativo, revisando la documentación y los procedimientos administrativos, y creando mejores procesos de seguimiento de auditoría", escribió Wagner en un correo electrónico.

Dijo que ningún participante en el estudio ha resultado perjudicado.

"Todos los participantes en nuestro estudio han recibido las dosis seguras de medicamentos que había aprobado Health Canadá y el comité de ética de la investigación, así como psicoterapia ética, bajo la supervisión de un psicólogo autorizado", dijo Wagner.

Health Canada prometió revisar todos los ensayos con MDMA en abril, tras la denuncia de un grupo de académicos, participantes en el estudio y periodistas por la supuesta mala conducta sexual de dos investigadores en Vancouver, posibles fallos en la investigación realizada hasta la fecha, e informes de que algunos participantes habían experimentado un aumento de pensamientos suicidas.

Los inspectores aún están ultimando sus conclusiones sobre el segundo centro donde se realiza un estudio con MDMA en Montreal, se trata de un ensayo de fase II patrocinado por la Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies MAPS), con sede en California.

Sin embargo, un resumen inicial de una inspección realizada en el centro el 6 de junio [2] dice que "se observaron deficiencias en el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante la realización del ensayo ... [y] en la integridad, exactitud o disponibilidad de los documentos necesarios".

El portavoz de Health Canada dijo que el personal también ha revisado todas las solicitudes de ensayos de MDMA previamente autorizados y no encontró nada en los planes de esos estudios que sugiriera problemas de seguridad o violaciones de los requisitos regulatorios.

La queja plantea varias preocupaciones sobre la investigación

La revisión se produce en un momento en el que las drogas psicodélicas se utilizan cada vez más, y en algunos rincones se han aclamado como fármacos milagrosos para tratar enfermedades psiquiátricas graves.

La MDMA -una droga recreativa también conocida como éxtasis o molly- produce sensaciones de euforia y aumenta la sensibilidad y la sugestión. Hasta la fecha, la investigación se ha centrado en gran medida en su potencial para tratar el trastorno de estrés postraumático cuando se combina con psicoterapia.

Gran parte de la información contenida en la denuncia que precedió a la revisión de Health Canada se obtuvo durante la investigación realizada por el equipo que está detrás del podcast de la revista New York "Cover Story: Power Trip", que explora el creciente campo de la terapia psicodélica.

La copresentadora, Lily Kay Ross, presentó la queja a Health Canada después de revisar los datos de los ensayos realizados por MAPS, hablar con expertos y escuchar a los participantes sobre sus experiencias.

MAPS ha caracterizado muchas de las críticas de la queja como inexactas y basadas en parte en "una falta de familiaridad con el tema" [3].

La denuncia alega que MAPS mezcló indebidamente datos de pequeños centros de estudio que utilizaban metodologías diferentes para obtener resultados favorables.

Una de las acusaciones más graves es que algunos participantes tuvieron más tendencia al suicidio durante el transcurso de los ensayos, y no todas esas experiencias se incluyeron en los resultados comunicados por MAPS.

CBC ha hablado con tres participantes canadienses que afirmaron haber experimentado un fuerte pico de pensamientos suicidas durante o inmediatamente después de los ensayos.

La denuncia también cuestiona si se hizo lo suficiente para mantener a los pacientes seguros, señalando los vídeos de los subinvestigadores de MAPS, la doctora Donna Dryer y Richard Yensen, inmovilizando, abrazando, acurrucando y vendando a la participante Meaghan Buisson durante las sesiones experimentales en Vancouver en 2015 [4].

El MAPS grabó los vídeos para asegurarse de que los terapeutas seguían el protocolo aceptado y los pacientes estaban seguros, pero la organización dice que el personal no vio los vídeos hasta seis años después de haberlos filmado.

Yensen ha admitido haber mantenido relaciones sexuales con Buisson cuando terminaron las sesiones experimentales, pero mientras ella seguía inscrita en el ensayo clínico. Ella ha alegado que fue una agresión sexual, pero Yensen argumenta que la relación fue consentida.

El MAPS emitió un comunicado en 2019 en el que reconocía que Yensen tuvo una relación sexual "inapropiada y poco ética" con una participante en el estudio y dijo que cortaba los lazos con la pareja de investigadores.

Referencias

1. <https://www.drug-inspections.canada.ca/gcp/fullReportCard-en.html?lang=en&gcpid=5ade3e60-a0e0-452c-b83e-8a3dc120aad0#wb-auto-4>
2. <https://www.drug-inspections.canada.ca/gcp/initialReportCard-en.html?lang=en&gcpid=98b57abf-bb00-49a9-8190-4f8a0a797bc7>
3. <https://maps.org/2022/03/01/participant-experiences-cover-story/>
4. <https://www.cbc.ca/news/canada/british-columbia/bc-mdma-therapy-videos-1.6400256>

Nota de Salud y Fármacos: Una noticia en el Guardian [1] sobre el mismo tema añade la siguiente información:

La denuncia presentada por los creadores del podcast también alegaba que otros tres participantes en los ensayos dijeron que sus pensamientos suicidas habían empeorado y no se registraron como acontecimientos adversos. A los participantes se les exigió que dejaran de tomar los antidepresivos, y uno de ellos empeoró e intentó ingresar en un hospital psiquiátrico, aunque se entiende que este paciente dejó la medicación de golpe, en contra del protocolo.

El fundador de MAPS, escribió en su tesis doctoral de 2000 "Los sentimientos de amor y confianza que puede inducir la MDMA pueden hacer que los pacientes sean más vulnerables a la presión sexual".

A pesar de que empresas multimillonarias como Atai Life Sciences y Compass Pathways, con sede en EE UU, cotizan en Nasdaq, a medida que las autoridades flexibilizan los controles sobre la investigación con drogas psicodélicas, algunos defensores de los psicodélicos están cada vez más preocupados por el hecho de que drogas como la MDMA, la psilocibina y el LSD se presenten como panaceas antes de tener los resultados de la investigación.

David Nickles, experto en la naciente industria psicodélica y cocreador del podcast, ha pedido a la FDA que también revise todos los ensayos con MDMA.

Referencia

1. Busby M. MDMA trials under review in Canada over alleged abuse of study participants Health Canada confirms reviews into trials following complaint of 'alleged investigator misconduct. The Guardian, Mon 20 Jun 2022 02.00 EDT
<https://www.theguardian.com/world/2022/jun/20/mdma-trials-canada-review-alleged-abuse>

Muchos investigadores no cumplieron con la declaración de compartir de datos que utilizaron en sus publicaciones. Declaración de disponibilidad de datos. Sólo el 6,8% proporcionó los datos solicitados (*Many researchers were not compliant with their published data sharing statement. Data Availability Statement. Only 6.8% provided the requested data*).

Gabelica M, Bojčić R, Puljak L.

J Clin Epidemiol. 2022 May 30;150:33-41. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.05.019. Epub ahead of print. PMID: 35654271.

[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(22\)00141-X/pdf](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(22)00141-X/pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: declaración de disponibilidad de datos, dificultades para acceder a los datos de los estudios, transparencia en investigación, investigadores no cumplen sus obligaciones

Objetivos. Analizar si los investigadores cumplen con su Declaración de Disponibilidad de Datos (DAS) en los manuscritos publicados en revistas de acceso abierto que exigen la DAS.

Diseño y entorno del estudio. Se analizaron todos los artículos de 333 revistas de acceso abierto publicados durante enero de 2019 por BioMed Central. Categorizamos los tipos de DAS. Encuestamos a los autores que en su DAS habían dicho que compartirían los datos. Se solicitó el consentimiento para participar en el estudio a todos los manuscritos incluidos. Tras acceder a las bases de datos en bruto, se comprobó si los datos estaban disponibles de manera que permitieran su reanálisis.

Resultados. De 3.556 artículos analizados, 3.416 contenían DAS. La categoría de DAS más frecuente (42%) indicaba que los conjuntos de datos estaban disponibles previa solicitud razonable. Entre los 1.792 manuscritos en los que la DAS indicaba que los autores estaban dispuestos a compartir sus datos, 1.670 (93%) autores no respondieron o se negaron a compartir sus datos con nosotros. 254 (14%) de los 1792 autores que respondieron a nuestra solicitud de compartir datos, sólo 122 (6,8%) proporcionaron los datos solicitados.

Conclusión. Incluso cuando los autores indican en su manuscrito que compartirán los datos si se les solicita, no hay diferencias en la tasa de cumplimiento entre los autores que emiten una DAS y los que no lo hacen, lo que sugiere que la DAS puede no ser suficiente para garantizar que se compartan los datos.

Cómo manejar la investigación mala en salud: el escándalo persiste (*Tolerating bad health research: the continuing scandal*)

Pirosca, S., Shiely, F., Clarke, M. *et al.*

Trials 23, 458 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06415-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: despilfarro en la investigación, Grupos de Revisión Cochrane, sesgo en la investigación, investigación fraudulenta, mala investigación

Resumen

Antecedentes. En la conferencia REWARD/EQUATOR de 2015 sobre el despilfarro en la investigación, el difunto Doug Altman reveló que lo único que lamentaba de su artículo del BMJ de 1994 "El escándalo de la pobre investigación médica" era haber utilizado la palabra "pobre" en lugar de "mala". ¿Pero cuánta investigación es mala? ¿Qué se podría hacer para que mejoraran las cosas?

Texto principal. Nos centramos en los ensayos aleatorios y nos fijamos en el tamaño, los participantes y el costo. Seleccionamos al azar hasta dos revisiones cuantitativas de intervenciones publicadas por alguno de los Grupos de Revisión Cochrane clínicos entre mayo de 2020 y abril de 2021. Para todos los ensayos incluidos en las revisiones seleccionadas se extrajeron datos que incluían el riesgo de sesgo, el número de participantes, el tipo de intervención y el país. Los ensayos con alto riesgo de sesgo se clasificaron como malos. El coste de los ensayos con alto riesgo de sesgo se estimó utilizando los datos publicados sobre el coste del ensayo por participante.

Se identificaron 96 revisiones, con un total de 546 revisores pertenecientes a 49 grupos de revisión clínica Cochrane que

incluían 1.659 ensayos realizados en 84 países. De los 1.640 ensayos que proporcionaron información sobre el riesgo de sesgo, 1.013 (62%) eran de alto riesgo de sesgo (malos), 494 (30%) poco claros y 133 (8%) de bajo riesgo de sesgo. Los ensayos malos estaban distribuidos en todas las áreas clínicas y en todos los países. Más de 220.000 participantes (o el 56% de todos los participantes) estaban en ensayos malos. La estimación baja del coste de los ensayos malos fue de £726 millones; nuestra estimación alta fue de más de £8.000 millones.

Tenemos cinco recomendaciones: los ensayos no se deberían financiar (1) ni recibir aprobación ética (2) a menos que cuenten con un estadístico y un metodólogo; los autores de los ensayos deberían utilizar una herramienta de riesgo de sesgo en el diseño (3); se deberían formar más estadísticos y metodólogos y apoyarse más en ellos (4); debería haber más financiación para la infraestructura y la investigación sobre metodología aplicada (5).

Conclusiones. La mayoría de los ensayos aleatorios son malos y la mayoría de los participantes estarán en uno de ellos. La comunidad investigadora lo ha tolerado durante décadas. Hay que poner fin a esta situación: debemos situar el rigor y la metodología en el lugar que les corresponde, en el centro de nuestra ciencia.

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

Desarrollo de competencias para la educación y la formación en materia de ética de la investigación en salud
(*Developing a competency framework for health research ethics education and training*)

Tackett S, Sugarman J, Ng CJ, et al

Journal of Medical Ethics 2022;48:391-396

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: competencias en ética de la investigación, programas de formación en ética, resultados esperados de la formación en ética de la investigación

Resumen

Los programas de formación en ética de la investigación en salud se están desarrollando y aplicando en todo el mundo, a menudo con el objetivo de aumentar la capacidad local para garantizar la conducta ética en la investigación en salud. Sin embargo, no está bien definido qué significa tener suficiente capacidad de investigación en salud, y actualmente no hay consenso sobre los resultados que los programas de formación en ética de la investigación en salud deberían intentar alcanzar colectivamente. Si no se definen los resultados esperados, resulta difícil evaluar apropiadamente a cada participante y a los programas individuales.

En este artículo describimos brevemente la evolución de la educación formal en investigación ética de salud, articulamos la necesidad de elaborar criterios para definir los resultados de los

programas de formación en ética de la investigación y proporcionamos guías para desarrollar los criterios para adecuar las competencias y los resultados a las necesidades de los diferentes contextos.

Detallamos las cuestiones críticas para el desarrollo de criterios para elaborar las competencias en ética de la investigación en salud utilizando un proceso de seis pasos: (1) definir el objetivo, los usos previstos y el alcance de estos criterios; (2) describir el contexto en el que se van a aplicar; (3) recopilar datos utilizando una variedad de métodos para informar los criterios para elaborar las competencias; (4) traducir los datos en competencias que se puedan utilizar en los programas educativos; (5) informar sobre el proceso de desarrollo de competencias y los resultados, y (6) evaluar y actualizar los criterios para elaborar competencias. Sugerimos que el desarrollo de los criterios para elaborar competencias debería ser factible utilizando este proceso, y este tipo de esfuerzos prometen contribuir al avance programático.

Se debe obligar a las empresas farmacéuticas a compartir los costes de futuros ensayos clínicos en un sitio web del gobierno

(*Pharmaceutical companies must be forced to share the costs of future clinical trials on a government website*)

Médicos sin Fronteras, 31 de enero de 2022

<https://www.doctorswithoutborders.org/latest/biden-administration-must-disclose-costs-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Políticas* 2022; 25(2)

Tags: precios de los medicamentos, costos de la I+D, registros de ensayos clínicos, secretismo, multinacionales farmacéuticas, subsidios públicos a la investigación, Pfizer, Moderna

Las empresas farmacéuticas justifican los elevados precios de los medicamentos, las vacunas y las pruebas diagnósticas diciendo que cuesta miles de millones sacar un medicamento al mercado. Pero no hay forma de confirmar la veracidad de estas afirmaciones porque las empresas no revelan cuánto gastan realmente en investigación y desarrollo (I+D). Esto deja al público y a los proveedores de servicios médicos como Médicos Sin Fronteras (MSF) en la oscuridad. No sabemos si los precios que estamos pagando son justos, y si no los son, tenemos menos fuerza para abogar por unos precios más bajos.

Cada día, en más de 90 países, nuestros equipos de salud tratan a personas que se ven directa y desproporcionadamente afectadas por los altos precios que las empresas farmacéuticas cobran por los medicamentos, las vacunas y las pruebas diagnósticas para tratar, prevenir y diagnosticar diversas enfermedades. Los altos precios impiden que las personas de las comunidades en las que trabajamos accedan a los productos médicos que necesitan. Y esos son sólo los productos que ya existen; las empresas también suelen dejar de invertir en el desarrollo de nuevos productos para la salud porque no ven suficientes oportunidades de beneficio.

La transparencia de los costes de I+D es aún más importante si se

tiene en cuenta que el gobierno estadounidense gasta decenas de miles de millones de dólares al año para financiar la I+D de los nuevos productos médicos. En cambio, las empresas farmacéuticas mantienen los costes de I+D en secreto.

Los ensayos clínicos se consideran la parte más cara del proceso de sacar un medicamento al mercado. Hacer públicos estos costes nos situaría en mejor posición para exigir precios justos.

Tiene el derecho a saber

La financiación pública de los contribuyentes no sólo hace posible la mayor parte de la I+D temprana, incluyendo la que se realiza en las universidades y en los laboratorios federales. También desempeña un papel importante en la última fase del desarrollo de los nuevos medicamentos, vacunas y pruebas diagnósticas, incluyendo los ensayos clínicos. Sin embargo, las empresas farmacéuticas han mostrado poca consideración por el público que paga la factura. Se niegan a revelar con detalle cómo utilizan estas ayudas públicas, y si estos fondos influyen en el precio final de un producto y en los montos que contribuyen ellas mismas.

Las estimaciones más citadas sobre el coste medio del desarrollo de un medicamento se basan en estudios financiados por la industria con una metodología que ha sido ampliamente cuestionada. De hecho, estudios recientes sugieren que los precios de los medicamentos en EE UU generan mucho más de lo que las empresas gastan en la I+D, lo que significa que las

empresas sólo intentan ganar el máximo dinero posible sin preocuparse demasiado por los consumidores. De hecho, es probable que las empresas farmacéuticas obtengan enormes beneficios a costa de los contribuyentes por partida doble: primero, a través de la financiación pública que reciben para realizar la I+D, y después, porque la gente paga en la farmacia unos precios que con frecuencia son excesivamente elevados.

Tomemos como ejemplo un par de las principales vacunas covid-19: Moderna recibió más de mil millones de dólares del gobierno estadounidense para crear una vacuna contra el covid-19, que se estima que ha hecho ganar a la empresa hasta US\$18.000 millones sólo en el 2021. La vacuna de Pfizer-BioNTech también se creó a partir de investigación financiada con fondos públicos - con el apoyo del gobierno alemán- y se prevé que aporte US\$36.000 millones en ese mismo periodo, las mayores ingresos que ha generado cualquier vacuna o medicamento en toda la historia.

A pesar de que Pfizer-BioNTech y Moderna se beneficiaron del apoyo del gobierno, el público no tiene idea de cuánto les costó a estas empresas desarrollar las vacunas covid-19. Si esta información fuera pública, los gobiernos, las agencias de salud mundiales y los proveedores de servicios de salud como MSF estarían en mejor posición para negociar precios asequibles y justos, y un acceso mundial más amplio, y protegerían a muchas más personas. En lugar de ello, nos hemos quedado en una situación en la que las empresas controlan férreamente el suministro mundial, protegiendo sus beneficios, y no satisfacen las necesidades mundiales, ya que menos del 12% de todas las vacunas administradas se han distribuido en los países de bajos ingresos.

Las vacunas están fácilmente disponibles y, por el momento, se administran gratuitamente en EE UU, se están pagando con el dinero de los contribuyentes. Si los precios de las vacunas contra la gripe son un indicio, los precios "pospandémicos" aumentarán las cargas financieras de los compradores y seguirán restringiendo el acceso a las vacunas, los medicamentos y las pruebas covid-19 en EE UU y en el extranjero.

Lo que la administración Biden puede hacer al respecto

Si las empresas farmacéuticas insisten en que deben cobrar precios elevados para recuperar el coste de la I+D, el público tiene derecho a saber lo que realmente cuesta esa I+D. Hacer públicos los costes de I+D -especialmente el coste de los ensayos clínicos- haría que la industria, que se le ha permitido controlar el acceso y dictar lo que el público paga por los productos médicos que salvan vidas, tuviera que finalmente rendir cuentas a la gente.

Un paso sencillo y crucial que puede dar el gobierno de EE UU para reducir los precios de los medicamentos y crear un sistema de I+D más acorde con las necesidades de salud de la población es divulgar los costes de los futuros ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov, un sitio web público en el que las farmacéuticas que os desarrollan medicamentos ya están obligados legalmente a divulgar los resultados de los ensayos, o en un repositorio independiente vinculado a ClinicalTrials.gov.

Algunos legisladores del Congreso ya han subrayado la necesidad de que haya acceso público a la información sobre los costes de I+D. Ahora es el momento de pasar a la acción y anteponer la salud de las personas a los beneficios de las farmacéuticas.

Francis Collins, el director de los Institutos Nacionales de la Salud -que es la entidad gubernamental que aporta la mayor parte de los fondos públicos para I+D a los centros de investigación, los laboratorios públicos y las empresas farmacéuticas- ha dimitido tras más de diez años como director de la agencia. El gobierno de Biden y el Congreso deberían asegurarse de que quien asuma este papel se comprometa a divulgar públicamente los costes de los ensayos clínicos.

Ya no podemos permitirnos operar a ciegas. Necesitamos esta información para negociar y abogar por precios justos para los medicamentos, vacunas y pruebas diagnósticas que salvan vidas en todo el mundo.

Puede leer la carta de la coalición en inglés en este enlace <https://www.doctorswithoutborders.org/sites/default/files/documents/CTJan2022OpenLetter.pdf>

El representante de comercio de EE UU y la transparencia en los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: USTR, CSR, informes de ensayos clínicos, divulgar los informes sobre los ensayos clínicos, acceso a datos de ensayos clínicos, EMA, secretos comerciales

Según informa Ed Silveman [1], el último informe anual de la administración Biden sobre las barreras más importantes a las exportaciones de EE UU podría indicar que se está gestando una batalla sobre la transparencia en los ensayos clínicos. El informe señala que la política de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre la divulgación de los informes de ensayos clínicos que las industrias entregan para solicitar los permisos de comercialización podría facilitar la divulgación de secretos comerciales, y dice que es posible que este tema vuelva a surgir en otros informes.

Hace varios años, algunas empresas llevaron a la EMA a juicio por este tema, pero el Tribunal de Justicia Europeo confirmó la política de la EMA

Los informes de los estudios clínicos contienen una gran cantidad de información sobre los métodos de los ensayos clínicos. El artículo de Silverman [1] que resumimos a continuación nos recuerda que un estudio reciente analizó los informes de 42 ensayos con oncológicos que los fabricantes de medicamentos entregaron a la EMA entre 2015 y 2018 [2] y comparó la información sobre los efectos secundarios causados por 13 de los tratamientos con los datos disponibles en los registros y en las publicaciones. El número de muertes por acontecimientos adversos difería entre los informes de los

ensayos clínicos y lo informado en los registros de ensayos clínicos para el 92% de los ensayos, y de la información publicada en artículos de revistas médicas para el 40% de los ensayos.

La industria se ha opuesto a la divulgación de datos porque dice que puede comprometer la privacidad de los pacientes, y perjudicar su posición en el mercado.

La EMA suspendió su política de divulgación de datos hace cuatro años por falta de personal y de tiempo, primero porque a consecuencia del Brexit tuvo que trasladar la sede a Ámsterdam y después por el incremento de trabajo con la pandemia. Solo ha divulgado los informes de estudios clínicos para las vacunas y los tratamientos covid-19.

Este informe de la administración Biden se publica cuando los que se dedican a la medicina basada en la evidencia piden más acceso a los datos de los ensayos clínicos, porque se han dado casos en que las empresas no han compartido datos de seguridad y eficacia públicamente.

Beate Wieseler, que dirige el departamento de evaluación de medicamentos del Instituto para la Calidad y Eficiencia de la Atención Sanitaria, o IQWiG, una agencia alemana independiente que evalúa la eficacia de los medicamentos dijo "la información completa sobre los ensayos clínicos se debe publicar, como muy tarde, en el momento que se autoriza su comercialización. Estos datos son necesarios para la toma de

decisiones a nivel de los sistemas de salud, para elaborar las guías clínicas y para tomar decisiones individuales de tratamiento. No me queda claro cómo se puede considerar apropiado ocultar los datos de los ensayos clínicos a los pacientes, a los médicos y al público en general". Till Bruckner, que dirige TranspariMed, un grupo de investigación y defensa de la transparencia clínica sostuvo que "sólo una pequeña proporción de los informes de estudios clínicos contienen información comercialmente sensible, y la EMA la tacha".

"Decepciona que los diplomáticos estadounidenses parezcan copiar y pegar acríticamente argumentos de la industria que son esencialmente información errónea, y cuyo único propósito es mantener la evidencia médica oculta a los expertos independientes. En términos más generales, hablando como europeo, es completamente inaceptable que el gobierno de EE UU presione a las democracias extranjeras para que oculten datos a sus propios ciudadanos", añadió.

Documento Fuente

1. Silverman E. U.S. Trade Rep report sparks concern that a new clash may occur over clinical trial transparency. Statnews, 29 de abril de 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/04/29/clinical-trial-transparency-ema-exports-trade/>
2. Paludan-Müller AS, Créquit P, Boutron I. Reporting of harms in oncological clinical study reports submitted to the European Medicines Agency compared to trial registries and publications-a methodological review. BMC Med. 2021 Apr 8;19(1):88. doi: 10.1186/s12916-021-01955-0. PMID: 33827569; PMCID: PMC8028762.

Modelo de negocios en la salud e investigación clínica: la cuestión de las patentes en la ciencia

Constanza Ovalle-Gómez

Revista Colombiana De Bioética, 2022 17(1).

<https://doi.org/10.18270/rcb.v17i1.3994>

Propósito/Contexto. En este artículo se exponen las tendencias y las características de un modelo de negocio que la industria farmacéutica ha venido imponiendo con la ayuda del desarrollo de nuevos medicamentos a los que se les cuestiona su "altura inventiva" y que, a pesar de ello, les son otorgadas las patentes de segunda generación, considerándose esta una práctica abusiva y que favorece el incremento de los precios de estas innovaciones en el mercado.

Metodología/Enfoque. Mediante la presentación de un caso: "la declaración de interés público del medicamento imatinib en Colombia" se identifican las estrategias y las maniobras anticompetitivas que dejan pocas oportunidades a los Estados para distribuir de manera equitativa los beneficios de las invenciones de medicamentos. En el análisis bioético del caso se caracteriza el dilema como tipo práctico, esto es, aquel en el que

persisten requerimientos morales en tensión con un interés privado, en esta ocasión, entre la salud pública, por un lado, y la propiedad intelectual como política internacional, por el otro.

Resultados/Hallazgos. La tesis es que este es un problema transfronterizo sintomático de la falta de justicia global en razón a la suplantación del sentido de "bien común" que ha acallado los vínculos sociales, solidarios y colaborativos.

Discusión/Conclusiones/Contribuciones. Se insta a un consenso sobre las bases sociales y el respeto de la dignidad de las personas, un mandato de solidaridad superior en beneficio del bien común y el "florecimiento de la humanidad".

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

¿Son los colaboradores académicos meros peones útiles para la industria?*(Are Academic Collaborators Just Useful Pawns to Industry?)*

Milton Packer

MedPage Today, 27 de abril de 2022<https://www.medpagetoday.com/opinion/revolutionand revelation/98417>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)***Tags: relación entre investigadores y patrocinadores de estudios, la industria como patrocinadora de estudios, exigencias de la industria, libertad para publicar, conflictos de interés, independencia académica**

Milton Packer se pregunta si la industria valora realmente la independencia académica

Llevo más de 30 años dirigiendo ensayos clínicos de gran tamaño patrocinados por la industria y, en general, mi experiencia ha sido muy favorable. He dirigido ensayos que establecieron la mayoría de los tratamientos modernos de la insuficiencia cardíaca. Estos fármacos han reducido la mortalidad y han salvado la vida de millones de personas.

Al mismo tiempo, también he dirigido muchos ensayos que no demostraron ser eficaces o incluso mostraron que el tratamiento propuesto era perjudicial. Estos ensayos fueron una gran decepción para los patrocinadores. Pero enseñaron a la comunidad médica mucho sobre los mecanismos que impulsan el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca.

Ninguno de estos logros habría sido posible si la industria no hubiera desarrollado nuevos fármacos y pagado enormes sumas de dinero para realizar ensayos de gran tamaño para evaluar su eficacia y seguridad.

Antes de cada ensayo que he dirigido, el patrocinador me pedía que asumiera la responsabilidad de presidir el Comité Ejecutivo del estudio. Se podría suponer que aprovecharía la oportunidad sin dudar, pero la invitación siempre provocaba dos preguntas críticas.

En primer lugar, ¿por qué me lo pedían a mí?

Hay muchas personas cualificadas con enormes conocimientos y experiencia en la realización de ensayos grandes ¿Por qué a mí?

Como era de esperar, las respuestas no eran siempre las mismas. Mi primera invitación para dirigir un gran ensayo me la hizo Sterling Winthrop en 1988, que estaba desarrollando un fármaco inotrópico positivo, la milrinona, para el tratamiento oral a largo plazo de la insuficiencia cardíaca. La invitación me sorprendió sobremanera, ya que había publicado en muchas partes que la milrinona (y los fármacos similares) no eran eficaces y que era muy probable que fueran perjudiciales para los pacientes con insuficiencia cardíaca. Si el patrocinador quería que un defensor dirigiera su ensayo, yo habría sido la última persona en su lista. Cuando expresé mi sorpresa, la respuesta de la empresa fue asombrosamente honesta: queremos convencer a los cardiólogos de que la milrinona es un fármaco útil para la insuficiencia cardíaca, pero ahora, el fármaco está envuelto en la controversia. Pero si usted (como escéptico) dirige un ensayo que demuestre que el fármaco funciona, los cardiólogos lo creerán. Persuadido por su argumento, acepté dirigir el ensayo, pero sólo si se hacía un análisis independiente de la base de datos del patrocinador. En 1991, informamos que la milrinona oral aumentaba el riesgo de

muerte en un 28% entre los pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

Mi segunda y tercera invitación para dirigir un ensayo fue porque había diseñado y ejecutado ensayos piloto más pequeños. A principios de la década de 1990, nuestro grupo llevó a cabo uno de los primeros estudios monocéntricos con un nuevo vasodilatador, el flosequinan. Y durante el mismo período, también realizamos uno de los primeros ensayos monocéntricos con carvedilol, un nuevo betabloqueante. Así que no fue sorprendente que los fabricantes de flosequinan y carvedilol me pidieran que dirigiera sus ensayos para estudiar su impacto a gran escala. En dos programas a gran escala, el carvedilol redujo el riesgo de muerte en al menos un 35%, lo que llevó a su introducción en 1995 como el primer betabloqueante aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en EE UU. En cambio, el principal ensayo de resultados con flosequinan mostró que el fármaco aumentaba el riesgo de muerte en un 41%, lo que llevó a su retirada del mercado estadounidense en 1993.

Recientemente, mi participación como uno de los dos investigadores principales en el ensayo con sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (PARADIGM-HF) tuvo que ver con que yo había dirigido un ensayo anterior de inhibición de la neprilisina (OVERTURE) que no había logrado su objetivo principal. Los análisis posteriores del ensayo OVERTURE aportaron información crucial que llevaba a pensar que una estrategia diferente de inhibición de la neprilisina podría ser exitosa, y esta información se incorporó al diseño de un nuevo ensayo. En PARADIGM-HF, sacubitril/valsartán redujo la muerte cardiovascular en un 20%, lo que hizo que la FDA la aprobara en 2015.

Así, en la mayoría de los casos, la oportunidad de dirigir el ensayo a gran escala estaba directamente relacionada con mi trabajo anterior con el fármaco o la clase de fármacos. Lo que había aprendido de mi experiencia era un motivo importante para motivar al patrocinador a lanzar un ensayo de gran envergadura y llegar a una conclusión definitiva, que (con bastante frecuencia) no era favorable al patrocinador.

Pero cuando el patrocinador extiende una invitación, hay una segunda pregunta crítica que se debe hacer: ¿Qué esperan de mí?

¿Quieren mis conocimientos y mi experiencia en la dirección de ensayos? ¿Respetarán mis consejos y mi criterio? ¿Me permitirán a mí y a otros diseñar un estudio adecuado, dirigir los análisis y hacer una interpretación independiente de los resultados?

Si la respuesta a cualquiera de estas preguntas es "no", es el momento abandonarlo. Dirigir un ensayo clínico es un compromiso enorme de tiempo, durante años. Puede que no tenga éxito para el patrocinador, pero nunca debería ser una fuente de frustración y sufrimiento para los investigadores.

E incluso cuando la respuesta del patrocinador a estas preguntas es "sí", puede ser difícil saber si el compromiso de respetar la independencia académica será duradero. Conseguir un compromiso del patrocinador por escrito puede sonar bien, pero derogar cualquier acuerdo es fácil para la empresa, sabiendo que es poco probable que los investigadores recurran a los tribunales. Los compromisos corporativos con la independencia académica pueden cambiar rápidamente cuando se termina un ensayo, especialmente si la supervisión interna se traslada del equipo de investigación de la empresa a su departamento de marketing.

Para protegerme de estas posibilidades, tengo una regla sencilla: Nunca se involucre en una situación en la que el patrocinador controla algo importante para usted. Los investigadores principales deben ser remunerados por su tiempo y esfuerzo, nada más y nada menos. Pero si un investigador quiere honorarios por dar conferencias en nombre del producto, el patrocinador puede fácilmente conceder o retener estos honorarios para ejercer influencia. Del mismo modo, si los patrocinadores controlan el acceso de los investigadores a la base de datos del ensayo, pueden influir en la capacidad del investigador para publicar artículos, pudiendo utilizar esa ventaja para presionar por obtener un nivel significativo de lealtad. Ni que decir tiene que nadie debería suprimir datos o alterar un manuscrito para ajustarse a la solicitud de un patrocinador simplemente porque éste controla algo que le interesa al investigador.

Ojalá todos los patrocinadores de la industria valoraran la independencia de los investigadores académicos o los investigadores lucharan siempre para mantener su independencia. Sabemos que no ha sido así.

En realidad, si un patrocinador de la industria quisiera tener el control total sobre la ejecución de un ensayo y de las publicaciones posteriores, sería un objetivo fácil de alcanzar. El patrocinador puede simplemente reunir a un grupo de investigadores leales o dispuestos a seguir órdenes al inicio del ensayo. Hay muchos investigadores que valoran tanto la oportunidad de desempeñar un papel de liderazgo en un ensayo clínico que no dudarían en sacrificar cierta independencia. De hecho, la oportunidad puede parecer tan seductora que muchos investigadores pueden engañarse a sí mismos creyendo que lo que ellos piensan y lo que el patrocinador quiere es idéntico. La psicodinámica se asemeja a una variación del síndrome de Estocolmo, una respuesta psicológica que se produce cuando las personas cautivas establecen una conexión con sus captores, una situación que podrían negar con vehemencia.

Hace algún tiempo, me ofrecieron dirigir un gran ensayo con un medicamento nuevo. Representaba una oportunidad interesante, tanto a nivel personal como para la comunidad médica. El director del programa del ensayo quería reunirse antes de que se concretara mi función de liderazgo. Pensé que sería una reunión sin incidentes, pero me equivoqué. La reunión fue más o menos así:

Patrocinador: Estamos invirtiendo una enorme cantidad de dinero en este ensayo y queremos que nos ayude.

Yo: Tengo los conocimientos y la experiencia para ayudarles a diseñar y ejecutar el mejor ensayo posible, que nos diga si el medicamento funciona o no. Todos queremos la respuesta

correcta a esa pregunta. Estaré encantado de trabajar con usted y su equipo para conseguirlo.

Patrocinador: Lo entiendo. Pero dado nuestro nivel de compromiso, queremos asegurarnos de que realmente está con nosotros. No sólo queremos sus conocimientos y experiencia, sino también su apoyo. Su reputación nos ayudaría a mejorar la calidad de vida de las personas.

Yo: Estoy encantado de actuar como defensor de la realización del ensayo. Pero no estoy en posición de actuar como defensor del medicamento. Espero que me pidan que diseñe el mejor ensayo posible, en lugar de simplemente prestar mi reputación a este esfuerzo.

Patrocinador: Se da cuenta de que, para llevar a cabo este ensayo, no le necesitamos realmente. No hay ninguna regulación ni principio moral que nos obligue a establecer un liderazgo académico para los ensayos que llevemos a cabo. La FDA aceptará nuestros datos tengamos o no líderes académicos en nuestros estudios.

Yo: Sí, sé que se puede hacer este ensayo sin ningún líder académico. Y ciertamente puede encontrar líderes académicos que presten sus nombres a cualquier ensayo que diseñe. También puede elegir líderes académicos que desempeñen con gusto el papel de defensores que usted busca. Puede hacerlo antes de que empiece el ensayo o después de que haya terminado.

Patrocinador: Como podemos elegir, quería reunirme con usted y asegurarme de que entiende lo importante que es esta oportunidad para nosotros y para usted. Queremos que apoye el ensayo.

Yo: Usted conocía mi trabajo y mi reputación antes de la reunión de hoy. Si mi historia personal le hace reflexionar, ha respondido a la pregunta que me plantea.

No hacía falta decir nada más. Una semana después, se me notificó que no era necesario que liderara el ensayo.

Quiero ser claro: nada en este ensayo se debe interpretar como que la industria es mala. El papel positivo que desempeña la industria en la mejora y ampliación de la salud humana es enorme. Necesitamos a la industria para desarrollar nuevos medicamentos, y necesitamos la financiación del patrocinador para probar la eficacia y seguridad de estos productos. Además, no podemos pedir ni esperar que la industria abandone la defensa de sus propios intereses. De hecho, para una empresa que cotiza en bolsa, la búsqueda vigorosa del interés propio es una responsabilidad fiduciaria legalmente vinculante. Sin embargo, dependiendo de la empresa, la promoción del interés propio puede no ser sutil.

Cada investigador académico debe desarrollar una lista individualizada de los principios que le dicte su propio sentido de la dignidad y el respeto a sí mismo. No existe un código de honor universal, y diferentes investigadores tomarán diferentes decisiones bajo un conjunto de circunstancias similares. Algunos pueden decidir que el ascenso profesional que acompaña a un papel de liderazgo en un ensayo clínico merece los sacrificios morales o intelectuales que se le pueden pedir, mientras que otros se distancian rápidamente de cualquier situación en la que se

espere que sean defensores del patrocinador, meros peones en una partida de ajedrez.

¿Qué piensa la industria de sus colaboradores académicos? Puede que algunos nos aprecien, mientras que otros probablemente piensen en nosotros como una bendición mixta, un mal necesario o un peón útil. Estos sentimientos no importan, porque la única cuestión importante es ¿qué pensamos de nosotros mismos?

Nota de Salud y Fármacos: Si bien la industria ha aportado algunos tratamientos, se reconoce que su interés principal durante las últimas décadas es recompensar a los inversionistas, hay poca innovación y los precios no son asequibles, lo que impide que millones de personas no se beneficien de las verdaderas innovaciones. Mientras muchos mueren o tienen una calidad de vida inferior a la que podrían tener, los ejecutivos de las empresas reciben compensaciones obscenas, así como los inversionistas.

Resolución de un caso de fraude en investigación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: OHRP, integridad del investigador, fraude en la investigación, castigo para investigadores, mala conducta del investigador, investigación en psiquiátrica, sanciones al investigador, sanciones a la institución

Según una nota publicada en JD Supra [1], la Oficina de Protección de la Investigación en Seres Humanos (OHRP) del HHS acaba de cerrar una investigación relacionada con un profesor de psiquiatría de la facultad de medicina de la Universidad de Nueva York (NYU). Todo comenzó en mayo de 2014, cuando en el transcurso de una visita de supervisión, el instituto nacional de salud mental informó al OHRP sobre preocupaciones relacionadas con seis estudios que habían ocasionado la suspensión del investigador principal "debido a irregularidades significativas en su gestión de ciertos proyectos de investigación". El New York Times reveló más tarde que la NYU había "cerrado discretamente ocho estudios en su prominente centro de investigación psiquiátrica y se había separado de un investigador principal tras descubrir una serie de violaciones en un estudio de un fármaco experimental que altera la mente".

Durante los años siguientes, la NYU realizó varias auditorías e investigaciones sobre el investigador y mantuvo correspondencia con la OHRP en numerosas ocasiones. No está claro si la OHRP llegó a imponer sanciones a la NYU por incumplimiento. Antes de que se descubriera la mala conducta, el investigador se había declarado culpable de "robo de fondos gubernamentales" y "admitió haber robado US\$87.000 a la Universidad de Nueva

York y a varios programas de becas entre 2012 y 2014." Anteriormente, ese mismo investigador tuvo que devolver US\$76.000 que había robado mientras estaba en Yale de 2004 a 2010, pero esto no fue parte de este último proceso.

El 7 de enero de 2020, la oficina de integridad en la investigación del Departamento de Salud y Recursos Humanos (ORI) publicó una nota en la que el investigador aceptaba excluirse de los programas financiados por el gobierno durante dos años a partir del 13 de diciembre de 2019, por "falsificar y/o fabricar datos de forma intencionada, a sabiendas y/o por imprudencia en las historias clínicas de proyectos de investigación apoyados por seis becas del NIMH [Instituto Nacional de Salud Mental], provocando la inclusión de métodos y resultados de investigación falsificados y/o fabricados en cuatro (4) artículos publicados." El investigador aceptó la sanción, pero no admitió mala conducta.

La OHRP dijo que la NYU había actualizado sus políticas y procedimientos, "reforzado sus requisitos generales de capacitación de sujetos humanos" y tomado una serie de otras acciones, incluyendo la ampliación de su "capacidad de auditoría interna mediante la creación de una oficina administrativa central conocida como Asuntos Regulatorios de Investigación Humana."

Documento Fuente

1. Defino T. Report on Research Compliance 19, no. 5 (Mayo, 2022) <https://www.jdsupra.com/legalnews/report-on-research-compliance-volume-19-5505462/>

¿Podemos confiar en los resultados de la investigación en salud?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: editores y conflictos de interés, revistas y conflictos de interés, autores y conflictos de interés, incentivos para los académicos, integridad de la ciencia, fraude en la ciencia, publicaciones falsas, deshonestidad en la publicación científica, retracción de artículos

Richard Smith, quien fuera editor del BMJ y desde hace más de 40 años trabaja por mantener la integridad de la ciencia, ha escrito un provocador artículo sobre el nivel de confianza que se puede tener hoy en los artículos que publican las revistas y que incluyen resultados de la investigación en salud [1]. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

Según Richard Smith, los profesionales de la salud y los editores de revistas que leen los resultados de un ensayo clínico dan por sentado que el ensayo se realizó y que los resultados se comunicaron con honestidad; pero hay quien dice que el 20% de las veces esta premisa no se cumple. Smith se pregunta si ha llegado el momento de asumir que la investigación es fraudulenta hasta que haya alguna evidencia que apoye que se ha hecho el estudio y se ha informado honestamente

Ian Roberts, profesor de epidemiología de la London School of Hygiene & Tropical Medicine, empezó a tener dudas sobre la honestidad de la información cuando un colega le dijo que su revisión sistemática que concluía que el manitol reducía a la

mitad la muerte por traumatismo craneoencefálico se basaba en ensayos que nunca se habían hecho. Roberts confirmó que era cierto, todos tenían un autor principal que decía pertenecer a una institución inexistente, y todos se publicaron en prestigiosas revistas de neurocirugía y tenían múltiples coautores, algunos de ellos ni siquiera sabían que eran coautores hasta que se publicó el artículo.

Posteriormente, Roberts, que dirigía uno de los grupos Cochrane, hizo una revisión sistemática de los coloides frente a los cristaloides y se encontró con que muchos de los ensayos que se incluyeron en la revisión no eran de fiar. Consecuentemente, de ser promotor de las revisiones sistemáticas ahora es escéptico y propone excluir de las mismas a todos los ensayos pequeños que solo recopilan datos en un solo centro.

¿Cuál es la magnitud del problema? Aunque las retractaciones van en aumento, sólo el 0,04% de los estudios biomédicos han sido retractados, lo que sugiere que el problema es pequeño. Pero el anestesista John Carlisle analizó 526 ensayos enviados a *Anaesthesia* [2] y descubrió que 73 (14%) incluían datos falsos, y 43 (8%) los clasificó como zombis (faltos de credibilidad). Cuando tuvo acceso y pudo analizar los datos individuales de los participantes en 153 estudios, 67 (44%) incluían datos no fiables y 40 (26%) eran ensayos zombis. Muchos de los ensayos procedían de los mismos países (Egipto, China, India, Irán, Japón, Corea del Sur y Turquía), y cuando John Ioannidis, profesor de la Universidad de Stanford, analizó los datos de los participantes individuales en los ensayos enviados a *Anaesthesia* desde esos países durante un año, descubrió que muchos eran falsos: 100% (7/7) en Egipto; 75% (3/4) en Irán; 54% (7/13) en India; 46% (22/48) en China; 40% (2/5) en Turquía; 25% (5/20) en Corea del Sur; y 18% (2/11) en Japón [3]. Muy pocos de estos artículos son retractados.

Hace tiempo que sabemos que la revisión por pares no detecta el fraude, especialmente si los revisores asumen que los autores informan de forma honesta. Hemos llegado a un punto en el que los que hacen revisiones sistemáticas deben empezar asumiendo que un estudio es fraudulento hasta que puedan tener alguna evidencia de lo contrario.

Andrew Grey, profesor asociado de medicina en la Universidad de Auckland, y otros han elaborado una lista de comprobación con unos 40 puntos que se puede utilizar para detectar fraude [4], y que se ha utilizado para detectar estudios que posteriormente han sido retractados.

Hace seis años, el BMJ publicó un artículo [5] sobre la necesidad de tomarse en serio el fraude. Una editorial de la Biblioteca Cochrane [6] reconoce que no hay acuerdo sobre lo que hace que

un estudio no sea fiable y que las herramientas de cribado no son fiables y dice que "una clasificación errónea también podría provocar daños en la reputación de los autores, podría tener consecuencias legales y acarrear problemas éticos porque los participantes habrían tomado parte en la investigación, sólo para que sea descartada".

Para Barbara K Redman, en su libro *Research Misconduct Policy in Biomedicine: Beyond the Bad-Apple Approach* dice que el problema es sistémico porque todos los actores que intervienen en financiar y divulgar los resultados de la investigación se benefician de publicar y no hay procesos adecuados de regulación. El modelo de negocio de las revistas y las casas editoriales se basa en publicar mucho, de la forma más barata posible. Tienen pocos incentivos para comprobar si hay fraude. Los financiadores, las universidades y otras instituciones de investigación también tienen incentivos para financiar y publicar estudios, y desincentivos para hacer un escándalo sobre la investigación fraudulenta que puedan haber financiado o que se haya llevado a cabo en su institución, tal vez por uno de sus investigadores estrella. Otro problema es que la investigación es cada vez más internacional, con participantes de muchas instituciones en muchos países: ¿quién asume entonces la poco envidiable tarea de investigar el fraude? La ciencia necesita realmente una gobernanza mundial.

Todo el mundo sale ganando con el juego de las publicaciones, concluyó Roberts, aparte de los pacientes que sufren al recibir tratamientos basados en datos fraudulentos.

Referencias

1. Smith R. Time to assume that health research is fraudulent until proven otherwise? *BMJ Opinion*, July 5, 2021 <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/07/05/time-to-assume-that-health-research-is-fraudulent-until-proved-otherwise/>
2. Carlisle, J.B. (2021), False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to *Anaesthesia*. *Anaesthesia*, 76: 472-479. <https://doi.org/10.1111/anae.15263>
3. Ioannidis JPA. Hundreds of thousands of zombie randomised trials circulate among us. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):444-447. doi: 10.1111/anae.15297. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33124075.
4. Grey A, Bolland MJ, Avenell A, Klein AA, Gunesal CK. Check for publication integrity before misconduct. *Nature*. 2020 Jan;577(7789):167-169. doi: 10.1038/d41586-019-03959-6. PMID: 31911697.
5. Roberts I, Ker K, Edwards P, Beecher D, Manno D, Sydenham E et al. The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change *BMJ* 2015; 350 :h2463 doi:10.1136/bmj.h2463
6. Boughton SL, Wilkinson J, Bero L. When beauty is but skin deep: dealing with problematic studies in systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. No.: ED000152. DOI: 10.1002/14651858.ED000152.

Comités de Ética en Investigación

Desafíos y prácticas que surgen durante las emergencias de salud pública: Una encuesta cualitativa sobre los comités de ética.

(Challenges and practices arising during public health emergencies: A qualitative survey on ethics committees)

Ekmekci PE, Güner MD, Buruk B, Güneş B, Arda B, Görkey Ş.

Dev World Bioeth. 2022 Feb 12. doi: 10.1111/dewb.12345.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: covid, pandemia, CEI, revisión acelerada

Resumen

La dinámica de las emergencias de salud pública insta a los científicos y a los miembros de los comités de ética (CEI) a cambiar y adaptar sus procedimientos operativos para funcionar con eficacia. A pesar de las experiencias previas con pandemias, los comités de ética no estaban preparados para adaptarse a los desafíos de la pandemia por covid-19. Esta encuesta tiene como objetivo conocer y discutir a fondo los problemas más destacados para los CEI durante la pandemia de covid-19.

Los resultados indican que los principales problemas a los que se enfrentaron los CEI fueron la falta/insuficiencia de reglamentos, la falta de datos/experiencia/conocimiento, la revisión descuidada, el diseño deficiente de la investigación y la mala adaptación a las medidas de cuarentena. Otros asuntos importantes incluyeron: cómo abordar los factores que amenazan la autonomía e independencia de los CEI, el dilema ético relativo a la maximización del bien común frente a la protección de los derechos y el bienestar de los participantes en el estudio, entender el cambio para las poblaciones vulnerables y la redefinición del papel de los CEI para reforzar la confianza en la ciencia y en las vacunas.

Problemas morales y/o éticos en los comités de ética de investigación

Rosinete Souza Barata, Anjos, Karla Ferraz dos Anjos, Ana Angélica Leal Barbosa, Adriana Silva Barbosa, Kleverton Bacelar Santana, & Rosa, Darci de Oliveira Santa Rosa

Revista Bioética, 2022; 30(1), 139-148.

<https://doi.org/10.1590/1983-80422022301514es>

Resumen

El objetivo del estudio es analizar los problemas morales o éticos experimentados por los miembros de los comités de ética de investigación durante sus actividades y las estrategias que utilizan para resolver dichos problemas. Se trata de una investigación de enfoque cualitativo, con la participación de 39 miembros que actuaban en comités en Salvador, Bahía, Brasil.

intereses y valores, así como dilemas; y el intercambio de experiencias, ideas y opiniones como estrategias para solucionar dichos problemas.

Se concluye que los miembros de estos comités experimentan problemas morales o éticos y tratan de solucionarlos mediante estrategias que favorezcan el desarrollo de investigaciones de acuerdo con criterios éticos y metodológicos adecuados.

Los datos se recopilaron en octubre del 2020 por medio de un cuestionario en línea autoadministrado en la plataforma Google Forms. Los resultados mostraron experiencias de conflictos de

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

"Medimos lo que podemos medir": Las dificultades para definir y evaluar la calidad de la junta de revisión institucional

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

Fernandez Lynch H, Eriksen W, Clapp JT

Social Science & Medicine 2022; 292: 114614

<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114614>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: desempeño de los CEI, eficiencia en la revisión, medición de procesos, rapidez en la revisión de protocolos, deficiencias en los CEI, evaluar la calidad de los CEI, adherencia a las normas

Puntos importantes

- La eficiencia y el cumplimiento han suplantado elementos más sustantivos de la calidad de los CEI (o IRB en EE UU).
- Las definiciones institucionales de la calidad de los CEI no se centran en la deliberación y la protección.
- Sin embargo, estos elementos son críticos desde el punto de vista de un grupo más amplio de partes interesadas.

- Las medidas imperfectas no deben inhibir los esfuerzos de evaluación de la calidad.

- Se deben recopilar datos sobre las deliberaciones del CEI y la experiencia de los participantes.

Resumen

Ha habido una persistente falta de claridad en cuanto a cómo definir y medir la calidad de las Juntas de Revisión Institucional (IRB o CEI). Para enfrentar este desafío, entrevistamos a 43 personas designadas como partes interesadas en los CEI, incluyendo a líderes en la supervisión de la ética en la investigación, responsables de la formulación de políticas, investigadores, patrocinadores de estudios y defensores de los

pacientes, acerca de sus puntos de vista sobre las características clave de la calidad de los CEI y cómo se podrían medir esas características. También entrevistamos a 20 presidentes de CEI ubicados en EE.UU. (o personas con funciones similares) para saber cómo sus instituciones definen y miden actualmente la calidad de los CEI y evaluar la satisfacción con esas estrategias. Analizamos las entrevistas, todas ellas realizadas en 2018, utilizando una modificación de la teoría fundamentada.

Los individuos del grupo de partes interesadas tuvieron dificultades tanto para definir la calidad del CEI como para identificar las medidas apropiadas. Los presidentes ofrecieron respuestas menos abstractas y más acotadas, ofreciendo definiciones de calidad basadas en lo que sus instituciones miden actualmente. Al identificar los elementos básicos de definición de la calidad de los CEI, ambos grupos hablaron de la eficiencia, la adherencia a las normas, las cualificaciones de los miembros del CEI y del personal administrativo, y el facilitar la investigación. Sin embargo, los presidentes omitieron un aspecto importante que solo fue mencionado por otras partes interesadas:

la protección de los participantes y la revisión reflexiva como elementos esenciales de la calidad de los CEI, a pesar de que estos factores son centrales al objetivo de los CEI.

Los presidentes de nuestra muestra estaban en gran medida satisfechos con la estrategia de sus instituciones para medir la calidad, que incluía auditorías de los procesos internos y el cumplimiento de la normativa, los indicadores de eficiencia y la opinión de los miembros del CEI y de los investigadores.

Además de precisar lo que significa que el CEI ejerza su discreción de forma razonable, la adopción de indicadores relacionados con los resultados de la protección de los participantes podría ayudar a los CEI a volver a centrarse en su misión principal y evitar que se sigan centrando en la "cultura de la auditoría".

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

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Mejorar la calidad, la eficiencia y la capacidad de los ensayos clínicos

75.^a Asamblea Mundial de la Salud 25 de mayo de 2022

<https://www.who.int/es/news/item/25-05-2022-seventy-fifth-world-health-assembly---daily-update--25-may-2022>

Los delegados de la AMS aprobaron una resolución para mejorar la capacidad para hacer ensayos clínicos en todos los países, como aspecto central del fortalecimiento de los sistemas de salud de los países.

Los ensayos clínicos se consideran indispensables para generar pruebas de alta calidad sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos, las vacunas y otras intervenciones de salud, lo que es esencial para fundamentar la política de salud y la práctica clínica.

En la resolución se pide una mayor eficiencia, financiación e intercambio oportuno de datos y resultados, una mejor colaboración público-privada y una mayor coordinación, así como marcos reguladores y éticos más sólidos en los países.

En las emergencias de salud pública de importancia internacional, los delegados piden una mayor rapidez y transparencia en la realización y el intercambio de los resultados de los ensayos clínicos, salvaguardando al mismo tiempo el bienestar de los participantes en los mismos.

Puede leer el texto de la resolución en el siguiente enlace
https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_ACONF9-sp.pdf

Nota de Salud y Fármacos: Ed Sullivan publicó un comentario [1] a esta resolución destacando sus objetivos de mejorar la calidad de los ensayos clínicos, fomentando la publicación puntual de los resultados completos de los estudios y diversificando el grupo de participantes. Para lograrlo hay que coordinar mejor la investigación, diseñar ensayos con buena potencia y crear mecanismos para registrar los ensayos e informar los resultados.

Esta iniciativa responde a la necesidad de generar suficientes datos fiables para informar las políticas de salud y la práctica clínica, aunque algunos defensores de los pacientes dicen que el documento final se quedó corto.

Los defensores de los pacientes afirman que el documento final no hace hincapié en la necesidad de mejorar el acceso no sólo a los resultados de los ensayos, sino a los medicamentos, pruebas diagnósticas y vacunas que pueden resultar del desarrollo de los ensayos clínicos. Con demasiada frecuencia, los patrocinadores de los ensayos no garantizan que los productos médicos probados en los países más pobres acaben estando disponibles en esos lugares, argumentan los defensores. También preocupa que la resolución no fomente la divulgación de los costes de los ensayos y de la medida en que los subsidios públicos apoyan el trabajo, ya que esto puede afectar las decisiones sobre el acceso y las negociaciones de precios.

Otra disposición que decepcionó a algunos grupos de pacientes es el papel previsto para la propia OMS. El borrador inicial sugería que la agencia de salud pública desarrollaría un plan de acción, pero la resolución que se adoptó lo sustituyó por un documento de orientación para ayudar a los países a implementar ensayos clínicos "científica y éticamente" sólidos.

Un representante de Médicos sin Fronteras se quejó de que hubo poco tiempo para revisar y debatir el lenguaje final de la resolución porque se incluyó en la discusión de las emergencias sanitarias en el último minuto y se publicó sólo un día antes de la votación final.

Referencia

1. Silverman E. The World Health Assembly moves to bolster clinical trials, but some say it falls short. Statnews, 27 de mayo de 2022

<https://www.statnews.com/pharmalot/2022/05/27/clinical-trials-covid19-wha-transparency-rnd/>

En proyecto DIME (Bogotá, Colombia) elaboró el siguiente infograma sobre la regulación

Proyecto de resolución para la 75ª Asamblea Mundial de la Salud

Fortalecimiento de los ensayos clínicos para mejorar la salud pública

El proyecto de resolución busca fortalecer la conducción de ensayos clínicos de calidad en el mundo a partir de las siguientes propuestas:

1. Fortalecer las capacidades de investigación clínica nacional, con énfasis en el trabajo en red y enfoque en los países de mediano y bajo ingreso.
2. Alinear las prioridades de investigación para evitar la duplicación de los estudios y evitar el desperdicio de recursos públicos y privados.
3. Establecer agendas de investigación que respondan a las enfermedades transmisibles y no transmisibles de importancia global, regional y nacional.
4. Financiar investigaciones clínicas bien diseñadas y con poder estadístico que faciliten la toma de decisiones. Estas investigaciones deberían incluir:
 - 4.1 Estudios clínicos no duplicativos, de tamaño suficiente y diseño apropiado que sean construidos con la comunidad afectada.
 - 4.2 Registro completo de los protocolos en una base de datos pública.
 - 4.3 Compromiso de los investigadores para compartir los resultados con agencias regulatorias y la OMS.
 - 4.4 La existencia de mecanismos para que los resultados de los ensayos clínicos sean reportados oportunamente en las bases de datos públicas disponibles y a través de publicaciones de libre acceso.
5. Apoyar a los comités de ética y regulatorios para optimizar los procesos de aprobación, para respaldar los diseños novedosos y los ensayos clínicos en varios países.
6. Alentar a los reguladores a compartir rápidamente los resultados de los análisis de los resultados de los ensayos clínicos con otros reguladores relevantes para ayudar a facilitar las aprobaciones de ensayos en otros países.

D I
M E
Decisiones Informadas
sobre medicamentos
de alto impacto financiero

UNAL CENTRO DE PENSAMIENTO
Medicamentos, Información y Poder

Agencia Europea de Medicamentos: reiteradas fallas opacan la política de transparencia

Rev Prescrire 2022; 42 (460):136-146

Traducido por Marcela Rodríguez, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: EMA, transparencia en la información, divulgación de datos de ensayos clínicos, respuesta a solicitudes de información, secretismo, informes de ensayos clínicos, CSR, análisis de datos de ensayos clínicos, agencias reguladoras, PSUR, demandas judiciales para evitar la divulgación de la información, litigios, defensor del pueblo

- Hasta fines del 2010, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se negó a divulgar documentos importantes – que contenían información clínica elaborada por empresas farmacéuticas, lo que no es coherente con el derecho a acceder a los documentos administrativos que rige en la Unión Europea. Prescrire y un grupo de investigadores daneses que desde que se constituyó la Agencia en 1995 han estado solicitando documentos a la EMA de forma regular, denunciaron con éxito a la EMA ante el Defensor del Pueblo Europeo. En 2011 EMA se comprometió a establecer una nueva política de transparencia.
- A juzgar por las respuestas a las solicitudes de acceso a documentos de Prescrire, la EMA fue más transparente. Sin embargo, persistió el secreto en algunos apartados, y a lo

largo de los años se fue haciendo más evidente. En la actualidad, se puede divulgar la identidad de los solicitantes, como Prescrire, a la empresa farmacéutica que elaboró el documento solicitado. La EMA ha establecido una serie de procedimientos que han incrementado considerablemente los tiempos de respuesta: un mecanismo de espera; la entrega por etapas de los documentos a lo largo de varios meses; y una demora para permitir que las empresas farmacéuticas entablen acciones legales si no están de acuerdo con la divulgación de los documentos.

- Cuando las empresas farmacéuticas han interpuesto casos frente a los tribunales europeos para evitar que la EMA divulgue documentos relacionados con los permisos de comercialización, la EMA se ha negado a proporcionar los documentos solicitados por Prescrire, aludiendo a dichos procesos legales, aun cuando nuestras solicitudes no estuvieran relacionadas con esos casos.
- Mientras la EMA hacía todo lo posible por cumplir con su obligación de garantizar transparencia, surgieron signos de preocupación relacionados con la implementación de su

política de divulgación “proactiva”. De manera espontánea, en 2016, la EMA comenzó a divulgar gran cantidad de información clínica proveniente de las solicitudes de permisos de comercialización. Sin embargo, este importante avance se vio opacado por haber otorgado a las empresas farmacéuticas la posibilidad de censurar (es decir, tachar) grandes secciones de estos documentos antes de su divulgación, algunas de las cuales incluían información clínica proveniente de los informes de estudios clínicos.

- Los ciudadanos europeos tienen derecho a acceder a la información que se incluye en las solicitudes de permisos de comercialización. Es un derecho que permite proteger mejor a los pacientes.
- Los fallos de la EMA justifican una investigación oficial para analizar sus causas y permitir que los Miembros del Parlamento Europeo tomen las medidas adecuadas: asegurar que la EMA reciba los recursos adicionales que necesite para cumplir con sus obligaciones de transparencia; una estricta supervisión y un seguimiento minucioso de la información que tachan las empresas en los documentos que se divulgan; además de prestar especial atención a los solicitantes independientes de la industria farmacéutica, tales como Prescrire.

Se sabe que las agencias reguladoras de medicamentos ocultan información. Sus razones son conocidas y entre ellas se pueden citar: una débil cultura de transparencia y una débil política de transparencia, personal insuficiente, extremada precaución por temor a las acciones legales que puedan entablar las empresas farmacéuticas, y la falta de supervisión política o institucional para que las agencias puedan cumplir con sus obligaciones relacionadas con la transparencia [1]. No obstante, el derecho de acceso a documentos en posesión de instituciones europeas es un principio general de la ley de la Unión Europea (UE) [2]. Se supone que las instituciones europeas se rigen por una política de transparencia, y sólo en casos excepcionales dejan de divulgar la información [3]. El Reglamento Europeo exige que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se adhiera a estos principios [4].

Las respuestas de la EMA a las solicitudes de información de Prescrire dan idea de su nivel de transparencia. En nuestra primera evaluación que abarcó el período 2005-2008, la EMA se había comportado de manera particularmente reservada con Prescrire, al negarse de manera sistemática a divulgar documentos importantes que contenían información clínica elaborada por empresas farmacéuticas [5].

Esta situación ¿mejoró durante la década del 2010?

2010: El secretismo de la EMA en su punto máximo

Durante la década del 2000-2010, Prescrire participó activamente en el desarrollo de una disposición que mejoró la transparencia de las agencias reguladoras de medicamentos de la UE [6]. Cuando esta disposición entró en vigor, Prescrire comenzó a solicitar manera regular información clínica adicional a la EMA para realizar sus evaluaciones, en particular sobre los efectos adversos detectados tras haber otorgado el permiso de comercialización. Estas evaluaciones se hacían con el objetivo de ofrecer mejor información a los profesionales de la salud que

están suscritos a Prescrire y así proteger mejor a los pacientes [5].

Rechazo a la divulgación de documentos importantes sobre los efectos adversos. La ley exige que los titulares de los permisos de comercialización envíen informes periódicos actualizados sobre la seguridad de sus medicamentos (PSUR, por sus siglas en inglés). El PSUR reúne los datos recolectados a nivel mundial sobre los efectos adversos de un medicamento durante un período determinado (a). Los PSUR se envían a la EMA, y luego son evaluados por los expertos designados de entre las agencias reguladoras de medicamentos de los estados miembros de la UE [7]. Durante el período 2008-2010 solicitamos a la EMA varios PSUR. La EMA se negó a divulgar los informes durante dicho período [8]. También se negó a enviar maquetas o fotos de los embalajes de varios medicamentos (cajas, etiquetas y folletos para los pacientes). Estos documentos permiten que Prescrire pueda evaluar la calidad y la seguridad del embalaje, y así prevenir errores en el uso de la medicación [8,9].

El lamentable caso de rimonabant. En 2006, la UE autorizó el uso de *rimonabant* para ayudar a los pacientes obesos y con sobrepeso a perder peso. Unos años más tarde, fue retirado del mercado por sus efectos adversos neuropsiquiátricos (depresión y pensamientos suicidas) [10]. Mientras estuvo en el mercado, solicitamos a la EMA el informe detallado que había elaborado la agencia reguladora de medicamentos sueca, incluyendo la evaluación del PSUR sobre *rimonabant*. Como Suecia fue el país de la UE que se responsabilizó de evaluar este medicamento para la UE, la agencia reguladora de medicamentos sueca era la fuente más relevante de información sobre el análisis de los datos de evaluación [5]. La EMA nos envió dicho informe, pero se había eliminado (tachado) el equivalente de 61 de las 68 páginas [5,8]. En los intercambios de correos electrónicos, antes de que nos enviaran dicho informe tachado, la EMA dio a entender que hubieran preferido enviarnos su propio informe, que estaba basado en el informe sueco [9]. Sin embargo, nosotros queríamos consultar el informe original.

Otros rechazos que provocaron denuncias ante el Defensor del Pueblo Europeo. La EMA se negó a enviar a Prescrire el informe europeo que el tribunal supremo administrativo de Francia, the Conseil d’Etat, había utilizado para sustentar su sentencia de revocar la decisión la agencia reguladora de medicamentos francesa (Afssaps, que posteriormente pasó a ser ANSM) de suspender el permiso de comercialización del *ketoprofeno* debido a sus graves efectos adversos en la piel. La EMA también se negó a compartir información sobre la combinación *dextropropoxifeno + paracetamol*, que fue posteriormente retirada del mercado europeo [8]. La EMA rechazó ambas solicitudes porque se estaba haciendo una evaluación europea (nos referiremos a ello más adelante) [9].

A raíz de estos rechazos, Prescrire denunció a la EMA en cinco oportunidades ante el Defensor del Pueblo en agosto 2010. En sus denuncias adujo falta de transparencia y mala administración [8]. El Defensor del Pueblo Europeo es el órgano de la UE que investiga las denuncias a instituciones y agencias europeas, tales como la Comisión Europea y la EMA. Dichas denuncias acaban de “manera amistosa” o el Defensor del Pueblo hace alguna recomendación a la institución. El Defensor del Pueblo Europeo

puede iniciar una investigación para que los Miembros del Parlamento Europeo (MEPs) puedan tomar las medidas correspondientes (b) [11].

Fines de 2010: El Defensor del Pueblo llama la atención a la EMA. En 2007, la EMA impidió el acceso de investigadores del Nordic Cochrane Center de Dinamarca a los informes de los estudios clínicos (CSRs según sus siglas en inglés) de dos medicamentos para perder peso, *orlistat* y *rimonabant*. Dicha institución realiza evaluaciones sistemáticas de publicaciones científicas [12]. Las empresas farmacéuticas entregan los informes de los estudios clínicos a la EMA para respaldar las solicitudes de permisos de comercialización. Estos documentos contienen información muy detallada que permite identificar el sesgo metodológico, que no sería evidente en los resúmenes que la EMA difunde. Cuando se otorgan los permisos de comercialización por primera vez, se tienen en cuenta los documentos que poseen la información más detallada sobre el medicamento, especialmente sobre los efectos adversos [13].

La intención de la EMA de negarse a divulgar estos informes tuvo como objetivo proteger los intereses comerciales de las empresas farmacéuticas que los elaboraron, y prevenir el hipotético riesgo de que un competidor pudiera utilizar dicha información para elaborar un medicamento similar. Los investigadores daneses no aceptaron dicho argumento y presentaron una denuncia ante el Defensor del Pueblo Europeo [12]. El Defensor del Pueblo alegó que el argumento de que la divulgación de estos estudios clínicos podía perjudicar los intereses comerciales de las empresas era infundado. El Defensor del Pueblo basó su decisión en: el principio general de la ley de la UE que ofrece un acceso público amplio a los documentos en poder de las instituciones europeas, el Reglamento Europeo 1049/2001 que permite el acceso a los documentos administrativos, y a la jurisprudencia [12].

2011 a 2017. La transparencia mejora, pero aún hay partes oscuras.

La decisión del Defensor del Pueblo Europeo de 2012 provocó que la EMA reconsiderara su perspectiva sobre las excepciones al derecho de acceso a los documentos, y modificara su política de transparencia [9,14]. La Agencia nos envió los PSUR que le solicitamos. En un mensaje de 2013 enviado en respuesta a nuestras denuncias, el Defensor del Pueblo recomendó que la EMA nos enviara la información sobre el embalaje que les habíamos solicitado [15].

Una política de acceso a los documentos que se solicitan (Política 0043). Como resultado de la decisión del Defensor del Pueblo con relación a la denuncia de los investigadores daneses, la EMA redactó su primera política de transparencia, que seguía estando vigente a comienzos de 2022. Esta política, llamada Política 0043, incluye las normas que la EMA pretende aplicar para permitir el acceso a los documentos que posee.

La EMA precisó dos tipos de informes. El primero incluye los documentos con información clínica relacionada con las evaluaciones europeas, tales como los PSUR y los informes de estudios clínicos, además de los documentos elaborados por la misma agencia. Por ejemplo, las evaluaciones de un PSUR o de una solicitud de permiso de comercialización. Estos documentos que contienen información clínica se consideran “divulgables”.

Entre dichos documentos se pueden incluir los documentos que Prescrire solicita habitualmente. Un segundo tipo de informes se refiere a una lista de documentos que no incluyen información clínica y que se relacionan con las actividades internas desempeñadas por la EMA. Algunos de esos documentos contienen información que se puede divulgar y otros contienen información que no se puede divulgar [14].

En general, una mejora considerable. A Comienzos de 2011, en general, observamos una mejoría considerable en las respuestas de EMA a nuestras solicitudes. La agencia entregó casi todos los documentos y otras informaciones que le solicitamos (aproximadamente 40 por año).

La mayoría de nuestras solicitudes de información eran resoluciones poscomercialización, sobre las cuales la EMA publica poca información, y se basan en las conclusiones del Comité que Autoriza la Comercialización (Comité de Medicamentos de Uso Humano, o CHMP según sus siglas en inglés) o en las evaluaciones de su Comité de Farmacovigilancia (Comité para la Evaluación de Riesgo en Farmacovigilancia, o PRAC según sus siglas en inglés).

Para citar algunos ejemplos: solicitamos el informe, que no se había divulgado, de la evaluación que ocasionó que se tomara la decisión de ampliar el uso de *duloxetine* (Cymbalta) para incluir a los niños con problemas generalizados de ansiedad, una modificación que se incluyó en la sección de “Posología” de la descripción de las características del producto (SPC según sus siglas en inglés) [16]. Solicitamos el informe de la evaluación del PRAC de los PSUR de la *pentoxiverina* [17]. Solicitamos varios PSUR, por ejemplo: uno sobre *melatonina* (Circadin) para un artículo que estábamos preparando sobre el riesgo de angioedema [18]. Además, solicitamos un informe de evaluación del PRAC en relación con un indicador de seguridad que sugiere exceso de mortalidad por consumo *selexipag* (Uptravi) [19].

En algunas ocasiones solicitamos documentos que se habían escrito antes de otorgar el permiso de comercialización, como, por ejemplo, un informe sobre un estudio clínico sobre la *defibrotida* (Defitelio) un medicamento autorizado para tratar la enfermedad hepática veno-oclusiva, cuya aprobación se basó en información muy limitada [20].

La EMA también genera evaluaciones para homologar los antiguos permisos de comercialización en toda Europa [21]. En Francia, en algunas ocasiones, estos procesos resultaron en nuevas indicaciones. Hemos solicitado y recibido, con regularidad, informes que no se habían divulgado en relación con estos procedimientos. Este fue el caso de la *cefuroxina*, por ejemplo [22].

Antes del lanzamiento de la versión pública de la base europea de datos de farmacovigilancia, Eudra Vigilance, recibíamos listas de informes sobre los efectos adversos de los medicamentos, por ejemplo: informes sobre *tiocolchicósido* o errores en la administración de medicamentos. Por ejemplo, errores que afectan las técnicas de vacunación [7,23]. Además, recibimos numerosos artículos de embalaje [24].

Muchos menos rechazos, pero sigue habiendo indicadores preocupantes. En mayo de 2011, la EMA se negó a enviar información a Prescrire sobre el riesgo asociado con el uso de *pioglitazona* (Actos) de desarrollar cáncer de vejiga, porque proporcionar esa información podía influir en las conclusiones de la evaluación que la EMA estaba realizando del balance entre los daños y los beneficios de dicho medicamento [25]. La negativa de la EMA se basó en la excepción a la divulgación que figura en el artículo 4.3 del Reglamento 1049/2001 para casos “*en que la institución no ha tomado una decisión (...) y la divulgación de un documento socavaría gravemente el proceso de toma de decisiones de la institución*”. Durante el mismo período, la agencia reguladora de medicamentos de Francia nos envió tres informes sobre cáncer de vejiga y un estudio realizado por el seguro de salud de Francia que confirmaban un pequeño riesgo de desarrollar cáncer de vejiga por el uso de este medicamento [25]. La evaluación de la EMA sobre la *pioglitazona* tardó nueve meses, de marzo a diciembre de 2011, y durante este periodo Prescrire no pudo acceder a los informes recabados por la EMA [26,27].

Además, haciendo referencia a un proceso en curso, la EMA se negó a enviarnos los informes relacionados con una evaluación para establecer el riesgo para vida del uso de la combinación *dextropropoxifeno + paracetamol* (Di-Antalvic), lo que constituyó uno de los motivos de nuestra denuncia de 2010. En 2013, en respuesta a nuestra denuncia, el Defensor del Pueblo Europeo consideró que la divulgación de estos informes podría “*ejercer una presión indebida*” sobre la EMA y la Comisión Europea [8,15]. Dicha evaluación se había iniciado más de 400 días antes de que hiciéramos nuestra denuncia en 2010 [15]. Tardaron 800 días en finalizarla [15]. En reacción a la denuncia, la EMA se negó a demostrar cómo se podía prever que la divulgación de esos informes a Prescrire hubiera perjudicado gravemente su evaluación [9]. Y en realidad, el hecho de que tardara tanto tiempo en finalizar su evaluación (más de dos años), permitió que surgieran ciertas inquietudes como, por ejemplo, si la agencia desempeña su función de manera totalmente independiente y a favor del interés del público.

También en 2011, un grupo Cochrane solicitó a la EMA los informes sobre los estudios clínicos con *oseltamivir* (Tamiflu) para incluirlos en una evaluación sistemática que dicho grupo estaba realizando. Estos investigadores querían tener acceso a los documentos que se utilizaron para otorgar el permiso de comercialización porque habían identificado un sesgo metodológico en los artículos publicados y algunas diferencias entre la postura de la EMA y la FDA. Los informes que recibieron estaban incompletos: específicamente, habían desaparecido los informes anonimizados de los casos individuales de efectos adversos [28,29].

En otro ejemplo, la EMA se negó a otorgarnos el primer PSUR sobre *fingolimod* (Gilenya), después de que la FDA anunciara en 2011 que un paciente había muerto 24 horas después de la ingesta de la primera dosis. Nuevamente, la EMA utilizó una evaluación en curso para justificar su rechazo. Según nuestros cálculos había comenzado esa evaluación 34 minutos antes de que se venciera el plazo para responder a nuestra solicitud [30].

Demandas judiciales iniciadas por las empresas farmacéuticas que se oponen a la divulgación de la información

La política de transparencia de la EMA de 2011 (Policy 0043) generó esperanza en que la agencia ofreciera un acceso amplio a la información clínica que acompaña a las solicitudes de permisos de comercialización, especialmente a los informes de los estudios clínicos [14]. Sin embargo, a veces, las discrepancias entre la EMA y las empresas farmacéuticas entorno a algunos o todos los informes divulgados han terminado frente a los tribunales europeos [31,32]. Estas disputas han hecho que la EMA sea menos transparente, al menos, en sus relaciones con Prescrire.

Arreglo extrajudicial a costa de la transparencia. En abril de 2013, como parte de un recurso judicial presentado por la empresa farmacéutica AbbVie contra la EMA, el juez del Tribunal General de la UE emitió un fallo urgente para impedir la divulgación del informe del estudio clínico de *adalimumab* (Humira). Esta fue una medida temporal, pendiente de la sentencia sobre el fondo de la causa (c) [33]. La EMA apeló la sentencia y siete meses más tarde, el Tribunal de Justicia Europeo falló a favor de la EMA. Sin embargo, mientras tanto, la EMA había llegado a un acuerdo con AbbVie en relación a una versión del informe con tachaduras, dando por finalizada no solo la disputa sino también la posibilidad de que se emitiera una sentencia sobre la cuestión de fondo, la cual hubiera sentado un precedente jurídico [31]. Algunos meses más tarde, AbbVie inició una demanda cuando la EMA, de manera espontánea, anunció su intención de publicar los informes de los estudios clínicos [33].

2020: Primera sentencia importante del Tribunal de Justicia Europeo en apoyo a la divulgación de los informes de estudios clínicos. Se sucedieron otras demandas. La más importante comenzó en 2015, cuando el titular del permiso de comercialización de *ataluren* (Translarna), Therapeutics PTC, solicitó al Tribunal General Europeo la revocación de la decisión de la EMA de divulgar el informe del estudio clínico de fase 2 de dicho medicamento a otra empresa. Este informe fue parte de la documentación presentada a la EMA como parte de la solicitud del permiso de comercialización. PTC Therapeutics pidió que el tribunal reconociera que dicho informe era confidencial por naturaleza. El Tribunal General rechazó el punto de vista de la empresa en 2018, y también lo hizo el Tribunal de Justicia Europeo en 2020 [31,32,34].

El fallo del Tribunal de Justicia Europeo sobre el caso de Therapeutics PTC sentó un precedente importante porque dictó sentencia como tribunal de casación, por ejemplo: en relación a la interpretación de la ley de la UE. Aunque, hay que seguir monitoreándolo.

Cuando el Tribunal General se opuso a la decisión de la EMA de publicar el informe del estudio clínico sobre *ataluren* en 2015, concediendo medidas cautelares urgentes a PTC Therapeutics, la EMA apeló la medida, pero fue en vano. La EMA tuvo que aguardar la sentencia del tribunal sobre la cuestión de fondo. En 2019, ante la apelación de PTC Therapeutics presentada ante el Tribunal de Justicia, el abogado general (cuyo rol consiste en ofrecer una opinión legal independiente a los jueces del Tribunal General Europeo o a los jueces del Tribunal de Justicia Europeo)

confirmó la presunción de confidencialidad de los informes de los estudios clínicos, apoyándose en que su divulgación ofrecería una ventaja considerable a sus competidores [31,32,34].

Prescrire y 42 organizaciones internacionales generaron atención en toda Europa sobre el peligro que la victoria de la empresa podría representar [34]. Sorprendentemente, el Tribunal de Justicia Europeo no estuvo de acuerdo con la opinión del abogado general y concluyó que el informe debía ser divulgado, principalmente, porque se había eliminado cierta información de naturaleza comercial [31]. Sin embargo, el Tribunal de Justicia no reconoció categóricamente, como principio general, que no se puede presuponer que todo el contenido de los informes de estudios clínicos sea confidencial [32].

Impacto negativo de los litigios en las respuestas a las solicitudes de Prescrire.

Los casos presentados por las empresas farmacéuticas ante el Tribunal General Europeo para evitar que la EMA divulgue los informes de los estudios clínicos tuvieron un impacto negativo en las solicitudes de Prescrire durante varios meses.

Los casos de cefuroxims y defibrotida. En Julio de 2013, mientras estaba en curso una demanda iniciada por AbbVie's contra la EMA ante los Tribunales Generales Europeos, la EMA se negó a enviar a Prescrire documentos relacionados con la armonización europea de los permisos de comercialización de medicamentos que contienen *cefuroxima* [35]. Habíamos solicitado dos informes, incluyendo el resumen clínico elaborado por la empresa farmacéutica, que es un documento clave para la armonización de los procesos [22]. Durante el mismo período, la EMA se negó a enviarnos muestras del embalaje de otro medicamento distinto, y se demoró cuando se los solicitamos por segunda vez [36].

La EMA dijo a la Corte General que había rechazado las solicitudes porque había un procedimiento legal en curso [35]. A pesar de que, estos documentos no guardaban relación con el caso de AbbVie. Cuando la EMA nos confirmó que no iba a enviarnos los informes sobre la *cefuroxima*, solicitamos dichos informes a GlaxoSmithkline, el titular del permiso de comercialización de Zinnat, que contiene *cefuroxima*, y nos fueron enviados [22].

En julio de 2014, la EMA se negó a enviarnos un informe de estudio clínico sobre la *defibrotida* (Defitelio), pero eventualmente lo hicieron, y durante ese proceso solicitaron a Prescrire que justificara la solicitud [20,37].

El caso de ataluren. En 2017, solicitamos a la EMA el informe de estudio clínico la fase 3 con *ataluren*, porque habíamos identificado importantes puntos débiles en su evaluación [38,39]. El caso de PTC Therapeutics sobre la divulgación del informe del estudio clínico de fase 2 estaba en pleno proceso, y la EMA sugirió en su respuesta a nuestra solicitud que la divulgación del informe podría comprometer el dictamen del Tribunal General “*confirmando que los informes de estudios clínicos deberían hacerse públicos*” [38]. Dicha respuesta, que no fue una negativa oficial, impidió que Prescrire pudiera reiterar su pedido. Sin embargo, era poco probable que el tribunal se hubiera opuesto a la divulgación del informe del estudio clínico, porque el Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014 establece que la EMA

debe divulgarlos (nos referiremos a ello más adelante) [38]. La EMA sabe que los solicitantes no pueden iniciar una denuncia ante el Defensor del Pueblo Europeo a menos que la institución a la que solicitaron un documento hubiera denegado dicho acceso en dos oportunidades [40,41]. No obstante, enviamos una segunda solicitud. La respuesta de la EMA parecía más claramente un rechazo [38].

Impacto negativo de la litigación sobre la transparencia proactiva de la EMA. No es de extrañar que estas acciones legales también tuvieran un impacto negativo en la política de transparencia proactiva de la EMA (vea más adelante la “transparencia proactiva de la Agencia Europea de Medicamentos”).

En 2018, buscamos los principales informes sobre los datos de evaluación clínica que se incluyeron en la solicitud del permiso de comercialización de *migalastat* (Galafold) en el sitio web de la EMA. En el sitio web no había ningún documento disponible, pero había un mensaje explicando que se debía a que el titular del permiso de comercialización del medicamento, Amicus Therapeutics, había presentado una demanda ante el Tribunal General Europeo para evitar la divulgación del informe del estudio clínico [42]. En este caso, la empresa también alegó presunción general de confidencialidad en relación a los informes de estudios clínicos, y solicitó que dada la naturaleza de dichos informes fueran considerados totalmente confidenciales. El Tribunal General consideró que exigir que la EMA publicara los informes de estudios clínicos, como dice el Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014, era evidencia irrefutable de que no hay presunción general de confidencialidad con relación a dichos documentos [31].

Los acuerdos internacionales sobre asuntos de propiedad industrial complican las cosas

El artículo 39 del acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC o TRIPS, según sus siglas en inglés), un anexo a los acuerdos de 1994 que instauraron a la Organización Mundial del Comercio (OMC) se relaciona con los permisos de comercialización de los medicamentos nuevos. Dicho anexo establece que todo estado miembro de la OMC deberá proteger “*la divulgación de pruebas u otra información confidencial, cuya obtención requiera un esfuerzo considerable (...) contra el uso comercial indebido*” cuando las empresas entreguen dicha información para obtener el permiso de comercialización [43]. A diferencia de la legislación europea, donde la transparencia es la norma, los acuerdos internacionales sobre los derechos de propiedad industrial consideran que la divulgación de la información es una excepción: “*Los miembros [que han suscrito el acuerdo] deberán proteger dicha información para evitar su divulgación, excepto cuando sea necesario para proteger al público, o cuando se toman precauciones para asegurar su protección contra el uso comercial indebido*” [43]. La UE ofrece dicha protección, ya que la información clínica suministrada en las solicitudes de comercialización está protegida, y los fabricantes de genéricos de la competencia no la pueden utilizar durante ocho años, y además gozan de dos o tres años de exclusividad en el mercado [31].

El objetivo de las solicitudes de acceso a estos datos por parte de Prescrire es la protección del público, una excepción prevista en el acuerdo ADPIC.

Desde 2015, la EMA impone procesos contraproducentes

Según el Reglamento Europeo 1049/2001, *“la solicitud de acceso a un documento se deberá gestionar oportunamente (...) dentro de los 15 días hábiles a partir del registro de la solicitud (...). En casos excepcionales, por ejemplo, en el caso de la solicitud de un documento muy extenso o de una gran cantidad de documentos, el período de tiempo límite se puede ampliar por otros 15 días hábiles, pero solo si se notifica al solicitante con anticipación y se explican las razones”* [3].

La EMA comenzó a gestionar las solicitudes de manera distinta a partir de 2015

A las empresas farmacéuticas se les otorga un período de 10 días para iniciar una demanda por la divulgación de un documento que les concierne. Según el Reglamento 1049/2001, cuando se solicita el acceso a un documento que tiene la institución y que pertenece a terceros, por ejemplo, un documento que no ha elaborado la institución, sino que lo ha recibido de otra entidad externa, como en el caso de los PSUR que la empresa farmacéutica entrega a la EMA, *“la institución consultará la opinión de los terceros involucrados para evaluar si se corresponde tratarlo como una excepción [al derecho de acceso] (...), a no ser que esté totalmente claro si se debe o no divulgar el documento”* [3].

Según la EMA (nuestra traducción) *“el principio de acceso a la justicia incluye el derecho de terceros a solicitar una evaluación judicial (por el Tribunal de Justicia de la Unión Europea) de la decisión de la EMA de divulgar el documento o los documentos, antes de que ésta los comparta con el solicitante”* [44]. Por consiguiente, la EMA otorga a las empresas farmacéuticas un período de 10 días hábiles para iniciar acciones legales. A juzgar por las respuestas que recibimos de la EMA, dicho período parece otorgarse casi sistemáticamente [44].

En nuestra opinión, el periodo de 10 días que la EMA ofrece a las empresas farmacéuticas es excesivamente generoso [24]. En la práctica, dicho período se aplica también a los documentos que la misma EMA elabora; por ejemplo, el informe del PRAC sobre *selexipag* [45]. La EMA aplica dicho período de tiempo también a la información sobre los embalajes que solicita Prescrire, que incluyen la caja, la etiqueta o ficha técnica, y el prospecto del medicamento elaborado en los estados miembros de la UE [24,46]. El exceso de cautela que la EMA demuestra tener con las empresas farmacéuticas es más general: por ejemplo, la EMA solicita que las empresas farmacéuticas revisen los informes públicos europeos de los productos (EPAR según sus siglas en inglés) antes de divulgarlas en su sitio web [47]. Los EPAR se escriben en base a los informes que elaboran las agencias reguladoras de medicamentos de ámbito nacional, que son un resumen muy sintetizado y cauteloso de los distintos módulos que forman parte de la solicitud de permiso de comercialización [5].

Mecanismo de espera para procesar las solicitudes: 91 días para enviar 11 páginas. A comienzos de 2015, la EMA introdujo, de manera gradual, un mecanismo de espera para

procesar las solicitudes. Solo se puede registrar una solicitud nueva a una entidad cuando ésta haya completado todos los trámites de la solicitud previa, lo cual puede llevar entre 3 o 4 meses. El plazo legal de 15 días estipulado en el Reglamento 1049/2001 para que las instituciones europeas respondan a las solicitudes de acceso a los documentos comienza solo a partir de ese momento [44]. Mientras este reglamento establece que las solicitudes se deberían gestionar *“dentro de un período de 15 días hábiles a partir de su registro”*, previamente establece *“que una solicitud de acceso a un documento se debe gestionar inmediatamente”* requisito que este mecanismo de espera no cumple [3].

Ilustraremos la situación con un simple ejemplo, y deliberadamente hemos elegido un documento muy pequeño. El 13 de febrero de 2019, la EMA recibió una solicitud de Prescrire para acceder a los embalajes de *fenilbutirato de glicerol* (Racicti). El mecanismo de espera hizo que la EMA comenzara a tramitar nuestra solicitud tres meses después de haber recibido dicha solicitud, el 17 de mayo de 2019, cuando dio por finalizada nuestra solicitud previa. Nos envió el documento el 27 de junio de 2019. Es decir, transcurrieron 91 días hábiles entre la presentación de nuestra solicitud y la recepción del documento [46]. Sin embargo, la EMA consideró que había gestionado nuestra solicitud dentro del período de 16 días hábiles. La EMA había eliminado la demora de 65 días antes de comenzar la gestión de nuestra solicitud, además de los 10 días otorgados a las empresas farmacéuticas para iniciar acciones legales [44].

Estos procedimientos nuevos aumentaron considerablemente el tiempo que se requiere para obtener la información y, en este ejemplo, solo solicitamos un documento de 11 páginas correspondientes al embalaje alemán de Ravicti, que consiste en una caja, la etiqueta del frasco, y el prospecto para el paciente [46]. La EMA ya tenía estos elementos del embalaje del medicamento antes de que se comercializara [48].

Entrega en lotes: una solicitud bloquea a otras durante varios meses. Algunos documentos importantes, tales como los PSUR que la EMA nos envió entregados en varios lotes, un proceso que tardó más de 30 días, violando el reglamento 1049/2001 [44,49]. En 2014, se recibieron dos PSUR sobre las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) (Cervarix, Gardasil) en tres lotes que se entregaron durante un período de más de 3 meses [50]. Esta demora se consideró aceptable porque dichos documentos representaban casi 5000 páginas.

Posteriormente, la EMA comenzó a responder a solicitudes mucho menos voluminosas haciendo entregas de lotes. En 2019, solicitamos cinco documentos: un informe PRAC y los PSUR sobre la *pentoxiverina* de cuatro empresas farmacéuticas. La EMA comenzó a tramitar nuestra solicitud un mes después, y los documentos fueron gradualmente entregados en cinco lotes durante un período de más de ocho meses [51]. Debido al mecanismo de espera, no se admitió ninguna de nuestras otras solicitudes durante un período de más de ocho meses [51]. Durante dicho período recibimos un total de 200 páginas, comparado con las casi 5000 páginas recibidas durante un período de tres meses en 2014 [52].

Según la EMA, las decisiones del Defensor del Pueblo obligaron a establecer procedimientos más estrictos para otorgar el acceso a los documentos.

La decisión del Defensor del Pueblo de 2010, que se basó en la legislación europea y en contundente jurisprudencia a favor del amplio acceso a la información que se incluye en las solicitudes de permisos de comercialización, fue un factor positivo en la decisión de la EMA de ser más transparente a partir de 2011 [12]. Sin embargo, dos decisiones que el Defensor del Pueblo tomó con posterioridad tuvieron efectos negativos [49,53].

Divulgación de la identidad de solicitantes a las empresas farmacéuticas. En 2015, una empresa solicitó a la EMA un documento que otra empresa había emitido (en adelante la llamaremos empresa B, para mayor claridad). La empresa B solicitó a la EMA que divulgara la identidad del solicitante (en adelante empresa A). La EMA se negó a divulgarla para proteger los intereses comerciales del solicitante. La empresa B inició un reclamo ante el Defensor del Pueblo Europeo en relación a la decisión de la EMA. La empresa B quería saber la identidad del solicitante porque asumía que podía ser un futuro competidor [53].

En julio de 2017, el Defensor del Pueblo estableció que la negativa sistemática de la EMA a divulgar la identidad de empresas que solicitan acceso a los documentos constituye una mala administración. El Defensor del Pueblo recomendó que cuando una empresa solicite acceso a documentos, la EMA se comunique con la empresa para establecer cómo la divulgación de su identidad podría perjudicar sus intereses comerciales [53].

Decisión sobre el mecanismo de espera. En 2017, un periodista inició un reclamo ante el Defensor del Pueblo Europeo contra la EMA por mala administración. El periodista se percató de que la EMA estaba utilizando el mecanismo de espera y el consiguiente incremento en los tiempos de respuesta como medida disuasiva, y estaba favoreciendo a la industria farmacéutica. El periodista alegó que los procedimientos de la EMA hicieron que tardara mucho más tiempo en responder a las solicitudes, provocando que los solicitantes decidieran enviar menos solicitudes. Además, argumentó que era responsabilidad de la EMA emplear más personal para gestionar las solicitudes que recibe en lugar de considerar que es obligación de los solicitantes adaptarse al mecanismo de espera de la EMA [49].

En relación a este caso, el Defensor del Pueblo Europeo determinó en 2019 que no hubo mala administración. El Defensor del Pueblo señaló que la EMA permite que los solicitantes prioricen ciertas solicitudes y estableció que no solo no se había demostrado favoritismo hacia las empresas farmacéuticas, sino que estas fueron las más afectadas por las largas demoras debido a que dichas empresas son las que entregan la mayoría de las solicitudes de acceso a los documentos. Además, el periodista había obtenido 63 respuestas en un período de 15 meses, y según el Defensor del Pueblo, probablemente habría utilizado medios no muy lícitos para conseguir que terceros entregaran solicitudes en su representación [49].

Prescrire sancionado indirectamente por la decisión del Defensor del Pueblo. En 2015, la EMA explicó al Defensor del Pueblo Europeo que estaba dispuesta a mantener la

confidencialidad de la identidad de los solicitantes. Sin embargo, en 2013, la EMA nos comenzó a preguntar si podía divulgar nuestra identidad a las empresas farmacéuticas, y nos explicó que solo se haría con nuestro consentimiento y que no estábamos obligados a dar nuestras razones [54]. Nos negamos a permitir la divulgación de nuestra identidad.

La EMA siguió insistiendo y a mediados de 2014 expresamos nuestra preocupación en una carta que también enviamos al Defensor del Pueblo Europeo. En dicha carta, señalamos que nos sorprendía la forma en que las empresas farmacéuticas conseguían información sobre los solicitantes, además de citar ejemplos de empresas que utilizan métodos intimidatorios, como cuando la empresa Merck Sharp & Dome (MSD) obligó a un médico italiano a retirar de su página web un artículo sobre un medicamento para reducir el colesterol, *ezetimiba* [54].

Durante un tiempo, la EMA divulgó la identidad de Prescrire, y dijo que había sido consecuencia de un error técnico. Una empresa farmacéutica se comunicó telefónicamente con un empleado de nuestro personal de redacción, y exigió una justificación para una de nuestras solicitudes [55].

La EMA se pone firme con Prescrire. A comienzos de 2014, la EMA comenzó a pedirle a Prescrire que justificara los motivos de su oposición a la divulgación de su identidad [55]. Posteriormente tomó una actitud más estricta, citando la sugerencia del Defensor del Pueblo Europeo de 2017 de que la EMA analizara su política para negarse a divulgar la identidad de los solicitantes.

Ya no se trataba de que nosotros otorgáramos o negáramos nuestro consentimiento para que la EMA divulgara nuestra identidad. En una oportunidad, cuando una empresa farmacéutica solicitó conocer nuestra identidad, la EMA nos envió un documento que había elaborado y que incluía una copia de nuestra solicitud entre la información administrativa (la identidad del empleado de la EMA que había gestionado la solicitud y los próximos pasos para su gestión). Parte de la información contenida en este documento había sido tachada, incluyendo la relacionado con la gestión administrativa de la EMA, pero el nombre "Prescrire" no se había eliminado [56]. Se nos solicitó, simplemente aceptar dichas tachaduras o sugerir cambios.

Después de la decisión del Defensor del Pueblo de 2019 sobre el mecanismo de espera, la EMA hizo que el trámite fuera aún más restrictivo, y entre otras cosas limitó el número de documentos que se pueden reclamar en cada solicitud a dos [57]. Prescrire observó que los tiempos de respuesta iban aumentando de forma progresiva. El mecanismo de espera, la entrega por lotes y el período de 10 días otorgado a las empresas farmacéuticas para iniciar acciones legales se adoptaron de forma sistemática y agregaron todavía más demoras.

A principios de 2022, dichos procedimientos implican que en un año Prescrire solo tiene la posibilidad de recibir una respuesta de la EMA a una solicitud que se considere voluminosa (aproximadamente 200 páginas) y seis documentos sobre los embalajes de los medicamentos (aproximadamente 10 páginas cada uno). La opción de priorizar las solicitudes que mencionó el Defensor del Pueblo resultó ser contraproducente para Prescrire. Cuando uno se enfrenta a tiempos de respuesta de varios meses,

no tiene sentido dar prioridad a una solicitud en particular cuando esto puede generar incluso más demoras en las otras solicitudes.

La lista de solicitudes de Prescrire sin respuesta siguió aumentando. Conscientes de la necesidad de informar a los profesionales de la salud que están suscritos a La Revue Prescrire, y sin perspectivas de obtener una respuesta inmediata por parte de la EMA, retiramos varias solicitudes [24]. El mecanismo de espera evitó que diéramos seguimiento a la EMA una vez transcurrido el plazo obligatorio de 15 días impuesto por el Reglamento 1049/2001.

A través de este procedimiento, la EMA elude la publicación de un rechazo oficial y así evita que los solicitantes inicien un reclamo ante el Defensor del Pueblo Europeo, induciendo autocensura entre los solicitantes.

En conclusión: para fomentar la transparencia y dar por finalizada la ambigüedad de la EMA hay que hacer una investigación oficial y presentarla ante el Parlamento Europeo

A fines de 2010, la EMA emprendió una política de transparencia coherente con los altos estándares de transparencia que se exigían dentro de la UE. Las dificultades que surgieron a lo largo de los años generaron dudas sobre su compromiso para permitir el acceso a toda la información clínica que se incluye en las solicitudes de los permisos de comercialización. Su actuar cauto sugiere que tiene un temor genuino a las acciones legales iniciadas por las empresas farmacéuticas.

Se presume que las instituciones europeas apuestan por la transparencia y la no divulgación de información es la excepción. Las restricciones que impuso la EMA a lo largo del tiempo en relación a las solicitudes de acceso a los documentos perjudican especialmente a los investigadores, a las organizaciones sin fines de lucro, al público y a los pacientes. No obstante, la congestión que se genera dentro del sistema se debe a que las empresas farmacéuticas y las consultorías que entregan el 70% de las solicitudes poseen los medios para intimidar e iniciar acciones legales [58].

Dos resoluciones emitidas por el actual Defensor del Pueblo Europeo que parecen haber sentado precedente en la EMA, han impactado negativamente en las solicitudes de Prescrire. Vemos con escepticismo la decisión del Defensor del Pueblo Europeo de aceptar el argumento de la EMA de que se puede negar a divulgar documentos porque hay una evaluación europea en curso.

Las circunstancias atípicas de reubicación de la EMA de Londres a Amsterdam, como consecuencia del Brexit, y que posteriormente tuviera que enfrentar la pandemia por covid-19 no modificaron nuestro punto de vista. Fallos evidentes en el servicio de acceso a los documentos justifican una investigación oficial para que los Miembros del Parlamento Europeo puedan tomar las medidas correspondientes: la interpretación que hace la EMA de las excepciones en materia de divulgación de información se debería someter a una investigación legal, se deben destinar más recursos para implementar el derecho a acceder a los documentos; además se deben considerar las necesidades particulares de los solicitantes sin fines de lucro (tales como Prescrire) y finalmente se debe hacer una

fiscalización de las acciones de la EMA y se le debe llamar la atención si censura información clínica.

El Parlamento Europeo y el Comité Europeo que son los encargados de hacer cumplir los principios institucionales y reglamentarios de la UE deberían, además, asegurar que los informes de los estudios clínicos se publican en su totalidad, según lo establecido en el Reglamento de Ensayos Clínicos.

Volveremos sobre el tema en una futura publicación.

Notas

- a. Una directiva europea de 2010 introdujo el requisito de que las empresas farmacéuticas evalúen el equilibrio entre daños y beneficios de sus medicamentos en cada actualización del informe periódico sobre seguridad (PSUR). Posteriormente se cambió el nombre de PSUR por el de informes periódicos de evaluación de riesgos y beneficios (PBRERs según sus siglas en inglés) a pesar de que, aún, dicho término PSUR se sigue utilizando ampliamente (ref 59).
- b. En mayo de 2011, los Miembros del Parlamento Europeo (MEP) votaron por mayoría “*la no aprobación*” del presupuesto ejecutado de la EMA en el 2009. Dicho procedimiento se utiliza para aprobar (o no) de manera retroactiva la forma en que las instituciones y agencias de la UE han utilizado su presupuesto. El dictamen contra la EMA se basó en auditorías internas de la comisión, las cuales enumeraban errores graves en relación con los conflictos de interés, la calidad de la información recabada y el acceso a la información. Se otorgó un periodo de seis meses a la EMA para elaborar las propuestas que fueran necesarias para mejorar sus procedimientos internos (ref 60).
- c. Cuando un caso es jurisdicción del Tribunal General de la Unión Europea, dicho tribunal actúa como tribunal inferior. Las apelaciones contra sus sentencias se pueden presentar ante el Tribunal de Justicia de la Unión Europea. En relación a las medidas cautelares, el tribunal puede tomar dichas medidas a la espera de una resolución sobre la cuestión de fondo, la cual podría confirmar o no dichas medidas cautelares (ref. 61).

Selección de referencias Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments: la déclaration d’Uppsala” Rev Prescrire 1997; 17 (172): 277-281.
2. “Consolidated versions of the treaty on the functioning of the European Union and the treaty establishing the European Community” + “Charter of fundamental rights of the European Union” Official Journal of the European Union 7 June 2016: C 202/47- C 202/405.
3. European Commission “Regulation (EC) No 1049/2001 (...) of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents” Official Journal of the European Communities 31 May 2001:L 145/43 – L 145/48.
4. European Commission - EUR-Lex “Regulation (EC) No 726/2004 (...) laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products (...) and establishing a European Medicines Agency” consolidated version from 30 March 2019: 69 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Legal obligations for transparency at the European Medicines Agency: Prescrire’s assessment over four years” Prescrire Int 2009; 18 (103): 228-233.

6. Prescrire Editorial Staff “Transparency of medicines agencies: new rules, to be applied without delay” *Prescrire Int* 2005; 14 (76): 70.
7. Prescrire Editorial Staff “Thiocolchicoside: review of adverse effects” *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 41-43.
8. Prescrire Editorial Staff “Letter to the European Ombudsman: five complaints against EMA” 30 August 2010: 4 pages.
9. EMA “Letter to Prescrire. Complaint 1877/2010/FOR” 31 January 2011: 6 pages.
10. Prescrire Editorial Staff “Rimonabant: depression and suicide” *Prescrire Int* 2009; 18 (99): 24.
11. European Parliament “European Ombudsman”. www.europarl.europa.eu accessed 18 August 2021: 6 pages.
12. European Ombudsman “Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/BEH against the European Medicines Agency” 24 November 2010: 25 pages.
13. Paludan-Müller AS et al. “Reporting of harms in oncological clinical study reports submitted to the European Medicines Agency compared to trial registries and publications: a methodological review” *BMC Med* 2021; 19 (88): 3 pages.
14. EMA “European Medicines Agency policy on access to documents (policy/0043 (...))” + “documents related to medicinal products (...)” + “(...) documents non-related to medicinal products” 4 October 2018: 84 pages.
15. European Ombudsman “Decision of the European Ombudsman closing her inquiry into complaint 1877/2010/FOR against the European Medicines Agency” 2 December 2013: 17 pages.
16. EMA “CHMP type II variation assessment report: for Xeristar and Cymbalta” 26 June 2014: 38 pages.
17. EMA “PRAC PSUR assessment report for Pentoxifyverine” 5 September 2019: 38 pages.
18. Prescrire Rédaction “Mélatonine: des angiœdèmes” *Rev Prescrire* 2014; 34 (369): 510.
19. Prescrire Editorial Staff “Queries and Comments: selexipag (Uptravi) in pulmonary arterial hypertension: no excess mortality?” *Prescrire Int* 2020; 29 (215): 136-137.
20. Prescrire Editorial Staff “Defibrotide. An antithrombotic drug with too many uncertainties in hepatic veno-occlusive disease” *Prescrire Int* 2015; 24 (164): 235.
21. European Commission - EUR-Lex “Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (consolidated version, 26 July 2019)”: 180 pages.
22. Prescrire Rédaction “Céfuraxime (Zinnat® ou autre) oral et injectable. Harmonisation européenne” *Rev Prescrire* 2013; 33 (362): 893.
23. Prescrire Editorial Staff “Vaccination-related errors: analysing errors in order to prevent them” *Prescrire Int* 2017; 26 (185): 207-208.
24. Prescrire Rédaction “Plainte sur les retards de traitements des demandes d'accès aux documents (...)” 16 December 2020: 3 pages.
25. Prescrire Rédaction “Pioglitazone (Actos®): l'Agence européenne du médicament persiste dans l'opacité”. prescrire.org accessed 18 August 2021: 1 page.
26. EMA “Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)” 18 March 2011: 6 pages.
27. Union Register of medicinal products “Actos (pioglitazone). ec.europa.eu accessed 17 August 2021: 5 pages.
28. Prescrire Rédaction “Oséltamivir: rétention manifeste d'information, AMM injustifiable” *Rev Prescrire* 2013; 33 (354): 261.
29. European Ombudsman “Complaint 2059/2012/JN” 17 October 2012: 7 pages.
30. Prescrire Editorial Staff “Letter to EMA: fingolimod (Gilenya®)” 7 February 2012 + EMA “Letter to Prescrire” 27 February 2012: 4 pages.
31. Peigné J “L'absence de présomption générale de confidentialité du dossier d'AMM: la politique de transparence de l'Agence européenne des médicaments validée par la Cour de justice” *Journal Droit Santé et Assurance Maladie* 2020; (26): 85-90.
32. Abenhäim M “Commentaires - Transparence: accès aux documents (2 arrêts)” *Europe Actualités du droit de l'Union européenne* 2020 (3): 2 pages.
33. EMA “European Medicines Agency receives interim decisions of the General Court of the EU on access to clinical and non-clinical information” 30 April 2013: 2 pages.
34. Prescrire Editorial Staff “Joint open letter on access to clinical study reports” 19 December 2019: 3 pages.
35. Prescrire Editorial Staff “The European Medicines Agency refusing access to administrative documents: Prescrire denounces an unacceptable retrogression” 12 June 2013: 3 pages.
36. EMA “Prescrire request on Signifor® packaging” 27 May 2013: 2 pages.
37. Prescrire Editorial Staff “Prescrire’s response (second request) to EMA’s refusal in granting access to documents, DF-VOD clinical study report on defibrotide (...)” 18 July 2014: 3 pages.
38. EMA “Translarna (...) re-clarification to the requester” emails to Prescrire 1 August + 10 August 2017: 5 pages.
39. Prescrire Editorial Staff “Ataluren and Duchenne muscular dystrophy. No proof of efficacy and poorly documented harms” *Prescrire Int* 2018; 27 (189): 5-8.
40. Prescrire Editorial Staff “How to obtain a document or other information from the European Medicines Agency?” *Prescrire Int* 2009; 18 (106): 232.
41. European Ombudsman “Email to Prescrire” 7 August 2017: 1 page.
42. www.ema.europa.eu accessed 26 January 2018: 1 page.
43. WTO “Article 39 of the agreement on trade-related intellectual property rights”: 2 pages.
44. EMA “Letter to Prescrire. Réponse de l'EMA à votre lettre datée du 16 décembre 2020 intitulée ‘Plainte sur les retards de traitement des demandes d'accès aux documents; proposition de traitement spécifique et simple des demandes de spécimens de conditionnement de médicaments autorisés’” 17 February 2021: 10 pages.
45. EMA “Uptravi (Selexipag), ASK-49489. Release letter to the requester” 5 March 2019: 2 pages.
46. EMA “Ravicti (glycerol phenylbutyrate) ASK-51415” 27 June 2021: 21 pages.
47. Standard operating procedure: preparation of an initial European Public Assessment Report (EPAR) for a human medicinal product following positive or negative opinion” 12 September 2012: 9 pages.
48. EMA “Checking process of mock-ups and specimens of outer/immediate labelling and package leaflets of human medicinal products in the centralised procedure” 22 March 2013: 19 pages.
49. European Ombudsman “Decision in case 1608/2017/MIG on the European Medicines Agency’s handling of multiple requests for public access to documents made by a single applicant and its extension of deadlines” 15 March 2019: 8 pages.
50. EMA “Cervarix (...) and Gardasil (...) ASK-2836 – Release letter to the requester (4th batch (...))” 7 July 2014: 2 pages.
51. EMA “Pentoxifyverine ASK-66065 batch 5: release letter to the requester” 31 August 2020: 3 pages.
52. EMA “PRAC PSUR assessment report for Pentoxifyverine” 5 September 2019 + Cooper “PSUR: pentoxifyverine citrate” 11 March 2019 + Pierre Fabre “Periodic benefit-risk evaluation report for Pentoxifyverine” 4 February 2019 + Procter & Gamble “PSUR: pentoxifyverine citrate” 25 March 2019 + Sanofi “Periodic benefit risk evaluation report for Pentoxifyverine” 20 March 2019: 200 pages.
53. European Ombudsman “Recommendation of the European Ombudsman in case 2030/2015/PL on the European Medicines Agency’s refusal to disclose the name of a company that made a request for public access to periodic safety update reports” 20 March 2018: 9 pages.
54. Prescrire Editorial Staff “Letter to EMA” 17 July 2014: 3 pages.
55. EMA “Email to Prescrire” 18 September 2015: 3 pages.
56. EMA “ASK-42383: third party consultation on a request for access to documents (...)” 30 July 2018: 8 pages.
57. EMA “Guide on access to unpublished documents” 31 March 2021: 15 pages.

58. EMA “Requests for access to documents” Annual Report 2020: 105-107.
59. EUR-Lex “Directive 2010/84/EU (...) of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC (...)” consolidated version, 20 January 2011: 44 pages.
60. The Greens/EFA “Budget discharge. European Medicines Agency in need of urgent treatment” 10 May 2011. greens-efa.eu accessed 20 August 2021:1 page.
61. Curia “General Court”. curia.europa.eu accessed 18 August 2021: 6 pages.

Transparencia “proactiva” de la Agencia de Medicamentos Europea: ¿Adoptar la transparencia o evitar acciones legales?

Rev Prescrire 2022; 42 (460): 143-144

Traducido por Marcela Rodríguez, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: EMA, EPAR, transparencia en la información sobre ensayos clínicos, medicina basada en evidencia, tozinamerán, Comimaty, empagliflozina, Jardiance

La información que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publica, para cumplir la regulación europea de los medicamentos, documento tales como los informes públicos de evaluación europeos (EPARs), es decir la punta del iceberg si se compara con la gran cantidad de información que posee la EMA [1,2]. Hay un proceso estandarizado para elaborar esos documentos, además de controles a lo largo de todo el proceso [3,4]. Los EPARs son una descripción sumamente sintetizada de las solicitudes de los permisos de comercialización, que constan de decenas de miles de páginas de documentos que las empresas farmacéuticas entregan a la EMA y que se resumen en solo 100 o 200 páginas [1,3]. Además, dichos informes se basan en informes de evaluaciones no publicados elaborados por las agencias nacionales de regulación de medicamentos de los países de la Unión Europea (nos referimos a ellos como informantes y co-informantes) a quienes se ha delegado la evaluación de las solicitudes, y la EMA se basa en gran medida en esos documentos para preparar sus propios informes [2].

Normas similares se aplican a los “cambios”, por ejemplo, a las solicitudes para modificar un permiso de comercialización ya otorgado: agregar un nuevo efecto adverso. Además, se publica información limitada acerca de los cambios, ya que no se publican ni los documentos de las empresas farmacéuticas ni los informes de evaluación de la EMA. Entre los documentos útiles pero que no se publican se pueden citar: los informes de las actualizaciones periódicas de seguridad de las empresas farmacéuticas (PSUR), que contienen información de farmacovigilancia, los informes de evaluación de los PSUR que escribe el Comité de Farmacovigilancia para la Evaluación de Riesgo (PRAC) de la EMA, los informes del PRAC sobre los primeros casos de un probable y nuevo efecto adverso (o “señal de seguridad”) y los informes elaborados por el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la EMA (CHMP), por ejemplo sobre extensiones pediátricas.

Como institución europea, el reglamento europeo exige que la EMA permita el acceso a los documentos que posee “*en lo posible (...) en formato electrónico o por medio de un informe (...)*” [5]. En la práctica, se espera que publique espontáneamente una selección de la gran cantidad de documentos que contienen información clínica en los que basa sus recomendaciones. Fue ante esta situación que la EMA sugirió su política de transparencia “proactiva” (Política 0070) de 2014 [2].

Período 2016-2018: publicación de los documentos para otorgar el permiso de comercialización y censura, principalmente respecto a la información sobre efectos

adversos. En octubre de 2016, cuatro años después de una amplia consulta pública, la EMA comenzó a publicar gran cantidad de información clínica en su sitio web [6]. Esta información elaborada por empresas farmacéuticas procedía de campos obligatorios de las solicitudes de permisos de comercialización, incluyendo los informes de estudios clínicos.

Entre el 2017 y 2018, la EMA publicó documentos relacionados a 141 procedimientos, tres cuartos de los cuales eran solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos, nuevas indicaciones o nuevas dosis de medicamentos ya existentes [7]. Dicha transparencia de la EMA se debe ponderar frente a un importante revés: el anuncio de que se aplazaría hasta 2022 la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014. Este reglamento establece los procedimientos que hay que seguir para obtener los permisos de comercialización y realizar los ensayos clínicos en la Unión Europea. Dicho reglamento incluyó una cantidad de avances relacionados con la transparencia, exigiendo que la EMA, una vez haya otorgado los permisos de comercialización, publique los informes de los estudios clínicos en una base de datos de acceso público, administrada y controlada por la EMA [6,8].

La base de datos pública se puso en funcionamiento a finales de enero de 2022. Sin embargo, tememos que los requisitos de transparencia establecidos en dicho reglamento se vean socavados [8,9]. Un informe de 2015, emitido por el Parlamento Europeo determinó que la política de la EMA en relación a la publicación proactiva de los documentos relacionados con los permisos de comercialización (Política 0070) debía permitir que las empresas farmacéuticas eliminaran cualquier información que consideraran confidencial [10].

Transparencia selectiva, covid-19. Un tercio de las 257 páginas del resumen clínico para autorizar la comercialización de la vacuna contra el covid-19, *tozinamerán* (Comimaty), publicado en internet en diciembre de 2020, incluía muchas tachaduras, al igual que casi la mitad de las 2 000 páginas de un informe de un estudio clínico de esta vacuna [11,12]. La mayoría de los capítulos que se habían tachado se referían a los efectos adversos de la vacuna o a los motivos por los cuales los pacientes abandonaron el ensayo [11,12]. Las partes tachadas están marcadas como “*resultados preliminares de un ensayo en curso y su impacto sobre el cegamiento del estudio*” [11,12]. La EMA, a quién consultamos en septiembre de 2021, considera que la publicación de estos resultados preliminares podría sesgar el ensayo en curso [13]. Sin embargo, si este fuera el caso ¿Por qué se elimina solamente la información referida a los efectos adversos?

Los documentos que constituyen la base para otorgar los permisos condicionales de comercialización contienen

información invariablemente incompleta (como en el caso de las vacunas contra el covid-19 que se autorizaron en la Unión Europea, como *tozinamerán*). No obstante, se tomaron decisiones y se cerraron varios casos en base a dicha información incompleta, como señaló el juez que falló en el caso de una empresa farmacéutica que denunció a la EMA frente a los Tribunales Europeos por haber divulgado dicho documento [14]. Por ese motivo, no vemos razón válida para eximir a los permisos condicionales de comercialización del requisito de permitir el acceso a la información clínica. En otro ejemplo, se eliminaron más de la mitad de las aproximadamente 26.000 páginas del informe del estudio clínico sobre la *empagliflozina* (Jardiance) [15].

Criticada por los miembros del parlamento europeo (MEP).

Los Miembros del Parlamento Europeo (MEPs) consideraron que la política de la EMA de permitir que las empresas farmacéuticas tachen secciones de los informes de los estudios clínicos, como parte de su “transparencia proactiva”, era un incumplimiento de las disposiciones del Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014 [10]. Este reglamento exige que la EMA publique los informes de los estudios clínicos una vez se hayan otorgado los permisos de comercialización, y no sugiere que la información clínica pueda ser censurada [8]. A fines de 2018, la EMA interrumpió la publicación de los módulos clínicos de las solicitudes de permisos de comercialización, aparte de la publicación de los medicamentos para el covid-19 [7]. Los motivos expuestos por la EMA fueron el aumento de su volumen de trabajo debido a su traslado de Londres a Amsterdam [16].

Transparencia proactiva tras la autorización: insuficiente.

Los permisos de comercialización se entregan cada vez con mayor celeridad, en base a pruebas insuficientes y ante la promesa de realizar estudios después de la comercialización [17]. Por lo tanto, es fundamental que haya transparencia proactiva sobre las decisiones que se toman durante la poscomercialización. Sin embargo, en la práctica, la EMA publica muy poca información sobre la base de sus recomendaciones poscomercialización, publica mayormente información sobre los efectos adversos. Los datos brutos sobre los efectos adversos que publica en su base pública de datos ADRreports (www.adreports.eu) es útil. Sin embargo, es difícil de utilizar y es de poco valor para hacer una evaluación, ya que la información que proporciona es insuficiente, por ejemplo, la información acerca de cualquier factor que podría haber generado ese efecto adverso [18].

Cuando se informan los primeros casos de un posible efecto adverso, el PRAC solo comparte algunas líneas de información, como ocurrió en el 2017 cuando se produjo una muerte relacionada con la ingesta de *selexipag* (Uptravi) a pesar de la existencia de un documento interno de 79 páginas que contenía información detallada sobre las muertes relacionadas con el *selexipag*, las respuestas de la empresa a las preguntas del PRAC, y el análisis que el PRAC había hecho durante la evaluación [19,20]. Nos enteramos de eso al leer el presente informe, que recibimos con muy pocas tachaduras. El PRAC elabora una gran cantidad de informes similares.

El CHMP elabora una gran cantidad de informes sobre las evaluaciones de modificaciones importantes a los permisos de comercialización, que no han sido publicados. Por ejemplo: la

autorización para ampliar el uso de la *duloxetine* (Cymbalta^o) para incluir a niños que padecen un problema de ansiedad generalizado a partir de una simple modificación realizada en la sección de “Posología” del informe de las características del producto (SPC). Dichas modificaciones habitualmente no conllevan la publicación de un informe detallado. No obstante, la EMA escondió un informe de 38 páginas sobre dicho medicamento [21,22].

A principios de 2022, la EMA había adoptado la postura de ocultar la información poscomercialización, la transparencia es ahora la excepción. Esta política se contrapone a las obligaciones de transparencia de la agencia y a la necesidad de confirmar o revocar los permisos de comercialización que se otorgaron en base a información preliminar insuficiente. En relación a la transparencia proactiva sobre los datos asociados con las nuevas autorizaciones de comercialización, la EMA debe demostrar que su política está en sintonía con la necesidad de resguardar la seguridad de los pacientes más que con simular transparencia mientras permite que las empresas farmacéuticas oculten información clínica que consideran como una amenaza a sus intereses comerciales.

Selección de referencias Prescrire

1. European Commission - EudraLex “Volume 2B. Notice to applicants. Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier” May 2008: 303 pages.
2. EMA “Output of the European Medicines Agency policy on access to documents (...)” 4 October 2018: 58 pages.
3. EMA “What EMA publishes and when. Guide to information on human medicines evaluated by EMA” 2019: 30 pages.
4. EMA “Standard operating procedure. Preparation of an initial European Public Assessment Report (EPAR) for a human medicinal product following positive or negative opinion” 12 September 2015: 9 pages.
5. European Commission “Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents” Official Journal of the European Communities 31 May 2001: L 145/43 – L 145/48.
6. EMA “European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use” 21 March 2019: 22 pages.
7. EMA “Clinical data results table” 8 June 2021: 9 pages.
8. “Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use (...)” Official Journal of the European Union 27 May 2014: 84 pages.
9. EMA “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited” 25 March 2015 + “Appendix, on disclosure rules (...)” 2 October 2015: 60 pages.
10. European Parliament “Report on discharge in respect of the implementation of the budget of the European Medicines Agency for the financial year 2013” 30 March 2015: 15 pages.
11. BioNTech “BNT162b2 – Clinical overview” 3 December 2020: 257 pages.
12. BioNTech “BNT162b2 – Interim clinical study report” 3 December 2020: 2033 pages.
13. EMA “Compte-rendu de l’échange avec Prescrire du 6 septembre 2021”: 7 pages.
14. Curia “Judgment of the Court (Fourth Chamber - Case C-175/18P)” 22 January 2020: 17 pages.
15. Boehringer Ingelheim “EMPA-REG outcome trial” 12 October 2015: 25914 pages.
16. EMA “Letter to Prescrire. Réponse de l’EMA à votre lettre datée du 16 décembre 2020 intitulée “Plainte sur les retards de traitement des

- demandes d'accès aux documents; proposition de traitement spécifique et simple des demandes de spécimens de conditionnement de médicaments autorisés" 17 February 2021: 10 pages.
17. Prescrire Editorial Staff "What does conditional marketing authorisation mean?" Prescrire Int 2020; 29 (220): 279.
18. Prescrire Editorial Staff "Obstacles to transparency over pharmaco-vigilance data within the EMA" Prescrire Int 2015; 24 (165): 278-279.
19. EMA "PRAC – Minutes of the meeting on 3-6 April 2017": 17-18.
20. EMA "Updated signal assessment report on 5 deaths with selexipag" 11 April 2017: 79 pages.
21. EMA "Procedural steps taken and scientific information after authorisation for Cymbalta": 14.
22. EMA "CHMP type II variation assessment report" 26 June 2014: 38 pages

La MHRA publica una guía para la evaluación y supervisión de los riesgos de los ensayos clínicos

(MHRA posts guidance on clinical trial risk assessments, oversight)

RAPS, 3 de febrero de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/2/euro-roundup-mhra-posts-guidance-on-clinical-trial>

Traducido por Salud y Fármaco, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: seguimiento a los ensayos clínicos, evaluación de riesgos en los ensayos clínicos, patrocinadores de ensayos clínicos, balance riesgo-beneficio

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) ha publicado, en dos documentos recientes, orientaciones sobre la evaluación de riesgos, la supervisión y el seguimiento de los ensayos clínicos.

La MHRA pide a los patrocinadores que realicen y documenten la evaluación de riesgos para cada protocolo de ensayo clínico lo antes posible, a fin de determinar si cumple con la legislación sobre ensayos clínicos, la clasificación que le otorgará la agencia y si existen obstáculos para su realización.

"La evaluación de riesgos debe ser específica para el ensayo propuesto y, aunque se pueden utilizar plantillas o una guía sobre las áreas a tener en cuenta, al hacer la evaluación de riesgos hay que tener cuidado con los posibles riesgos del ensayo propuesto, pues podrían no haberse tenido en cuenta en ensayos anteriores. Por ello, tiene que hacerse de forma distinta para cada ensayo", afirma la guía.

La MHRA espera que los patrocinadores establezcan equipos multidisciplinares, que incluyan a un estadístico y a un médico familiarizado con el área terapéutica, para hacer la evaluación de riesgos y determinar si hay que hacer una revisión adicional. La revisión adicional podría incluir a los gestores de alto nivel o consistir en una revisión por pares independiente. La MHRA aconseja a los patrocinadores que la revisión sea proporcional a los riesgos identificados en el ensayo.

Los patrocinadores deben conservar la evaluación de riesgos en el archivo principal del ensayo y, cuando proceda, informar al personal del centro sobre su contenido. A medida que se disponga de nueva información, como por ejemplo después de un análisis preliminar, la MHRA espera que los patrocinadores vuelvan a revisar la evaluación de riesgos. La guía también incluye tres ejemplos de evaluaciones de riesgo.

La MHRA publicó la guía el mismo día en que dio a conocer un documento sobre la supervisión y el seguimiento de los ensayos con productos médicos. El segundo documento enumera factores importantes para determinar la estrategia de supervisión y seguimiento, explicando que los patrocinadores deben establecer procesos que reflejen los riesgos conocidos de un estudio. Si un error en una actividad puede tener un impacto negativo en la seguridad de los participantes y en los resultados del ensayo, los patrocinadores deben priorizarlo en los procesos de supervisión y seguimiento.

Las guías se alejan de la estrategia tradicional que consiste en evaluar el cumplimiento de cada detalle del protocolo y cotejar cada dato con los documentos fuente. La MHRA dijo que esa forma de trabajar "requiere muchísimos recursos". La estrategia basada en el riesgo pretende proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos clínicos y la confiabilidad de los resultados sin necesidad de comprobarlo todo.

MHRA Guidance, disponible en este enlace <https://www.gov.uk/government/publications/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments>

El Reino Unido quiere abandonar los ensayos clínicos no viables

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)*

Tags: despilfarro en la investigación, estudios covid, pandemia, maximizar el uso de los recursos de investigación, malgasto de recursos

Zachary Brennan publica una nota en Endpoints [1] sobre la decisión que ha tomado el Reino Unido de intentar reducir los ensayos clínicos para evitar seguir invirtiendo recursos en aquellos que tienen pocas posibilidades de concluirse.

Según esa nota [1], esta iniciativa se debe a que durante la pandemia de covid se han malgastado muchos recursos, y en EE UU también se están cancelando algunos de los estudios relacionados con el covid. Janet Woodcock, de la FDA, se ha lamentado de que sólo el 5% de los miles de ensayos terapéuticos de covid-19 han sido realmente aleatorios y con la potencia adecuada para obtener datos útiles. "Hubo una tremenda cantidad de duplicación, y un montón de pequeños ensayos que aportaron información que ocasionó que la gente usara tratamientos que no

eran útiles y eran potencialmente dañinos", dijo Woodcock. "En una emergencia global, necesitamos tener una mayor coordinación central".

En el Reino Unido, la comunidad investigadora se ha reunido para revisar toda la cartera de investigación con el fin de garantizar que los valiosos recursos del Servicio Nacional de Salud (NHS) se centren en estudios que se puedan completar. Para ello, las autoridades han pedido a los patrocinadores que se cierren los estudios que no se consideran viables como "por ejemplo, los estudios que no cumplen los objetivos de

reclutamiento, o los estudios en los que el plan de entrega no es práctico debido a la disponibilidad de personal" [1].

Según Brennan [1], a medida que algunos de estos ensayos relacionados con covid y otros se vayan cerrando, gran parte de la atención se centrará en la relativa falta de ensayos exitosos. Y un informe reciente de varias organizaciones sin ánimo de lucro sobre el estado de la investigación del covid-19 dejó claro que los reguladores tenían, al menos en parte, la culpa por no coordinar mejor la investigación.

La FDA y la aprobación acelerada de oncológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: estudios confirmatorios, retiros del mercado, indicadores indirectos, criterios de valoración indirectos, medidas subrogadas, estudios de un solo brazo, ensayos oncológicos

Richard Pazdur es el funcionario de la FDA que cuando un oncológico aprobado por la vía acelerada resulta no ser beneficioso para los pacientes, tiene que hablar con los ejecutivos de las empresas para que retiren el producto del mercado o modifiquen la etiqueta para eliminar esa indicación previamente aprobada por la vía acelerada.

Según el artículo publicado en Statnews que resumimos a continuación [1], Pazdur ha estado en el centro de una controversia sobre la práctica de la FDA de conceder aprobaciones aceleradas a oncológicos basándose en su impacto en indicadores indirectos, antes de que se determine si los medicamentos aportan beneficios clínicos, como más años de vida.

El objetivo del programa de aprobación acelerada es acelerar el acceso de los pacientes a productos que les podrían ser útiles, el problema es que la FDA no pone suficiente presión para que los estudios confirmatorios se hagan oportunamente y, cuando se descubre que ciertos medicamentos contra el cáncer son

ineficaces, pueden pasar años antes de que se retiren del mercado.

Sin embargo, Padzur dice que el problema es de la industria, que pone excesiva confianza en los ensayos de un solo brazo, y la FDA preferiría que las empresas hicieran un uso más selectivo de esta metodología, quizás solo para terapias dirigidas.

En realidad, Pazdur preferiría que la industria abandonase los estudios de un solo brazo para asegurar la aprobación acelerada, cuyos resultados beneficiosos debe confirmar en otro estudio aleatorio. Dijo que sería mejor combinar ambos en un único estudio aleatorio en el que un análisis intermedio de las tasas de respuesta podría aportar datos rápidos para asegurar la aprobación acelerada, pero el ensayo seguiría recogiendo datos sobre la supervivencia global.

Documento Fuente

1. Feuerstein A. The FDA's Pazdur on accelerated approval, single-arm studies, and his own future. Statnews, 4 de junio de 2022 <https://www.statnews.com/2022/06/04/the-fdas-pazdur-on-accelerated-approval-single-arm-studies-and-his-own-future/>

Cómo la FDA podría evitar que 2.700 ensayos clínicos acaben siendo inútiles

(How the FDA could save 2,700 clinical trials from becoming research waste)

Till Bruckner

Transparimed, 23 de enero de 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/fda-cutera-university-of-virginia>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

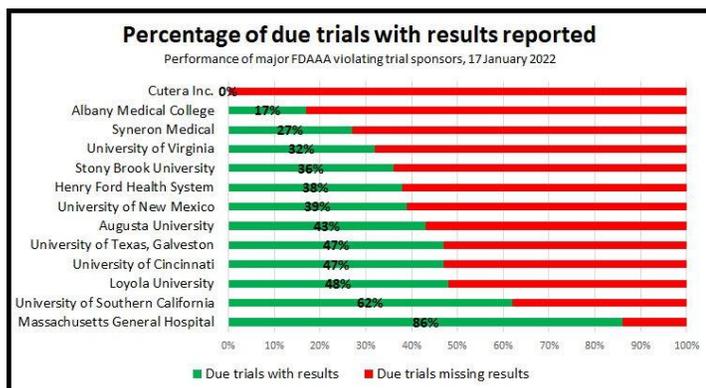
Tags: transparencia, resultados de ensayos clínicos, medidas para publicar resultados de ensayos clínicos, FDAAA, Transparimed, CUTERA, Universidad de Virginia

Algunas empresas e instituciones estadounidenses simplemente se niegan a hacer públicos los resultados de sus ensayos clínicos, tal y como exige la ley federal, a menos que la FDA les imponga multas, según sugieren nuevos datos.

Estudio de caso # 1: CUTERA

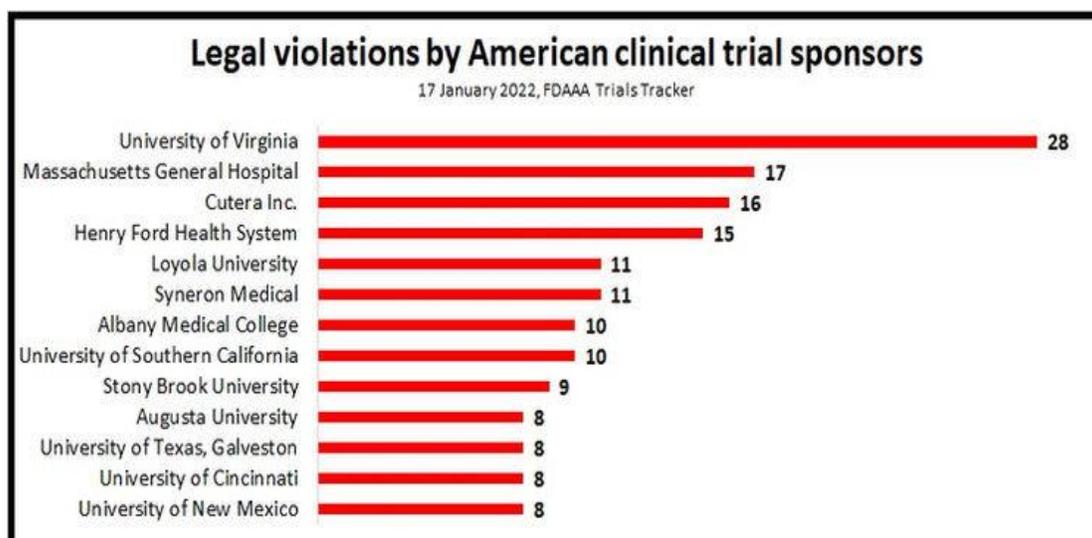
La empresa de "estética médica" Cutera parece no estar dispuesta a revelar los datos de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de los dispositivos médicos que vende, a menos que la FDA la

obligue a poner las cartas sobre la mesa. Durante los últimos dos años, TranspariMED ha exhortado repetidamente a la empresa a que revele los resultados de los 16 ensayos clínicos que ya debería haber informado, y a que los publique en ClinicalTrials.gov como exige la ley. Después de innumerables correos electrónicos, tweets y blogs, Cutera aún no ha publicado ningún resultado en el registro, lo que la convierte en la empresa con peor desempeño en términos relativos.

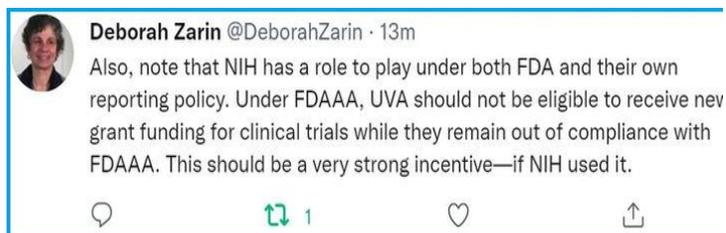


Estudio de caso # 2: Universidad de Virginia

La Universidad de Virginia debe actualmente a sus pacientes y al público los resultados de 28 ensayos clínicos, infringiendo la ley, y la convierte, con diferencia, en la institución de investigación médica estadounidense que más incumple la ley. A principios de noviembre del año pasado, TranspariMED se puso en contacto con la universidad, señaló los resultados que no había publicado y la animó a solucionar el problema. Diez semanas después, la universidad sigue sin mejorar sus resultados. Sigue siendo la institución que en términos absolutos tiene los peores resultados del país.



Los Institutos Nacionales de la Salud pueden dejar de conceder futuras becas a la universidad por sus violaciones legales, como señaló en Twitter Deborah Zarin, antigua administradora del registro ClinicalTrials.gov:



Reshma Ramachandran, del grupo de campaña de estudiantes Universities Allied for Essential Medicines, dijo a STAT News que:

"Si la FDA no está dispuesta a intervenir, tal vez los NIH, antes de desembolsar más becas, deberían analizar más de cerca a estas y otras instituciones que no cumplen las normas".

¿Qué está haciendo la FDA? La Ley de Enmiendas de la FDA (FDAAA)

Por ley, la FDA puede y debe multar a Cutera y a la Universidad de Virginia con más de US\$10.000 dólares diarios por cada resultado de ensayo no publicado.

Si la FDA hubiera aplicado la ley, ya podría haber recaudado más

de US\$155 millones de Cutera y más de US\$245 millones de la universidad, según el rastreador de la FDAAA de la Universidad de Oxford. En total, la FDA podría haber cobrado casi US\$28.000 millones en multas a las empresas e instituciones de todo el país que incumplen la ley.

En cambio, la FDA está respondiendo a los más de 3.000 resultados de ensayos clínicos que faltan enviando menos de dos cartas por semana, según muestran los datos obtenidos a través de una solicitud de libertad de información que ha divulgado el grupo de estudiantes Universities Allied for Essential Medicines.

Las pocas cartas que envió la FDA dieron en el blanco: En más del 90% de los casos, los destinatarios divulgaron los resultados faltantes en menos de un mes.

Haga el cálculo

- El envío de una carta por cada uno de los 3.000 resultados de ensayos que faltan lograría que se publicaran 2.700 resultados de ensayos (tasa de respuesta del 90%, véase más arriba)
- Los 300 resultados restantes que faltan permitirían a la FDA recaudar diariamente más de US\$3 millones en multas
- El coste de un sello de correos es de 58 céntimos
- Publicar 3.000 cartas le costaría a la FDA US\$1.740

Ni Cutera ni la Universidad de Virginia han recibido hasta ahora una sola carta de la FDA, según los registros.

Nota: El informe de Transparimed sobre los ensayos clínicos estadounidenses que no hay informado resultados *Missing clinical trial results in America Violations of federal law and*

FDA response Missing clinical trial results in America Violations of federal law and FDA response – enero 2022, está disponible en este enlace https://download-files.wixmp.com/ugd/01f35d_aa2baed24e914d339f0cf37969ad6663.pdf

Una auditoría de las cartas de advertencia emitidas por la FDA y dirigidas a los patrocinadores, juntas de revisión institucional e investigadores durante un período de seis años (*An audit of US FDA warning letters issued to sponsors, institutional review boards and investigators over a six-year period*).

Saxena U, Bose D, Saha S et al.

IJME, 2022; 7(2)

<https://ijme.in/articles/an-audit-of-us-fda-warning-letters-issued-to-sponsors-institutional-review-boards-and-investigators-over-a-six-year-period/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: investigadores clínicos, centros de investigación, cartas regulatorias de advertencia, comités de ética de la investigación, CEI, desviaciones de protocolo

Resumen:

La presente auditoría se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las cartas de advertencia emitidas por la FDA para los patrocinadores de los ensayos, los investigadores clínicos y las juntas de revisión institucional (IRB o CEI) durante un período de seis años, y comparar los resultados con dos auditorías previas similares. Se revisaron y clasificaron las cartas según las partes interesadas y se clasificaron además según tipos de violación predefinidos. Se realizó la prueba de chi-cuadrado para hacer el análisis de tendencias. Se emitieron un total de 62 cartas para las tres partes interesadas. El mayor número de cartas eran para los investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidos de los

patrocinadores (19/62, 30,64%) y el menor número a los CEI (7/62, 11,29%).

Entre los patrocinadores, los problemas más frecuentes que motivaron la carta fueron la falta de procedimientos operativos estándar para el seguimiento, la recepción, la evaluación y la notificación de acontecimientos adversos de los medicamentos posteriores a la comercialización (8/19, 42,1%). Entre los investigadores clínicos, la desviación del plan de investigación fue el tema de infracción más común (31/36, 86,11%). La mayoría de las cartas a los CEI eran por documentación inadecuada (6/7, 85,71%). Observamos una reducción general en el número de cartas emitidas, e identificamos múltiples áreas en las que cada parte interesada debería trabajar para mejorar.

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

La FDA se niega a imponer sanciones fuertes a los investigadores del Hospital de Minnesota que llevaron a cabo experimentos poco éticos de alto riesgo (*FDA Refuses to Impose Serious Sanctions Against Researchers at Minnesota Hospital Who Conducted Unethical High-Risk Experiments*)

Public Citizen, 2 de mayo

Public Citizen, 2 de mayo

<https://www.citizen.org/news/fda-refuses-to-impose-serious-sanctions-against-researchers-at-minnesota-hospital-who-conducted-unethical-high-risk-experiments/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: violaciones éticas, ketamina, consentimiento informado, anestésico general, Public Citizen, proteger a los participantes en ensayos clínicos, sanciones de la FDA

El 28 de abril, la FDA denegó la petición de Public Citizen para que descalificara a los investigadores del servicio de urgencias del Hennepin County Medical Center (HCMC) de Minneapolis, Minnesota, que probaron repetidamente el peligroso anestésico general, la ketamina, y otros potentes sedantes en pacientes agitados sin su consentimiento. Public Citizen había instado a la FDA a que ordenara al HCMC a ponerse en contacto con los más de 1.700 pacientes que fueron incluidos involuntariamente en experimentos poco éticos para informarles de que los investigadores habían violado sus derechos y puesto en peligro su salud. El Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, emitió la siguiente declaración:

"El hecho de que la FDA no sancione seriamente a los investigadores del HCMC envía una clara señal a la comunidad investigadora y al público de que la agencia no se toma en serio la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos humanos. A lo largo de un período de cuatro años, los investigadores del HCMC incurrieron en un patrón de repetidas y atroces violaciones de las normas federales destinadas a proteger a los participantes en investigación en humanos. La FDA debería haber exigido que el hospital se pusiera en contacto con los más de 1.700 pacientes que fueron incluidos involuntariamente en experimentos poco éticos y les informara de que sus derechos habían sido violados y que su salud estaba potencialmente en peligro por las acciones de los investigadores del centro médico.

"Los argumentos para que la FDA descalifique a los investigadores del HCMC son abrumadores. La estrategia de la FDA de simplemente hacer una advertencia tras estas atroces violaciones normativas y éticas corre el riesgo de envalentonar a

otros investigadores para hacer caso omiso de los derechos y el bienestar de los seres humanos".

Nota de Salud y Fármacos. Roxane Nelson [1] publicó una nota en Medscape que incluye más detalles sobre estos ensayos clínicos, a continuación resumimos algunos datos que complementan la nota de Public Citizen.

En determinadas situaciones, cuando la FDA considera que un investigador clínico ha violado las normas, la agencia puede descalificar al investigador y su nombre se añade a una base de datos federal que contiene información sobre todos los investigadores inhabilitados. Michael A. Carome, dijo a Medscape Medical News que no es habitual que la FDA descalifique a los investigadores. "Debería hacerlo con más frecuencia... Creo que la FDA es simplemente reacia a tomar más medidas".

El doctor Carl Elliott, bioeticista de la Universidad de Minnesota en Minneapolis, está de acuerdo en que los investigadores del HCMC los investigadores Klein y Cole deberían haber sido descalificados. "No sólo realizaron estudios arriesgados y explotadores, sino que los llevaron a cabo después de que la FDA les advirtiera que no debían proceder".

La primera denuncia de Public Citizen ante la FDA data de 2018, cuando se enteraron que los investigadores afiliados al HCMC estaban realizando ensayos clínicos de alto riesgo con ketamina para controlar la agitación fuera del entorno hospitalario. 64 médicos, bioeticistas e investigadores académicos firmaron la carta, y también se presentó a la Oficina para la Protección de la Investigación Humana (OHRP).

La FDA suele permitir el uso de medicamentos en investigación en situaciones de emergencia sin obtener el consentimiento informado si se sabe que las terapias conllevan un riesgo mínimo. El IRB del HCMC había determinado que éste era el caso de la ketamina, y aprobó los ensayos. Pero, según la denuncia de Public Citizen, investigaciones previas habían sugerido que la ketamina podría causar más complicaciones y eventos adversos graves en comparación con otros sedantes.

Los ensayos se llevaron a cabo entre 2014 y 2018, y en su carta, Public Citizen alegó que los investigadores y el IRB habían permitido que estos ensayos procedieran sin obtener el consentimiento informado de los pacientes. El objetivo era evaluar qué tan bien funcionaba la ketamina en comparación con otros medicamentos para calmar a los individuos agitados: "Los paramédicos que respondían a las emergencias médicas aplicaban a los pacientes ketamina o haloperidol para la agitación, con el objetivo era ver qué fármaco funcionaba más rápido", dijo Carome. "A los pacientes sólo se les notificó después de que habían recibido un sedante. El CEI había determinado que no se requería consentimiento informado".

En el primer ensayo clínico realizado por el HCMC, publicado en 2016, los investigadores habían planteado la hipótesis de que 5 mg/kg de ketamina intramuscular serían superiores a 10 mg de haloperidol intramuscular para la agitación prehospitalaria grave. El tiempo hasta la sedación adecuada fue la medida de resultado principal. En el estudio participaron 146 personas; 64 recibieron ketamina y 82 haloperidol. Descubrieron que la ketamina

funcionaba mucho más rápido que el haloperidol (5 minutos frente a 17 minutos), pero que el riesgo de complicaciones era mucho mayor. Se produjeron complicaciones en el 49% de los pacientes que recibieron ketamina, frente al 5%.

"El riesgo de acontecimientos adversos se multiplicó por 10", dijo Carome. "Y el 39% de los pacientes a los que se les administró ketamina tuvieron problemas respiratorios que requirieron intubación, en comparación con el 4% que recibió haloperidol".

En 2017 se puso en marcha un segundo estudio en el que se comparó la ketamina con el midazolam en pacientes agitados. Durante el primer período de 6 meses del estudio, los individuos recibirían un protocolo basado en ketamina para la agitación prehospitalaria, y durante los segundos 6 meses, eso cambiaría a midazolam. Sin embargo, el estudio se detuvo en junio de 2018, cuando el periódico local, el Star Tribune, informó de que la policía de la ciudad había animado al personal médico a sedar a los pacientes agitados. Esto incluía a individuos que ya habían sido retenidos físicamente.

El informe afirmaba que "en muchos casos, el individuo detenido o arrestado no solo estaba esposado, sino que estaba atado en una camilla en una ambulancia antes de recibir ketamina", y que planteaba una "cuestión preocupante" entorno a las razones para administrar el fármaco a estas personas antes de ser transportadas al hospital, "dados los efectos inmediatos sobre la respiración y la función cardíaca que induce el fármaco".

Junto con la suspensión del ensayo, el HCMC pidió una revisión de los casos en los que estaban implicados sus paramédicos; se inició una investigación independiente dirigida por el ex fiscal general adjunto, Ally Yates, para evaluar si la policía de Minneapolis se había pasado de la raya e instó a los paramédicos a utilizar la ketamina.

"La decisión de utilizar ketamina se basó en los plazos del estudio y no en el juicio clínico", dijo Carome.

La FDA acusó recibo de la denuncia e inspeccionó los registros del CEI y los datos del ensayo clínico. Los informes preliminares recibidos por Public Citizen confirmaron sus acusaciones. "No había protecciones adecuadas para los sujetos vulnerables", dijo Public Citizen. "En 2019 la FDA hizo más investigaciones y esos informes tenían conclusiones similares".

Cartas de la FDA. La FDA había enviado cartas de advertencia a Cole y Klein, citándolos por ignorar las leyes federales de seguridad en la investigación experimental. Al parecer, ambos investigadores ignoraron las normas de la FDA y sometieron a los pacientes a un "riesgo significativamente mayor".

En una carta dirigida a Cole, la FDA señaló que nunca presentó una solicitud para hacer los ensayos a la FDA, como exige la ley, y que tampoco redactó los protocolos adecuados para garantizar que los niños y las mujeres embarazadas no participaran en la investigación. Tampoco se excluyó a los individuos bajo la influencia de intoxicantes, en quienes el uso de ketamina estaría contraindicado.

Cole llevó a cabo ambos estudios en el entorno prehospitalario y no puso en marcha ninguna medida específica para proteger a los participantes en el estudio, según la FDA.

Referencia

1. Nelson R. FDA Denies Petition to Disqualify Researchers Over Controversial Ketamine Studies. Medscape, 3 de junio de 2022 https://www.medscape.com/viewarticle/975036#vp_3

Evaluación beneficio-riesgo de los nuevos medicamentos y productos biológicos

(Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products)

FDA, septiembre 2021

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-assessment-new-drug-and-biological-products>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: guía de la FDA, evaluación riesgo-beneficio, ensayos clínicos, obligación patrocinadores, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act o FD&C Act, NDA, BLA, Biological Licence Application, Public Health Service Act o PHS Act, CDER, CBER, REMS, ICH

Introducción

El objetivo de esta guía es aclarar a los patrocinadores de medicamentos y a otras partes interesadas cómo la FDA incorpora las consideraciones sobre los beneficios, los riesgos y las opciones de gestión de riesgos de un medicamento en ciertas decisiones regulatorias, previas y posteriores a la comercialización.

Esto afecta a las solicitudes de comercialización de nuevos medicamentos (New Drug Application NDA) presentadas en virtud de la sección 505(c) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act o FD&C Act*), así como a las solicitudes de licencia de biológicos (*BLA Biological Licence Application*) presentadas en virtud de la sección 351(a) de la Ley de Servicios de Salud Pública (*Public Health Service Act o PHS Act*).

Esta guía empieza discutiendo los aspectos más importantes que el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) tienen en cuenta en las evaluaciones beneficio-riesgo, incluyendo cómo se pueden utilizar los datos de la experiencia de los pacientes en la evaluación beneficio-riesgo.

A continuación, se describe cómo los patrocinadores pueden influir en la evaluación beneficio-riesgo de la FDA a través del diseño y la realización de un programa de desarrollo, así como en la forma de presentar la información sobre el beneficio y el riesgo en la solicitud de comercialización. También discute las oportunidades de interacción entre la FDA y los patrocinadores para discutir las consideraciones beneficio-riesgo en relación con el desarrollo de una NDA o BLA.

Esta guía concluye con consideraciones adicionales sobre las evaluaciones beneficio-riesgo que informan la toma de decisiones regulatorias en el entorno post-comercialización. (Nota: estas interacciones entre la industria y la FDA suelen darse al final de los ensayos clínicos de fase 2).

Esta guía se refiere a las evaluaciones beneficio-riesgo que se realizan para apoyar ciertas decisiones regulatorias sobre los NDAs o BLAs, desde la aprobación previa a la comercialización hasta el entorno post-comercialización. Esto incluye las decisiones relativas a cualquier requisito reglamentario para la aprobación, como la inclusión de una advertencia de caja en el

etiquetado /ficha técnica cuando se apruebe el producto, los requisitos y compromisos de completar estudios posteriores a la comercialización y las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS). Estas decisiones regulatorias se establecen de acuerdo con las autoridades y los criterios legales y regulatorios específicos que sean aplicables. Esta guía toca algunos de estos principios, pero no intenta enumerarlos o abordarlos todos.

Esta guía no aborda directamente otras decisiones regulatorias que se pueden dar a lo largo del ciclo del desarrollo de un fármaco, como las decisiones relativas a los primeros ensayos en humanos de un nuevo fármaco en investigación (IND) o las solicitudes de acceso ampliado, que también pueden requerir que la FDA considere la información sobre los beneficios y riesgos de un fármaco en investigación o comercializado para el uso propuesto. Sin embargo, los conceptos discutidos en esta guía pueden ser relevantes para otros tipos de decisiones.

La Agencia desarrolló esta guía adhiriéndose a los objetivos de la sexta autorización de la Ley de Tarifas para Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (PDUFA VI), Título I de la Ley de Reautorización de la FDA de 2017, y los requisitos de la sección 3002(c)(8) de la Ley de Curas del Siglo XXI para emitir guías relacionadas con el uso de datos relevantes de la experiencia de los pacientes e información relacionada para informar la toma de decisiones regulatorias. Esta guía se basa en, y es consistente con, la orientación del Consejo Internacional de Armonización (ICH) para la industria M4E(R2): El documento técnico común (CTD)-Eficacia (ICH M4E(R2)) (julio de 2017).

En general, las guías de la FDA no son obligatorias desde el punto de vista legal. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y se deben considerar como recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o legales específicos. El uso de la palabra "debería" en las guías de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

Nota de Salud y Fármacos. La Guía sugiere presentar la información riesgo-beneficio en el cuadro que aparece abajo:

Clinical Leader añade la siguiente información [1]. Para determinar el balance beneficio-riesgo se suele hacer una evaluación cualitativa, que sopesa los datos y la información sobre los beneficios y los riesgos del medicamento, y considera las incertidumbres dentro de un contexto terapéutico y normativo específico. Hacer análisis riesgo-beneficio durante las primeras etapas de desarrollo puede aportar beneficios.

Figure 1. FDA's Benefit-Risk Framework for New Drug Review

Dimension	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Analysis of Condition		
Current Treatment Options		
Benefit		
Risk and Risk Management		
Conclusions Regarding Benefit-Risk		

La planificación del análisis beneficio-riesgo incluye la identificación de los pacientes, la recogida de datos, la selección de los criterios primarios de valoración de su eficacia, el uso de controles activos para establecer el perfil beneficio-riesgo, la demostración del beneficio en una subpoblación específica, el tamaño de la muestra y la duración requerida del ensayo clínico, la evaluación de un posible acontecimiento o acontecimientos adversos y las actividades de mitigación del riesgo para prevenir

o vigilar los acontecimientos adversos graves previstos. Este plan debe abarcar todo el ciclo de desarrollo del medicamento.

La evaluación beneficio-riesgo de la FDA para la aprobación de nuevos medicamentos incorpora amplias consideraciones de salud pública para la población de pacientes a la que se dirige y otras, como los riesgos relacionados con el mal uso, la exposición accidental o la transmisión de enfermedades. Comprende una evaluación multidisciplinar de la ciencia y la medicina, específica para cada caso, que tiene en cuenta el contexto terapéutico en el que se utilizará el fármaco frente a los tratamientos disponibles, las pruebas presentadas en la solicitud previa a la comercialización y/o generadas durante la vigilancia posterior a la comercialización, las incertidumbres sobre los beneficios y los riesgos del fármaco y las opciones normativas de la FDA para gestionar los riesgos y reducir las incertidumbres.

Referencia

1. Durivage M. Clinical Trials: FDA Proposes Benefit-Risk Assessment for New Drug And Biological Products. Quality Systems Compliance LLC Clinical Leader, 11 de febrero de 2022 <https://www.clinicalleader.com/doc/clinical-trials-fda-proposes-benefit-risk-assessment-for-new-drug-and-biological-products-0001>

Guía de la FDA para medir la experiencia de los pacientes en los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

La FDA ha publicado un borrador de guía para incorporar datos sobre la experiencia de los pacientes en la evaluación de los resultados de los ensayos clínicos.

La guía se titula Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments [1], y es la tercera de una serie de cuatro guías para impulsar el desarrollo de fármacos centrados en el paciente. La primera se aprobó en junio 2020 [2] y la segunda en febrero de 2022 [3].

Según Regulatory News [4], esta tercera guía describe las expectativas de la FDA sobre cómo las partes interesadas, incluyendo los pacientes y quiénes los cuidan, los profesionales de la salud, los investigadores y los patrocinadores, deben recopilar, justificar, desarrollar y modelar las preferencias de los pacientes en el desarrollo de productos y la toma de decisiones regulatorias. Su objetivo es recopilar datos sobre las preferencias de los pacientes que vayan más allá de los datos de eficacia estándar y que ayuden a los reguladores a entender cómo el tratamiento puede beneficiar a los pacientes.

Para ayudar a los patrocinadores en convencer a la FDA de que los indicadores que han escogido para medir la experiencia de los

pacientes son mejores que otros, la FDA ha enumerado ocho componentes, incluyendo una descripción del concepto y la forma de medirlo, la validez y sensibilidad de la medición para captar cambios clínicamente significativos en los pacientes a lo largo del tiempo.

Referencias

1. FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-selecting-developing-or-modifying-fit-purpose-clinical-outcome>
2. FDA, Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders, Junio 2020 <https://www.fda.gov/media/139088/download>
3. FDA, Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. Febrero 2022 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients>
4. Al-Faruque F. PFDD: Draft guidance seeks to demystify clinical outcomes assessments Regulatory News, 30 de junio de 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/6/pfdd-draft-guidance-seeks-to-demystify-clinical-outcomes-assessments>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Estados Unidos. **Salud de alquiler**

Jorge Carrasco

Telemundo, 14 e junio de 2022

<https://www.telemundo.com/noticias/noticias-telemundo/salud/salud-de-alquiler-arriesgar-la-vida-por-dinero-rcna20266>

Inmigrantes latinos en apuros económicos participan una y otra vez en ensayos clínicos para ganar dinero. No siempre les explican los riesgos para su salud y, cuando algo sale mal, buscar justicia puede ser agónico.

María Elisa Rangel murió tras ingerir un fármaco experimental y su familia reclama que los investigadores no le advirtieron de los riesgos más graves. Blue Fronteraz perdió el cabello luego de inscribirse en tres ensayos clínicos consecutivos para multiplicar sus ingresos. Y Roberto Lamelo sospecha que las diarreas que sufre pueden ser consecuencia de haber participado en ensayos médicos por años para ganarse la vida.

Salud de Alquiler, una investigación de cinco meses realizada por Noticias Telemundo, encontró que las clínicas que conducen ensayos en humanos saludables, conocidos como experimentos de Fase 1, emplean una y otra vez a los mismos inmigrantes. Necesitados de dinero, muchos ignoran las reglas, que establecen al menos 30 días de desintoxicación entre un ensayo y otro, y se someten a experimentos múltiples y en serie, saltando de clínica en clínica sin ser detectados.

Estos engaños no solo arriesgan la salud individual sino la pública porque, según expertos, afectan los datos que recibe la FDA para aprobar o no un tratamiento nuevo.

Más de 14.000 clínicas privadas y académicas en Estados Unidos estaban reclutando voluntarios para ensayos de Fase 1 hasta marzo de 2022, según la Biblioteca Nacional de Medicina, pero expertos estiman que unas 60 son las más activas en el país. Inmigrantes entrevistados para esta investigación confirmaron que suelen regresar con regularidad a una decena de estas clínicas, en diferentes ciudades de Florida, Texas, Kansas, Arizona, Wisconsin y Missouri, donde la población hispana ya está establecida o va en aumento.

Para participar en estos ensayos no es obligatorio demostrar estatus legal, por lo que muchos voluntarios son indocumentados y no tienen un seguro médico que los respalde en caso de lesiones o fatalidades.

Antes de comenzar un ensayo, los voluntarios deben firmar el consentimiento informado, un documento que detalla los riesgos de ingerir el medicamento bajo investigación, y se comprometen a informar sobre cualquier efecto secundario. Algunos aseguran que a veces ocultan estas reacciones por temor a ser retirados de las pruebas y no recibir el pago completo.

Es común que las clínicas privadas recluten voluntarios usando métodos “poco éticos” como publicitar la compensación por encima de los riesgos, según el Dr. Olveen Carrasquillo, jefe de Medicina General en la Universidad de Miami. “Las clínicas quieren a los participantes y los participantes quieren el dinero. Entonces, eso crea un sistema propicio para el abuso”.

“Tradicionalmente hemos pasado dificultades para que las minorías participen”, explica Carrasquillo, refiriéndose a los desafíos para reclutar personas de la comunidad latina y negra en todas las fases de investigación médica. “Si la razón por la que [las clínicas privadas] están recibiendo más latinos en los ensayos de Fase 1 es por el dinero, esa no es la forma correcta de hacer investigaciones”.

Quienes dicen ganarse la vida participando en ensayos clínicos lo hacen en esta fase de investigación, donde se busca saber cuán tóxicas son las nuevas medicinas, por lo que están más dispuestos a ingerir fármacos que los enferman que a probar medicamentos con potencial para curarlos. En los estados con más latinos —Florida, California, Texas— es donde más estudios de este tipo se realizan.

No existe un mecanismo nacional que obligue a las clínicas a detectar quién tomó qué, cuándo y dónde, o que descubra si los participantes violan las reglas.

Parte 1 de la serie “Salud de Alquiler”: Arriesgar la vida por dinero:

La tumba es tan austera que no lleva ni el nombre de su ocupante. Sobre la tierra, un ramo de flores artificiales es el único indicio de que hay alguien enterrado debajo.

La familia no ha podido costear una lápida en el Cementerio Greenwood Memory Lawn, en Phoenix, Arizona.

De rodillas sobre el suelo, Cristobal Legarda y tres de sus cuatro hijos lloran encima de un álbum de fotos. En 2015 enterraron aquí a María Elisa Rangel, esposa y madre de 38 años. Una mujer saludable que, aseguran, murió sin saber qué la estaba matando.

“Nunca pensamos, ni ella ni yo, que su vida estaba en peligro. Tampoco supe lo que tenía hasta después que falleció”, dice Cristobal, de 37 años. “He vivido mucha depresión, muchas batallas. Sé que tengo que seguir adelante por mis hijos, pero no sé cómo”.

La autopsia mencionó que Rangel había sufrido un “historial de reacción severa a un medicamento experimental que provocó erupción, eosinofilia y otros síntomas sistémicos (síndrome DRESS)”. El síndrome DRESS puede afectar órganos vitales y tiene una tasa de mortalidad de hasta el 10%, según estudios.

Rangel, una inmigrante mexicana indocumentada y sin seguro médico, fue reclutada en 2015 como voluntaria saludable para participar en un ensayo clínico en el centro de investigación Celerion —en el este de Phoenix— una de las miles de clínicas privadas que las farmacéuticas contratan en Estados Unidos para probar sus medicamentos experimentales, muchos de ellos por primera vez en humanos.

El ensayo buscaba averiguar los efectos adversos de una píldora experimental contra la epilepsia, de la farmacéutica SK Life Science, Inc. Rangel firmó un consentimiento informado de 14 páginas, que fue obtenido y examinado detenidamente por Noticias Telemundo. Ahí se le explicaba que sería compensada con 8.300 dólares por ingerir el fármaco, pasar un mes internada bajo observación y permitir que le tomaran más de 30 muestras de sangre.

Pero dos expertos libres de conflictos de interés que leyeron el documento a petición nuestra sostuvieron que la farmacéutica y la clínica “no fueron explícitas” con los participantes sobre el riesgo de contraer el síndrome DRESS.

En el apartado donde se mencionaban los riesgos del ensayo clínico, casi al final, el consentimiento explicaba que el fármaco bajo investigación podía causar “reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos, con o sin afectación multiorgánica (reacciones alérgicas que pueden ser leves o graves)”.

Riesgos del fármaco del estudio - YKP3089

Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con YKP3089 en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia incluyen:

- Somnolencia
- Sedación (sentirse relajado)
- Mareos (sentirse mareado)

Estos efectos secundarios generalmente fueron leves; una vez que se interrumpió la administración del fármaco del estudio, los efectos secundarios desaparecieron.

También se observaron los siguientes efectos secundarios:

- Picazón y erupciones cutáneas – notifique al médico del estudio inmediatamente si observa cualquier erupción cutánea.
- Dolor de cabeza
- Disminución de la presión arterial al ponerse de pie
- Estreñimiento
- Síntomas de resfrío
- Fiebre
- Aumento o disminución de las irregularidades en la frecuencia cardíaca
- Depresión
- Falta de aire
- Náuseas
- Pérdida del apetito
- Palpitaciones (pulsaciones aceleradas del corazón)
- Reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos con o sin participación multiorgánica (reacciones alérgicas que pueden ser leves o graves)
- Sensación de falta de equilibrio
- Nistagmo (movimiento involuntario de los ojos)

Dr. Dennis Swearingen, C.P.I. Versión aprobada por Chesapeake IR.
14 de abril de 2015

Iniciales del sujeto: MCR

El consentimiento informado que firmó María Elisa Rangel no hablaba explícitamente del síndrome DRESS.

El Dr. David Ross, un especialista en enfermedades infecciosas y experto en regulación farmacéutica que trabajó durante una década con la FDA, opinó que el lenguaje utilizado en ese consentimiento “se supone que quiso decir DRESS, pero no lo hicieron lucir necesariamente grave”. El síndrome, dijo en un correo electrónico, no debería haber sido “enterrado en medio de una lista de riesgos, algunos de los cuales no suenan tan graves, como la pérdida de apetito”.

“Un comité de ética, de investigación, si hubiera revisado ese documento de manera seria y profesional, tenía que haberle indicado a los investigadores o al patrocinador que tenían que poner esto de una manera totalmente visible”, opinó el bioeticista Sergio Litewka, director de programas internacionales del Instituto de Ética y Políticas de Salud de la Universidad de Miami.

Después de ingerir las píldoras por un mes, Rangel se presentó en las instalaciones de Celerion con una erupción roja en la cara y el

cuello, síntomas que coinciden con los del síndrome DRESS. Los investigadores le suspendieron el medicamento de inmediato, pero su salud empeoró, de acuerdo con documentos internos de la clínica presentados en corte.

Cronología: cómo murió María Elisa Rangel

21 de abril de 2015. María Elisa Rangel firma el consentimiento informado en Celerion.

13 de mayo de 2015. Comienza a recibir el medicamento experimental.

13 de junio de 2015. Tras 32 días de tratamiento, presenta una erupción en la cara y el cuello. Le suspenden la medicación y la retiran del estudio antes de lo previsto.

14 de junio de 2015. Los investigadores admiten que la retiran debido a una “posible hipersensibilidad” al medicamento.

20 de junio de 2015. Rangel es enviada a Emergencias en el Hospital Tempe St. Luke's. Recibe factura de \$8,359.72.

23 de junio de 2015. Rangel visita un dermatólogo para someterse a una biopsia.

25 de junio de 2015. El dermatólogo confirma a Celerion que la biopsia es positiva al síndrome DRESS.

25, 26 y 27 de junio de 2015. Rangel permanece ingresada en el hospital Mayo Clinic para exámenes, mientras los síntomas de DRESS progresan. (Recibe factura de \$12,085.24).

14 de junio - 3 de agosto de 2015. Rangel visita más de 10 veces la clínica para extracciones de sangre y exámenes físicos, en parte destinados a recoger datos del estudio. Se queja de hinchazón en la cara, pérdida del cabello, moretones, dolor en el pecho, dificultad para respirar, palpitaciones y depresión.

6 de agosto de 2015. Un día antes de morir, Rangel llama a Celerion para reportar dolor en el pecho. Teme que sea cardíaco. Celerion le asegura que el dolor es muscular, pero le recomienda ir a Emergencias o relajarse con música y un baño tibio.

7 de agosto de 2015. Su esposo la encuentra inconsciente en la casa. Es trasladada en ambulancia a Emergencias del hospital Banner Estrella. Fallece a los 84 días de tomar el medicamento por primera vez. (La familia recibe dos facturas de \$1,203.11 y \$5,094.40).

12 de agosto de 2015. Se realiza la autopsia. El médico forense concluye que Elisa murió tras una “reacción adversa a un medicamento experimental”.

19 de agosto de 2015. Rangel es sepultada.

El 7 de agosto de 2015, su esposo la encontró inconsciente en un sofá de la casa y trató de resucitarla sin éxito mientras el hijo de cuatro años de la pareja, Alexander Mael, contemplaba la escena. Ese mismo día murió en un hospital cercano a causa

de “la reacción adversa a un medicamento experimental”, según la autopsia.

Antes del ensayo clínico en que participó Rangel, otros dos voluntarios habían contraído DRESS en estudios anteriores para el mismo medicamento, según un reporte de la FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212839Orig1s000MedR.pdf). Uno de ellos se recuperó y el otro no pudo ser contactado para un seguimiento del caso, por lo que no está claro cuál fue el resultado del síndrome, de acuerdo con la agencia.

En 2016, Cristobal Legarda demandó a la farmacéutica SK Life Science Inc., a la clínica Celerion y a los investigadores principales del estudio.

La demanda alegaba que a Rangel le ocultaron los riesgos más peligrosos del ensayo, que murió por negligencia médica y que los acusados violaron su palabra de pagar por los gastos médicos derivados del experimento, que superaron los 20.000 dólares y pusieron a la familia bajo un tormento financiero. El abogado de la familia Legarda-Rangel, Daniel Treon, dijo a Noticias Telemundo que la farmacéutica está parcialmente “construyendo su riqueza financiera a costa de la muerte injusta de [María] Elisa”.

El 1 de marzo de 2022, Treon confirmó que Celerion y SK Life Science, Inc. habían llegado a un acuerdo extrajudicial con Cristobal Legarda, bajo términos de confidencialidad. Esto ocurrió pocas semanas antes de ir a juicio.

Celerion dijo en un comunicado por correo electrónico que el caso había sido “resuelto por mutuo acuerdo de las partes” y que su misión es “ayudar a nuestros clientes a llevar sus medicamentos al mercado de manera rápida y segura para que tengan un efecto en las vidas de nuestras familias, amigos y personas necesitadas en todo el mundo”.

Citando el acuerdo con la familia Legarda-Rangel, SK Life Science Inc. declinó responder preguntas sobre el caso, pero un portavoz de la compañía explicó en un correo electrónico que la “máxima prioridad” de la farmacéutica es “la seguridad de los pacientes y participantes en nuestros ensayos clínicos”.

Antes de alcanzar el acuerdo, Celerion, SK Life Science Inc. y los investigadores del estudio rechazaron múltiples solicitudes de entrevista durante la investigación de Noticias Telemundo, alegando que el litigio, que duró seis años, les impedía comentar sobre el caso.

“Menos propensos a quejarse” En Estados Unidos no es necesario demostrar estatus legal para participar en ensayos clínicos. Entre 2015 y 2019, más de 15.000 hispanos (<https://www.fda.gov/media/143592/download>) —se desconoce cuántos de ellos indocumentados— ayudaron a desarrollar más de 200 nuevos fármacos. Cuando ocurren fatalidades en estos experimentos, ellos y sus familias enfrentan una pelea dura en la búsqueda de justicia.

“Ellos son menos propensos a quejarse de un estudio porque [las clínicas] podrían presentar problemas con su estatus migratorio”,

dice el abogado Daniel Treon, quien inicialmente trabajó en el caso de la familia Legarda-Rangel con Alan Milstein, otro abogado que ha defendido al menos 50 clientes con afectaciones de salud tras participar en ensayos.

Cuando las farmacéuticas admiten responsabilidad por lesiones o muertes lo hacen a puerta cerrada y ofrecen dinero a los demandantes para evitar una crisis de relaciones públicas, dice Milstein.

“Las corporaciones que realizan estos estudios clínicos no quieren gente hurgando en sus documentos porque, con frecuencia, estos reflejan que no han conducido los estudios de acuerdo a las regulaciones que rigen la investigación con humanos”, cuenta basado en su experiencia.

Noticias Telemundo no encontró ningún hallazgo de violaciones regulatorias en los documentos que revisó de la FDA y las compañías.

Cristobal Legarda dice que pasaron meses antes de saber qué había pasado con su esposa y qué era el síndrome DRESS, pues asegura que la clínica le negó el acceso a sus registros médicos. “Celerion tampoco se ha acercado a mí jamás para darme ni las condolencias”, dijo antes de aceptar sellar la disputa.

El día antes de morir, María Elisa Rangel llamó a Celerion para reportar dolor en el pecho, un síntoma grave en los enfermos de DRESS. Celerion le recomendó ir a Emergencias, pero el esposo de Rangel dice que no lo hizo por falta de claridad sobre quién pagaría la factura. La clínica también le dijo que su dolor no era cardíaco, sino muscular, y le recomendó tomar un baño tibio y escuchar música relajante, según documentos judiciales.

Dos especialistas en DRESS aseguran que un paciente que sufre del síndrome y reporta dolores en el pecho debe ser hospitalizado. Rangel visitó la clínica múltiples veces tras ser diagnosticada y regresó a casa a pesar de sus síntomas.

“Los pacientes de DRESS se hospitalizan porque es necesario ver normalizadas todas las anomalías de los exámenes de laboratorio antes de dejarlos ir a casa”, asegura la doctora Chris Adigun, una dermatóloga certificada en Chapel Hill, Carolina del Norte. “Si [el paciente] fue enviado a casa, se está considerando que el síndrome DRESS fue resuelto”.

Celerion no mencionó la muerte al solicitar sello de calidad

Celerion no mencionó la muerte de María Elisa Rangel antes de solicitar y recibir en 2015 y 2020 un sello de calidad de la Asociación para la Acreditación de Programas de Protección de la Investigación Humana (AAHRPP), una entidad sin fines de lucro cuyas acreditaciones ayudan a las clínicas a tener un perfil más atractivo a la hora de conseguir contratos con las farmacéuticas (<https://www.aahrpp.org/learn/preparation-resources/fees>).

La clínica sostiene que no se le pidió revelar información sobre Rangel o el pleito legal por su muerte, según documentos judiciales. Y Elyse Summers, presidenta de AAHRPP, dice que las entidades que buscan acreditación no siempre tienen que reportar dicha información.

“La triste realidad de la investigación es que, desafortunadamente, la gente muere por muchas razones. Todas [las muertes] son trágicas, algunas pueden ser inevitables”, dijo Summers. “Bajo nuestros estándares y las regulaciones de la FDA, la muerte de alguien no necesariamente requiere que nos sea informada, por trágica que sea”.

Sin embargo, el formulario para obtener el sello de calidad sí pregunta a las entidades si han registrado recientemente “eventos desgraciados” o “demandas relacionadas con la protección de la investigación en humanos”.

Noticias Telemundo preguntó a la presidenta de AAHRPP si una muerte no califica como un “evento desgraciado”. Summers respondió que “no necesariamente” y no aclaró en qué circunstancias el fallecimiento de un participante en ensayos clínicos debe ser notificado.

La presidenta de AAHRPP dijo a Noticias Telemundo que sabía de la muerte de Rangel, pero declinó decir desde cuándo.

Jeffrey Wendel, el presidente de la junta ética que supervisó el ensayo tras el que murió Rangel en 2015, también era en ese momento el presidente de la junta de AAHRPP. Summers niega que Wendel haya tenido algún papel en la reacreditación de la clínica Celerion.

Elyse Summers no recuerda ninguna ocasión en que AAHRPP, en sus dos décadas de existencia, haya revocado acreditaciones a ninguna de sus más de 600 entidades acreditadas, a pesar de casos como el del Hennepin County Medical Center, en Minneapolis, que condujo ensayos sin permiso de la FDA, reclutó a participantes vulnerables y dejó a algunos de ellos intubados en 2018, según reportes de prensa (<https://www.forbes.com/sites/judystone/2018/07/26/hennepin-ketamine-study-raises-questions-about-ethics-and-consent/?sh=5ca5aa285be7>).

En ese momento, Hennepin dijo que los ensayos fueron considerados “observacionales” y que una junta ética [comité de ética en investigación CEI] que supervisó la seguridad de los participantes los consideró de “bajo riesgo”.

Los sellos de calidad de AAHRPP cuestan hasta 90.800 dólares. “Esas acreditaciones son un negocio multimillonario”, dice el bioético Sergio Litewka. “Hay muchas clínicas y juntas éticas que se matan por tenerlas, no solo en Estados Unidos”.

La protección, en manos de empresas privadas Por más de cuatro décadas, la FDA ha confiado el cuidado de quienes participan en ensayos clínicos a las Juntas de Revisión Institucional (IRB, en español CEI). Aproximadamente [el 70%](#) de estas son privadas y reciben pagos de las farmacéuticas para examinar la ética de sus propios ensayos. Si una IRB concluye que un ensayo tiene problemas de ética, la farmacéutica puede contratar otra.

Tres senadores demócratas pidieron en 2020 a la Oficina de Responsabilidad del Gobierno (GAO) investigar a las dos juntas privadas más grandes que operan en Estados Unidos, WCG Clinical y Advarra, que han supervisado una parte sustancial de los ensayos para los tratamientos contra el COVID-19.

“Este modelo privado con fines de lucro crea un conflicto de intereses inherente para las IRB, lo que puede incentivarlas a aprobar tantos estudios como sea posible, lo más rápido posible”, escribieron en un comunicado conjunto los senadores Elizabeth Warren, Sherrod Brown y Bernie Sanders (<https://www.warren.senate.gov/oversight/letters/senators-warren-brown-and-sanders-call-for-the-government-watchdog-to-investigate-for-profit-institutional-review-boards-irbs>).

Cuando se anunció la investigación, cuyos resultados aún no han sido publicados, ambas juntas de ética enviaron cartas a los senadores negando conflictos de interés.

La junta que aprobó el lenguaje en el consentimiento informado de María Elisa Rangel, la esposa de Legarda, se llamaba Chesapeake. De los 16 riesgos potenciales mencionados en el documento, los más severos estaban relegados al lugar 13, casi al final de la sección. En 2017, Chesapeake fue fusionada con otra entidad para crear Advarra, que declinó responder preguntas para este reporte citando la privacidad de sus clientes.

La FDA no respondió a una pregunta sobre cuándo la farmacéutica SK Life Science Inc. informó a la agencia del primer caso de DRESS, detectado en 2013. La agencia federal tampoco respondió si sus inspectores han investigado la muerte de la inmigrante.

“Es realmente inquietante”, se queja Elizabeth Woeckner, presidenta de la organización sin ánimos de lucro Ciudadanos para el Cuidado Responsable y la Investigación (CIRCARE), una entidad que busca mejorar las salvaguardias de quienes participan en ensayos clínicos. “Las regulaciones de la FDA requieren que los investigadores clínicos, los patrocinadores y las IRB protejan los derechos y el bienestar de los sujetos. Cuando los tres fallan, esperamos que la FDA esté ahí”.

El fármaco que tomó Rangel fue [aprobado](#) por la agencia en 2019 bajo el nombre comercial Xcopri y actualmente se vende en más de 15 países. Es el primer medicamento surcoreano aprobado por las autoridades regulatorias de Estados Unidos.

Parte 2 de la serie 'Salud de Alquiler': Reclutando a los “desesperados”

Solo en 2020, las principales compañías farmacéuticas del mundo, las Big Pharma, invirtieron unos 200.000 millones de dólares para desarrollar nuevas medicinas para humanos. Uno de los mayores retos de la industria es reclutar voluntarios dispuestos a asumir los riesgos, sobre todo cuando se trata de minorías como los latinos y las personas negras.

Aunque los latinos en el país representan el 18,5% de la población total, hasta 2019 menos del 8% participaba en ensayos clínicos que requieren pacientes con condiciones previas de salud. Sin embargo, estudios sugieren que ellos y otras minorías están sobrerrepresentados en los ensayos de Fase 1, la etapa de investigación donde se suele reclutar participantes saludables que no obtienen beneficios terapéuticos de los tratamientos bajo investigación, sino beneficios puramente económicos.

Queremos medicamentos, vacunas y productos para el hogar que sean seguros para todos”, dice Arthur Caplan, jefe de la División de Ética Médica en la Escuela de Medicina de la Universidad de

Nueva York. “Pero la realidad es que, cuando se hacen experimentos pagados, no hay muchos participantes blancos de clase alta o media; suelen ser quienes necesitan dinero con urgencia”.

A pesar de la constante profesionalización dentro de la comunidad hispana muchos siguen trabajando en empleos mal pagados como la construcción, la agricultura y los servicios, según la Oficina de Estadísticas Laborales. La respuesta de algunos inmigrantes a la falta de oportunidades laborales ha sido rentar su cuerpo a la ciencia tantas veces como les es permitido hasta convertirse en “conejillos de Indias profesionales”, una especie de empleo a destajo que la industria farmacéutica ha fomentado, según académicos.

Sus motivaciones son variadas: desde reunir dinero para pagar trámites migratorios, enviar remesas a América Latina, hasta costear vacaciones en Disneylandia. Quienes participan suelen ganar entre 200 y 250 dólares diarios como promedio, de acuerdo con hallazgos publicados.

Para inscribirse en un ensayo clínico en Estados Unidos no hace falta tener seguro médico y las clínicas tampoco ofrecen uno. Noticias Telemundo comprobó que, en algunas ocasiones, parte de los gastos derivados de la atención médica de emergencia por un ensayo tuvieron que ser cubiertos por programas financiados por los contribuyentes, como Medicaid.

El Medicaid de Arizona, un sistema conocido como AHCCCS que se financia con dinero estatal y federal, pagó 1.180,08 dólares de gastos médicos relacionados con la enfermedad y la muerte de María Elisa Rangel, a quien Celerion envió dos veces a urgencias tras sufrir inflamación en el rostro, alopecia, dolor en el pecho, depresión y ansiedad producto del síndrome DRESS.

Según el consentimiento informado que firmó Rangel, la farmacéutica y/o la clínica cubrirían los “gastos médicos razonables” de cualquier lesión relacionada con el estudio.

Medicaid confirmó a Noticias Telemundo que este dinero no le ha sido reembolsado, pero que “la ley federal autoriza a los programas de Medicaid a cubrir servicios de emergencia proporcionados a personas elegibles” bajo ese programa.

“La participación en un ensayo clínico no impide cubrir los servicios de emergencia cubiertos”, dijo una portavoz de AHCCCS en un correo electrónico.

Aunque los pacientes y los hospitales son responsables de reportar si hay una potencial tercera compañía responsable por gastos médicos, el sistema no es infalible y puede dar lugar a fraudes, dice Tony Rodgers, quien entre 2003 y 2009 dirigió el AHCCCS. A veces tiene que ocurrir un pleito legal o un caso tiene que llegar a la prensa para que Medicaid se entere de que era otro quien debía pagar, de acuerdo con el exfuncionario.

La mayor cantidad de ensayos clínicos en Estados Unidos tiene lugar en California, Texas, Nueva York y Florida, donde hay mayor concentración de latinos. En ciudades como Miami, la demanda de latinos interesados en esta forma de “trabajo” es tan alta que los reclutadores dicen no tener que esforzarse mucho para inscribir participantes.

“A mí me llaman más de 100 personas diariamente”, dice Marylean Camacho, una reclutadora de la clínica CenExel RCA en Hollywood, Florida. “A veces viene un paciente y te trae 20 pacientes”.

Generalmente, las clínicas reclutan voluntarios a través de anuncios publicitarios en las redes sociales, la televisión y la radio. Los doctores, incluidos los de cabecera, también pueden recomendar los ensayos clínicos de fases avanzadas a sus pacientes enfermos y recibir una compensación por hacerlo.

“Cobayas profesionales” La elevada demanda ha dado lugar a denuncias de intentos de soborno. Tres participantes latinos dijeron a Noticias Telemundo que empleados de clínicas les han pedido dinero o regalos para garantizarles un puesto en las pruebas.

Nahara Candelaria, una inmigrante cubana que en 2020 cruzó a Estados Unidos por México con su hija de 8 años y su pareja, entró al primer estudio solo meses después. Sin permiso de trabajo, le ha sido difícil pagar los trámites de residencia de su familia. Por tomar un fármaco contra la psoriasis y estar ingresada 15 días en la clínica CenExel RCA le pagaron 5.400 dólares.

Pero, antes de entrar a ese estudio, en otra clínica de Miami le pidieron 500 dólares para aceptarla y ella se negó, dice. “¿Por qué tengo que pagar por exponer mi vida?”, se queja Candelaria, quien pidió no mencionar el nombre de la clínica que intentó sobornarla por miedo a represalias.

Otros dos hispanos, incluyendo la novia de Candelaria, contaron episodios similares en clínicas del área metropolitana de Miami, donde se realizan muchos ensayos de Fase I, de acuerdo con académicos e investigadores médicos.

Más de 400 estudios han sido suspendidos en Estados Unidos en el último año y medio debido a la pandemia de coronavirus. No está claro si la alta demanda de personas queriendo entrar a estudios está relacionada con este recorte.

Candelaria es una especie de “profesional” en ciernes de los ensayos, que tiene intenciones de seguir ganando dinero con estas pruebas. Sus días en la clínica han sido como unas vacaciones remuneradas, dice sin ocultar su satisfacción. Mientras duerme, le están pagando. Mientras cena, le están pagando. Mientras mira America’s Got Talent, le están pagando.

“No es que yo quiera el dinero fácil, porque los estudios clínicos no son fáciles”, cuenta. “Pero a los inmigrantes nos machacan en los trabajos y los salarios no cubren todas las necesidades. Yo no voy a venir de Cuba a asaltar un banco”.

A pesar de que no se conocen los efectos a largo plazo de la participación constante en estudios con fármacos experimentales, el Gobierno permite que clínicas como Celerion tengan programas VIP enfocados en reclutar una y otra vez a los mismos voluntarios.

“Si aceptamos que las personas asuman otro tipo de trabajos mal pagados, en condiciones en las que los riesgos se minimicen, sean revisados por alguien y monitoreados cuidadosamente, yo

no veo ningún problema con que alguien continúe participando en diferentes estudios a lo largo del tiempo”, dice Christine Grady, jefa del Departamento de Bioética del Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Las farmacéuticas hicieron de los ensayos clínicos un empleo en los años 80, cuando dejaron de experimentar en prisioneros y tuvieron que buscar una nueva población, dice Roberto Abadie, un antropólogo médico que imparte clases en la Universidad de Nebraska en Lincoln. “La industria quiere y necesita gente de la que pueda depender. Que sepa que van a empezar [un estudio] y terminarlo”, argumenta.

Hasta mayo de 2022, en Estados Unidos había más de 29.000 estudios registrados en clinicaltrials.gov, reclutando participantes o listos para hacerlo. La comunidad médica y académica no parece estar de acuerdo en la necesidad de tanta investigación experimental en humanos.

“La realidad es que la mayoría de estos medicamentos brindan beneficios marginales, si brindan alguno, sobre los ya existentes. La FDA no exige que una nueva droga sea mejor que una droga vieja, sino que es mejor que nada”, sostiene Jill Fisher, profesora del Centro de Bioética de la Universidad de Carolina del Norte.

Pero Mark Rogge, un farmacólogo clínico que imparte clases en la Universidad Internacional de Florida, dice que el número masivo de ensayos responde a los constantes hallazgos científicos sobre la complejidad de las enfermedades. Además, “muchos medicamentos se están reemplazando por productos más seguros”.

Parte 3 de la serie 'Salud de Alquiler' El precio del silencio

El dinero es la principal motivación de quienes participan en la Fase 1, pero el pago total no se entrega hasta que terminan el ensayo. Algunas clínicas aguantan una parte de la compensación —a veces hasta 20% del total— para premiar a quienes llegaron hasta el final, según testimonios de múltiples participantes. Este sistema de pago, dicen algunos de ellos, provoca que los más necesitados finalicen los ensayos incluso si se sienten abusados o sufren efectos adversos severos.

Una inmigrante cubana de 37 años residente en Miami, que pidió anonimato por temor a represalias, dice que perdió su empleo de cajera en una tienda cuando tuvo que viajar a La Habana para cuidar a su madre enferma.

“Cuando regresé a Miami luego de un viaje de tres meses a Cuba en 2013 me vi sin trabajo, sin carro, con las deudas de las tarjetas y todo encima de mí”, cuenta.

Entonces aceptó entrar a un estudio de 40 días de internamiento en una clínica del noroeste de Miami. No recuerda mucho del medicamento que tomó, pero sí la dificultad con que las enfermeras le sacaban la sangre.

“Tengo las venas muy malas. Por eso tenían que pincharme incluso en los hombros”, se ríe. “Pensaban que yo no iba a aguantar, pero después de ese estudio no busqué otros trabajos”.

Fue imposible confirmar las experiencias que detalló porque dice no tener documentos ni fotos, pero asegura que entre 2012 y

2018 participó en casi 30 ensayos clínicos, unos tres por año. Se enorgullece de decir que pudo sacar a su madre adelante y ahorrar dinero, aunque reconoce que a veces tuvo que callar, cuando sintió que la estaban coaccionando para que permaneciera en los ensayos.

En 2017, poco después de que esa clínica de Miami fuera adquirida por Quotient Sciences, una empresa británica, la mujer se inscribió en un estudio que, asegura, no trató a los voluntarios con honestidad porque cambió los términos del consentimiento informado a mitad del ensayo.

“El consentimiento decía que íbamos a tomar cierta cantidad de miligramos”, recuerda. Más de una semana después de estar internados, la participante dice que notó que la dosis del medicamento que les estaban pidiendo tomar era superior a la acordada.

“Protestamos y dijimos que no íbamos a tomarla. Pero nos amenazaron con quitarnos el dinero y que no haríamos más estudios en la clínica. Al final nos metieron la dosis de más y todos terminamos vomitando, deshidratados. Nos tuvieron que poner sueros”, cuenta.

A primera hora del día siguiente, el personal de la clínica, incluido su entonces director médico ejecutivo, el Dr. Stuart Harris, apareció con un nuevo consentimiento, les dijo a los voluntarios que había un error con el primero y les pidió firmarlo, dice ella. De acuerdo con la participante, todos decidieron obedecer. Ella asegura que, por quejarse, la sancionaron con un año sin poder hacer estudios en esa clínica.

Noticias Telemundo contactó al Dr. Harris, de 67 años y actualmente retirado, y le preguntó sobre las denuncias de la participante de Miami. “Sí, me suena familiar”, dijo el doctor cuando se le preguntó sobre el testimonio de la mujer, aunque agregó que no está de acuerdo con todos los detalles que ella recuerda y declinó comentar más, citando políticas de confidencialidad.

Cuando ocurren efectos adversos durante un ensayo es “mucho más probable” que los participantes se quejen, explicó. “Si un participante desea abandonar un ensayo clínico en cualquier momento, es libre de hacerlo.

“Hasta donde yo sé, en 2017 no se reportaron sobredosis de medicamentos en investigación en las instalaciones”, agregó el Dr. Harris.

También dijo que la clínica tenía un sistema de código de barras computarizado para evitar errores al administrar dosis a los voluntarios. Cuando se le preguntó cómo el supuesto cambio en el consentimiento informado pudo haber afectado esas dosis, también se negó a responder citando reglas de confidencialidad.

El Dr. Harris dijo que es común cambiar los términos del consentimiento a mitad de un ensayo. Pero Arthur Caplan, el profesor de bioética en la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, argumenta que esto es poco habitual y ético. Suele suceder cuando los investigadores no están obteniendo nada con la dosis presente y desean aumentarla para ver qué efectos adversos provoca. Según Caplan, lo adecuado sería

suspender el ensayo, rediseñarlo, y reclutar nuevos participantes, pero esto costaría tiempo y dinero a las farmacéuticas.

Quotient Sciences, la compañía que adquirió la clínica de Miami declinó una solicitud de entrevista para esta investigación. La empresa tampoco respondió directamente a preguntas sobre las denuncias de la participante y un portavoz dijo en un correo electrónico esencialmente lo mismo que el Dr. Harris: “Todos los participantes de una investigación clínica tienen el derecho de retirarse del ensayo en cualquier momento, por cualquier razón”.

Sin embargo, la mujer, que ganó 6,000 dólares en ese estudio, considera que no es tan sencillo: “Ahí la gente va por el dinero. Y después de que tú te metes un medicamento que te tiene todo desbaratado y te dicen que no te van a pagar, ¿a dónde tú vas? Tú tratas de aguantar lo más que puedas”.

“Dieciocho días con diarreas” Resistir fue también lo que hizo Roberto Lamelo cuando en 2016 entró a un estudio de 20 días de internamiento en la clínica Labcorp (Dallas, Texas) con planes de usar los 6.000 dólares de compensación para comprar un auto nuevo. Pero un día después de tomar la primera píldora pasó algo que no estaba en los planes.

“Estuve aproximadamente 18 días con diarreas de hasta siete veces al día”, dice el migrante de 52 años, un veterano de los ensayos que desde 2013 ha conocido más de una decena de estados viajando por carretera y avión para rentar su salud. “No lo dije porque pensé que me iban a sacar. Si me sacaban, ¿qué me iban a pagar? Ni 1.000 dólares”.

Lamelo, quien reside en Miami Beach, ya había invertido dinero trasladándose hasta Texas y necesitaba al menos recuperarlo. “Es difícil. Uno está en esa disyuntiva, pensando en qué pueda estar sucediéndote. Muchos como yo aguantan lo indecible por miedo a que los saquen”, dice.

Labcorp rechazó una solicitud de entrevista para esta investigación.

En una de tres cartas enviadas a Noticias Telemundo, la compañía confirmó la participación de Lamelo en varios estudios, incluido uno en 2016, pero dijo que un huracán interrumpió ese ensayo antes de lo planificado y que a todos los participantes se les pagó “como si el estudio se hubiera completado”.

Según Labcorp, Lamelo entendía su responsabilidad de reportar efectos adversos y lo hizo en al menos un ensayo clínico con la empresa. La compañía dijo que el participante también dio señales de comprender los riesgos asociados con los ensayos, ya que se negó a participar en al menos dos luego de entender los riesgos.

“En cada ensayo clínico, nuestro personal profesional examina a cada participante y le pide a cada uno que describa cualquier efecto adverso durante su participación”, explicó la compañía en su tercera carta. “La información precisa de los participantes del estudio en cada etapa del proceso es fundamental, porque los datos que recopilamos de los ensayos clínicos conforman el perfil de seguridad de los medicamentos que pueden impactar a millones de personas en todo el mundo”.

Noticias Telemundo entrevistó a una decena de voluntarios latinos que aseguraron haber escondido efectos adversos durante ensayos, lo cual pone en riesgo no solo la salud individual, sino pública, pues expertos advierten que estos engaños pueden alterar los datos que la FDA recibe para decidir si aprueba o no un nuevo medicamento.

“La diarrea, por ejemplo, generalmente significa que el tracto gastrointestinal se mueve muy rápido. Entonces es posible que el medicamento no se esté absorbiendo”, dice el farmacólogo clínico Mark Rogge.

El senador Sherrod Brown, uno de los legisladores que pidió al Gobierno investigar a los comités de ética que supervisan los ensayos, dijo a Noticias Telemundo tras conocer los hallazgos de esta investigación que “por participar en un ensayo nadie debería tener miedo de que se aprovechen de ellos, se les haga daño, o peor”.

Académicos han estudiado qué razas y etnias son más propensas a llegar hasta el final de los estudios y no retirarse antes de tiempo. Entre blancos no hispanos, negros e hispanos, un análisis mostró que son estos últimos quienes más suelen aguantar hasta el final. Mientras los blancos no hispanos de la muestra analizada se retiraron en un 51.4% y los negros en un 26.2%, solo el 21.7% de quienes abandonaron el estudio antes de que terminara se identificaron como latinos.

Lamelo recuerda haber quedado escuálido cuando salió de alta. Pero el cheque, dice, le infundió energía para manejar más de 20 horas de Dallas a Miami “sin sentir el cansancio”. Los ensayos lo habían salvado una vez más. Como en 2013, cuando recién llegado de Cuba estuvo a punto de dormir en la calle, pero lo admitieron en un ensayo y pudo pagar su habitación de unos 500 dólares en una casa móvil.

El Programa de Monitoreo de Bioinvestigaciones (BIMO) de la FDA, que realiza auditorías a las clínicas que experimentan con humanos, no cuenta con suficiente personal para inspeccionar cada centro ni cada ensayo clínico. Cuando los inspectores del Gobierno van, no suelen entrevistar a los participantes para conocer sus quejas, dice Roberto Abadie, el profesor de antropología médica.

“La FDA y la industria son burocráticas y las inspecciones se basan en ver papeles. Entrevistar demoraría el proceso y lo haría más costoso”, critica el experto. “No visitan el lugar donde los participantes se hospedan, tampoco ven las condiciones en que es firmado el consentimiento, ni que dura 10 minutos, ni que los participantes no hacen preguntas y lo tiran a la basura al salir de esa sala”.

Parte 4 de la serie 'Salud de Alquiler' Una peligrosa falta de regulación

Blue Fronteraz, de 36 años, sale del centro comercial La Plaza, en McAllen, Texas. En la mano carga con orgullo sus compras: una bolsa blanca de Michael Kors de 214 dólares para ella y un reloj rosa de la misma marca por el que pagó 193 dólares, para su hija Giselle, de 15 años.

“¿Quién necesita un marido?”, dice con sorna la migrante mexicana en su primer día de libertad en más de un mes.

Visibles en los antebrazos están las puntadas de las agujas. Hace menos de 24 horas salió de una clínica de Austin donde estuvo internada 36 días probando los efectos de un medicamento contra el VIH. Al salir le pagaron 13,000 dólares, la mayor compensación desde que en 2016 se resolvió a dejar su trabajo en los clubes nocturnos para inscribirse en su primer ensayo clínico: una inyección en la pierna que “dolió bien feo”.

Lo primero que hizo al salir fue literalmente saborear su libertad comiéndose media docena de alitas de pollo en Pluckers. Durante los 36 días que estuvo internada, los investigadores decidían por ella cuándo levantarse y qué comer, como es típico de los ensayos. “Cuando me servían la comida, que siempre era la misma y poca, yo estaba metida en Facebook mirando alitas de pollo”, relata.

Los ensayos clínicos han sido una tabla de salvamento para Blue, una cantante de narco-rap que también gana dinero dedicando canciones a los líderes del Cártel del Golfo, en la vecina Reynosa. De su paso por las clínicas de Texas tiene demasiadas historias, como la vez que tomó tres grillos de mascotas para matar el aburrimiento o el olor ácido de los pies de sus compañeros de cuarto.

Otras anécdotas son menos graciosas, como cuando asegura que tomó tres drogas experimentales casi juntas en tres clínicas diferentes con la esperanza de maximizar sus ingresos.

Peinándose delante de un espejo en su departamento vio sus mechones negros escurrirse al suelo como agua. Se pasó los dedos por la cabeza y encontró un terreno desnudo.

“Me quedé en shock”, recuerda. “Ni los poros se me veían. Era como si tuviera cáncer”.

El día anterior había regresado de estar internada en una clínica de Austin. Allí dice que tomó un medicamento experimental. Pero la clínica, asegura, no tenía manera de saber que solo días antes ella había estado en otros dos centros en Dallas y San Antonio, donde también había ingerido fármacos bajo investigación.

“Yo sabía que [la caída del pelo] había sido por las medicinas, pero no cuál. No sabía a qué clínica llamar”, recuerda. “Me asusté mucho y dije: ‘hasta aquí’. Por querer ganar más dinero no estaba pensando en mi salud”. Blue dice que, desde entonces, no ha vuelto a inscribirse en más de un ensayo a la vez.

Como regla general, los participantes deben pasar al menos 30 días de desintoxicación entre un ensayo y el próximo para proteger su salud y la integridad de los datos del estudio. Pero algunos dicen violar ese protocolo o inscribirse en dos o más ensayos a la vez, cuando se pueden hacer de manera remota.

A pesar de más de una década de insistencia de la comunidad académica, el Gobierno no ha construido una base de datos nacional o registro (registry) de uso obligatorio que exija a las clínicas rastrear el historial de cada participante para saber dónde estuvo, qué medicinas ingirió y cuándo. Las clínicas que no usan ningún registro están abocadas a confiar en la honestidad de los participantes, pero Blue dice que es fácil mentirles y que algunos

de sus compañeros en Texas ganan hasta 80,000 dólares al año “saltando de estudio en estudio”.

Este vacío regulatorio ha dado lugar a la comercialización de bases de datos con ánimo de lucro que guardan información de los voluntarios. Esas bases de datos hacen parte del trabajo, pero siguen dejando espacio a violaciones porque solo llevan registro de los voluntarios de las clínicas participantes.

Noticias Telemundo envió preguntas a 50 de las clínicas de Fase 1 más activas de costa a costa para conocer qué mecanismos tienen para esquivar los sujetos “profesionales” que engañan al sistema. La solicitud de prensa fue recibida con un hermetismo generalizado, incluyendo negativas a responder por parte de compañías como AbbVie, una de las farmacéuticas más grandes con sede en Estados Unidos, que tiene una unidad de investigación en Grayslake, Illinois.

Apenas un 50% de las clínicas accedió a responder las preguntas. La mayoría de ellas dijo que usa los registros comerciales solo si el patrocinador del estudio lo exige, o que usa bases de datos propias y más limitadas. Las demás clínicas confían en la palabra de los participantes y los exámenes físicos.

“Hay muchas violaciones que ocurren en estos ensayos, pero no necesariamente hay una motivación para tener más regulaciones”, afirmó la profesora Jill Fisher. “Existe la sensación de que no queremos retrasarlos limitando el reclutamiento, lo que dificultaría la participación y ralentizaría el desarrollo de medicamentos”.

Según el profesor Roberto Abadie, “tener un registry limitaría la competitividad de las farmacéuticas estadounidenses en esta industria que es global”. Países como Francia y Reino Unido, defiende, sí han adoptado un sistema obligatorio para evitar violaciones. “Si Estados Unidos lo adopta, las personas solo podrán hacer un estudio al mes”.

Datos que nadie recoge “Si una empresa no está dispuesta a usar estos servicios [bases de datos] que tienen la habilidad de proteger a los pacientes y la integridad de los ensayos clínicos, esos son los sitios donde no querías participar en un estudio”, advierte Lori Wright, de 57 años, la directora ejecutiva de Evolution Research Group, una corporación que opera 20 clínicas en el país, incluido el centro de investigación Clinical Pharmacology of Miami, la clínica que más ensayos realiza en esa ciudad en Florida.

Kerri Weingard, una enfermera y empresaria de Nueva York que en 2011 cofundó VCT, la base de datos comercial más usada en la industria, dice que a inicios de 2000 tuvo una charla infructuosa con una representante de la FDA, a quien trató de venderle la propuesta de patentar ese registry. La representante le respondió: “Es una gran idea, pero no está en nuestro radar ahora mismo”.

La FDA escribió a Noticias Telemundo en un correo electrónico que la agencia está “preocupada por las personas que participan en más de un ensayo clínico a la vez”, pero que no tiene “autoridad” para crear una base de datos nacional que erradique el problema.

La agencia y quienes trabajan para la industria farmacéutica mantienen la posición de que, como no existen datos sobre cuán frecuentes son estas violaciones, no hay suficiente evidencia para tomar acción. Pero nadie parece estar recogiendo estos datos.

La ausencia de una base de datos nacional y obligatoria también imposibilita que se pueda documentar el historial de participación de cada persona. Si un participante presenta problemas de salud en el futuro, es casi imposible determinar si está relacionado con las medicinas que ingirió en el pasado.

Roberto Lamelo, el participante de Miami que describió haber sufrido diarreas crónicas, cuenta que la última vez que participó en un estudio fue en 2018, pero que continúa arrastrando ese malestar hasta la actualidad y no está seguro de que los múltiples ensayos que hizo sean la explicación.

“No voy a culpar a nadie”, dice, “porque no lo sé ni tengo manera de averiguarlo”.

Parte 5 de la serie 'Salud de Alquiler' Ensayos clínicos que “dan vida”

No todos los participantes se inscriben en ensayos porque necesitan dinero: algunos lo hacen con la esperanza de recibir beneficios de salud en estudios de fases avanzadas.

A sus 65 años, el puertorriqueño Aniel del Valle, quien mide cinco pies y cinco pulgadas de estatura, pesaba más de 220 libras. Cuando su tratamiento médico dejó de ayudar, se inscribió en un estudio con la expectativa de tener una vejez más sana.

“Antes de entrar al estudio estaba pre-diabético. Caminaba y me cansaba porque estaba muy gordo. Tenía que mandar a hacer mis camisas a medida”, cuenta desde el centro GCM Medical Group, en San Juan, Puerto Rico. La clínica es líder en investigación en la isla y realiza unos 35 ensayos por año, mayormente en Fases II-IV.

Cada semana durante los últimos tres meses, Del Valle ha accedido a inyectarse el estómago con un fármaco experimental para controlar el apetito. Un tratamiento similar en una consulta regular le habría costado demasiado dinero, dice.

Las farmacéuticas tienen un gran interés en patrocinar ensayos en Puerto Rico, debido a que su población eminentemente hispana les facilita cumplir las metas de diversidad recomendadas por la FDA.

En Estados Unidos continental las clínicas enfrentan el imperativo de reclutar más minorías como los latinos, sobre todo en aquellos estados mayoritariamente blancos. Como las medicinas no funcionan igual en todas las razas y etnias, la falta de diversidad en los ensayos resulta en información limitada sobre su seguridad y eficacia.

Las consecuencias para la salud pública de esta falla histórica quedaron claras cuando los ensayos de las vacunas contra el COVID-19 se vieron retrasados alrededor de un mes por problemas de reclutamiento.

“Tuvimos que ponernos al día con los números, porque las minorías estaban siendo difíciles de reclutar”, dice Paul Evans,

director ejecutivo de Velocity Clinical Research, una compañía que maneja 24 clínicas en 10 estados y que han sido parte de la Operación Warp Speed para el desarrollo de las vacunas de Moderna, Pfizer, Johnson & Johnson y AstraZeneca.

Algunas de esas clínicas, cuenta, tuvieron que dejar de reclutar personas blancas en un punto para concentrarse en estrategias como los anuncios en español para apelar a los hispanos, y las visitas a iglesias para atraer a los participantes negros.

Evans planea relocalizar algunas de sus clínicas a zonas menos blancas en aras de facilitar la inscripción de minorías. “Para participar en un ensayo clínico, generalmente tienes que ir a una clínica, pero la mayoría de estos sitios no son de fácil acceso para las minorías”, explica.

En Missouri, donde solo el 4.9% de la población es hispana, Rubén Aizpurúa, un migrante panameño de 62 años, ha sido una gema preciosa para las clínicas locales desde que, a los 28, llegó a Estados Unidos como asilado político y decidió inscribirse en su primer estudio. Por dos días interno en una litera del sótano de la clínica Gateway Medical Research —actualmente cerrada— ganó 500 dólares, el doble de su salario en ese entonces. Al mes siguiente, dice, la misma clínica le pidió regresar.

“Yo hice de esto una carrera”, suelta con orgullo. Alentado por él, su hijo mayor también participó en siete estudios en Missouri para ayudar con los gastos de la universidad.

Con más de 80 ensayos completados y más de 150,000 dólares en ganancias, Aizpurúa dice que le es difícil visitar la farmacia sin ver al menos un medicamento que no haya pasado por su estómago: desde el Pepto Bismol hasta el Cialis, un fármaco para tratar la disfunción eréctil. Se acostumbró tanto a que le paguen por tomar medicamentos que hasta sus propias vitaminas le “duele tomarlas de gratis”.

Ser latino le “abrió muchas puertas” en las clínicas del Medio Oeste, cuenta Aizpurúa, quien actualmente trabaja como taxista y ya no necesita el dinero de los estudios, aunque las clínicas lo siguen intentando reclutar con un bombardeo casi diario de mensajes de texto, correos electrónicos, cartas y llamadas.

Un sistema que necesita cambios. La demanda de participantes hispanos motivó la creación en 2020 del grupo Latinos in Clinical Research, con sede en California, creado por dueños y empleados de clínicas privadas que trabajan bajo la premisa de que habrá más latinos participando en la medida en que haya más trabajadores hispanos en la industria.

“La fuerza laboral necesita tener más diversidad para que más gente de nuestra misma comunidad pueda explicar en español de qué se tratan los estudios y por qué son importantes”, dice Mónica Cuitiva, una de las cofundadoras del grupo, que busca dismantelar los prejuicios de la comunidad hispana sobre la industria farmacéutica.

Para hallar mejores tratamientos a las enfermedades, la investigación clínica es indispensable. Pero también lo es una industria mejor regulada, sobre todo porque los más vulnerables suelen fijarse más en el atractivo del pago que en los riesgos, advierten expertos.

“El proceso del consentimiento informado empieza con la publicidad y el reclutamiento”, dice Elizabeth Woeckner, defensora de los derechos de los participantes en ensayos. “Es muy difícil que alguien tome una decisión informada si este proceso comienza diciendo: ‘Ven y gánate 17,000 dólares’”.

En los centros académicos de investigación, dice el Dr. Olveen Carrasquillo de la Universidad de Miami, quien ha supervisado ensayos clínicos por décadas, “nunca me dejarían hacer eso”.

Y Caplan, el profesor de Bioética, opina que “cualquiera puede firmar cualquier cosa, particularmente si la persona necesita dinero”. Él propone que, en lugar de un mamotreto de decenas de páginas, los investigadores conviertan el consentimiento en un examen. Hasta que el sujeto no responda correctamente, no se le debe dejar comenzar el ensayo clínico.

Los inmigrantes, dice el panameño Aizpurúa, tienen que “luchar diferente” para ganarse la vida porque están en un país que no es el suyo. Los estudios clínicos han estado presentes por tanto tiempo en la vida de voluntarios en serie como él, que se vuelven inexplicablemente entrañables. Dice que echa de menos las clínicas, su tiempo lento, la oportunidad de escribir poemas a su novia.

La última vez que intentó inscribirse en un ensayo fue en 2018. Manejó 500 millas desde Missouri hasta Wisconsin, pero cuando le hicieron los exámenes iniciales tenía la presión descompensada y no lo admitieron. “Me dolió en el alma, porque ahí perdí 19,000 dólares”.

Ser un soldado de la industria farmacéutica no ha tenido para él un saldo negativo: los ensayos lo han ayudado a costear un techo y la escuela de sus hijos. Las únicas consecuencias por las que puede dar cuenta son las marcas de las agujas en sus antebrazos, pero eso es pura estética, dice. Los ensayos también le han dejado una enseñanza sobre sí mismo y muchos en su comunidad. Bajo ciertas circunstancias, todo en la vida —incluso la salud— tiene un precio.

Nota: En el enlace que aparece en el encabezado podrá acceder a videos con los testimonios de los participantes en ensayos clínicos y de sus familias. Los programas de televisión se pueden ver en los videos que se encuentran en los siguientes enlaces:

<https://www.telemundo.com/noticias/edicion-noticias-telemundo/salud/video/estas-dos-mujeres-hispanas-encontraron-en-los-ensayos-clinicos-una-de-sustento-para-sus-tmvo10420925>

<https://www.telemundo.com/noticias/edicion-noticias-telemundo/salud/video/el-dinero-es-la-motivacion-de-muchos-latinos-que-se-inscriben-en-ensayos-clinicos-otros-tmvo10421659>

<https://www.telemundo.com/noticias/noticias-telemundo/salud/video/la-musica-es-su-pasion-pero-esta-cantante-de-texas-gana-mas-dinero-gracias-los-ensayos-tmvo10420104>

<https://www.telemundo.com/noticias/noticias-telemundo/salud/video/participo-por-30-anos-en-ensayos-clinicos-hice-estudios-para-todas-las-pastillas-de-la-tmvo10420106>

Ensayos clínicos, movimientos sociales y bioactivismo: apuntes para otra genealogía del sistema brasileño de ética de la investigación

(Ensaio clínico, movimentos sociais e bioativismos: notas para uma (outra) genealogia do sistema brasileiro de ética em pesquisa)
Castro R

Saúde Soc. São Paulo, 2022; 31(2) e220055pt, 2022

<https://www.scielo.br/j/sausoc/a/pXbQRZ3B7LDrB65y79QKcwP/abstract/?lang=en#>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)*

Tags: movimientos sociales, activismo social; tecnología biomédica; ciencia, tecnología y sociedad, Norplant, ARV

Resumen

Una parte importante de la literatura sobre la génesis de las instituciones brasileñas para la regulación ética de la investigación científica con seres humanos suele referirse a acontecimientos internacionales, como lo ocurrido durante y después de la Segunda Guerra Mundial, como desencadenantes de una conciencia ética global en la que Brasil habría participado. A partir de una revisión bibliográfica y de un enfoque genealógico, investigamos cómo ciertos acontecimientos ocurridos en nuestro país, como las acciones de los movimientos sociales contra los ensayos clínicos con Norplant en la década de 1980 y los antirretrovirales (ARV) en la década de 1990, son fundamentales para la comprensión de los diferentes momentos de la institucionalización de la ética de la investigación en Brasil

y sus respectivas orientaciones políticas. A partir de la reconstrucción de estos episodios, se argumenta que los contenidos particulares de las agendas públicas sobre las prácticas científicas biomédicas se anclaron en contextos específicos de contestación, cuyas demandas políticas se agenciaron en términos notablemente éticos.

En la configuración histórica de la ética de la investigación en Brasil confluyen sujetos, factores y luchas políticas que le dan un carácter dinámico, cuya comprensión exige tener en cuenta la actuación de los movimientos sociales en relación con la regulación de los ensayos clínicos.

Disponible en portugués y en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

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

¿Cómo mejorar la tasa de éxito en los ensayos clínicos?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: ensayos clínicos, eficacia, seguridad, proceso de aprobación de nuevos medicamentos, sistema STAR

El autor del artículo que resumimos a continuación [1] es un científico farmacéutico que trabaja en el desarrollo de fármacos, y que dice sentirse frustrado porque el 90% de los candidatos a fármacos que se testan en humanos fracasan durante los ensayos clínicos o no obtienen la aprobación reglamentaria. Su laboratorio piensa que la clave para revertir esta tendencia podría estar en las primeras etapas del desarrollo de fármacos, desde el momento en que se seleccionan los posibles candidatos.

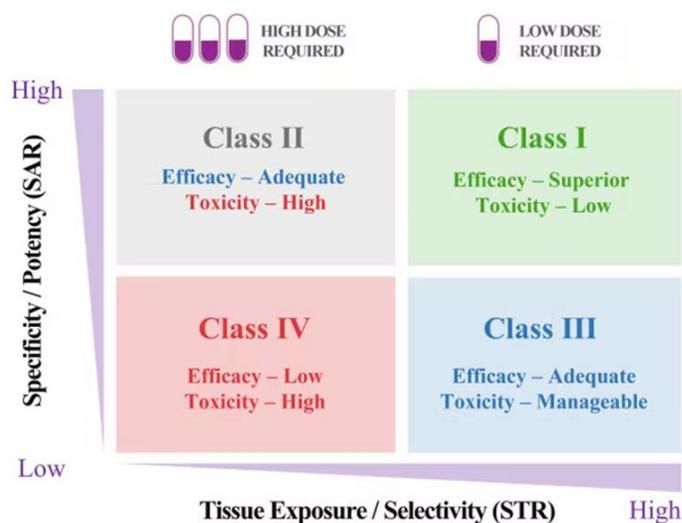
El proceso que se ha seguido hasta ahora es como sigue: primero hay que identificar la diana molecular que causa la enfermedad, por ejemplo, una proteína producida en exceso que, si se bloquea, podría ayudar a detener el crecimiento de las células cancerosas. Luego consultan la biblioteca de compuestos químicos para encontrar posibles candidatos a fármacos que actúen sobre esa diana, y posteriormente lo optimizan en el laboratorio (hay que lograr que el compuesto actúe sobre la diana sin afectar a otras; y tiene que poder ser absorbido y transportado por la sangre para actuar sobre su objetivo en los órganos afectados. Después se hacen las pruebas de eficacia y seguridad en animales y finalmente empiezan los ensayos clínicos en humanos. El autor de este artículo considera que, en general, los científicos invierten mucho esfuerzo tratando de optimizar la potencia y la especificidad de los candidatos a fármacos para que afecten a sus objetivos en concentraciones muy bajas, y considera que esto podría contribuir a las tasas de fracaso.

Un análisis de 2016 determinó que entre el 40% y el 50% de los fracasos se debían a la falta de eficacia clínica de los candidatos a fármacos, alrededor del 30% presentaban alguna toxicidad o efectos secundarios inmanejables, y entre el 10% y el 15% tenían problemas de absorción y excreción de un fármaco. El resto (10%) se atribuyeron a la falta de interés comercial y a una mala planificación estratégica.

En las últimas décadas, los científicos han desarrollado y aplicado con éxito muchas herramientas y estrategias para mejorar cada etapa del proceso de desarrollo de fármacos. Entre ellas se encuentran el uso de robots para automatizar millones de pruebas de laboratorio, lo que acelera el proceso de identificación de posibles candidatos; el diseño de fármacos basado en la inteligencia artificial; nuevos enfoques para predecir y probar la toxicidad; y una selección de pacientes más precisa en los ensayos clínicos.

Sin embargo, el autor considera que habría que explorar nuevas estrategias centradas en las primeras fases del desarrollo de un fármaco, cuando los investigadores están seleccionando posibles compuestos. Según él, esto podría hacerse con una nueva tecnología, como la herramienta de edición de genes CRISPR, que puede confirmar de forma más rigurosa la diana molecular correcta que causa la enfermedad y si un fármaco se dirige realmente a ella. Otra alternativa sería utilizar su sistema STAR

que sirve para ayudar a los investigadores a equilibrar mejor los numerosos factores que conforman un fármaco óptimo. El sistema STAR permite optimizar la capacidad de un fármaco para llegar a las partes del cuerpo enfermas a niveles adecuados al mismo nivel que optimiza la precisión con la que pueda afectar su objetivo. Para ello, el sistema agrupa a los fármacos en cuatro clases en función de estos dos aspectos, junto con la dosis recomendada. Las distintas clases requieren diferentes estrategias de optimización antes de que un fármaco pase a ser probado.



Un candidato a fármaco de clase I, tendría una alta potencia/especificidad, así como una alta exposición/selectividad tisular. Esto significa que sólo necesitaría una dosis baja para maximizar su eficacia y seguridad y sería el candidato más deseable para avanzar. Un candidato a fármaco de clase IV, por el contrario, tendría una baja potencia/especificidad, así como una baja exposición/selectividad tisular. Esto significa que probablemente tenga una eficacia inadecuada y una alta toxicidad, por lo que habría que poner fin a las pruebas.

Los candidatos a fármacos de clase II tienen una alta especificidad/potencia y una baja exposición/selectividad tisular, lo que requeriría una dosis alta para lograr una eficacia adecuada, pero podría tener una toxicidad inmanejable. Estos candidatos requerirían una evaluación más cautelosa antes de avanzar.

Por último, los candidatos a fármacos de clase III tienen una especificidad/potencia relativamente baja pero una exposición/selectividad tisular alta, lo que puede requerir una dosis baja o media para lograr una eficacia adecuada con una toxicidad manejable. Estos candidatos pueden tener un alto índice de éxito clínico, pero a menudo se pasan por alto.

Mejorar el proceso de optimización y selección de fármacos puede mejorar significativamente el éxito de un determinado candidato. Aunque la naturaleza del desarrollo de fármacos no permita alcanzar fácilmente una tasa de éxito del 90%, creemos que incluso las mejoras moderadas pueden reducir

significativamente el coste y el tiempo que se tarda en encontrar una cura para muchas enfermedades humanas.

Documento Fuente

1. Duxin Sun. 90% of drugs fail clinical trials. ASBMB Today, 12 de marzo de 2022. <https://www.asbmb.org/asbmb-today/opinions/031222/90-of-drugs-fail-clinical-trials>

La necesidad de ensayos clínicos aleatorios de doble ciego en oncología

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 54

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: EMA, innovación en oncología, desarrollo clínico de medicamentos, Prescrire, criterios de valoración importantes para pacientes, medidas subrogadas, ensayos clínicos de canasta

- En febrero de 2021, *Prescrire* respondió a la consulta pública de la EMA sobre una guía para la evaluación de especialidades farmacéuticas oncológicas.

El objetivo de la guía de la EMA sobre los tratamientos oncológicos es hacer recomendaciones para todas las etapas del desarrollo clínico de estos medicamentos: farmacocinética, biomarcadores, estudios exploratorios, ensayos confirmatorios, ensayos clínicos específicos para situaciones especiales (por ejemplo, ensayos clínicos de canasta donde se utiliza el mismo medicamento en diferentes tipos de cáncer) y seguridad [1].

En su respuesta, *Prescrire* enfatizó la necesidad de incluir en la guía, como principio general, que los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego son un requisito esencial [2]. Además, antes de otorgar permisos de comercialización, la EMA debería exigir dos ensayos clínicos que confirmen los resultados positivos observados en la misma situación clínica [2].

En cuanto a las variables principales de valoración, *Prescrire* resaltó la importancia de tener criterios de valoración sólidos que sean relevantes para el paciente, como supervivencia general o cura. Se deberían evitar los criterios indirectos de valoración, en especial el tiempo de deterioro (que, de manera incorrecta, se suele llamar supervivencia libre de progresión). En la mayoría de los casos, esos criterios de valoración no tienen un vínculo demostrado con beneficios clínicos concretos para el paciente [2].

En cuanto a los ensayos clínicos de canasta, que se han utilizado para evaluar ciertos tratamientos (con objetivos específicos) para diferentes tipos de cáncer, *Prescrire* nuevamente enfatizó que los resultados son muy difíciles de interpretar debido a la inclusión de pacientes muy diferentes entre sí, y con situaciones clínicas y pronósticos muy diversos. Estos ensayos clínicos no se deben convertir en una manera de evadir la necesidad de realizar ensayos clínicos rigurosos [2].

Referencias

1. EMA “Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products” EMA/CHMP/205/95 Rev.6; 13 November 2020: 44 pages.
2. “Prescrire’s response to the Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products” 12 February 2021: 15 pages.

Duración del tratamiento en los ensayos clínicos de oncología: ¿Cambia la duración cuando el mismo fármaco pasa del brazo experimental al brazo de control? (*Duration of treatment in oncology clinical trials: does the duration change when the same drug moves from the experimental arm to the control arm?*)

Haslam A, Olivier T, Thawani R, Prasad V.

ESMO Open. 2022 Jun;7(3):100480. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100480.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: fraude en la investigación, controles inadecuados, favorecer al producto experimental, sesgo en la investigación

Aspectos destacados:

- Se encontraron 23 casos en los que un fármaco aprobado se utilizó posteriormente como comparador frente a un fármaco más nuevo cuyos patrocinadores querían solicitar el permiso de comercialización a la FDA.
- En el 48% de los casos, cuando los medicamentos se utilizaron como comparador, tuvieron una duración de tratamiento más corta que cuando se utilizaron en el brazo de intervención.
- La mediana de la duración del tratamiento para los fármacos en los ensayos previos a su aprobación y luego como comparadores fue de 6 y 5 meses, respectivamente.

Antecedentes. Cuando un nuevo fármaco sale al mercado, el incentivo para la empresa patrocinadora es maximizar la duración del tratamiento para que el paciente obtenga todo el beneficio terapéutico del producto y logre un resultado positivo en el ensayo. Nos propusimos identificar los casos en los que un fármaco oncológico ya aprobado se utilizó como comparador de un fármaco más nuevo que buscaba ser aprobado y comparamos la duración del tratamiento cuando se utilizó en el brazo de intervención con cuando se utilizó como comparador.

Pacientes y métodos. En un análisis transversal, se identificaron los anuncios de aprobación de fármacos para cánceres avanzados, metastásicos o no resecables emitidos entre 2009 y 2020. Se incluyeron los estudios que informaron sobre un fármaco aprobado y los estudios que informaron sobre cuando el mismo fármaco se utilizó como comparador para otros fármacos que buscaban la aprobación de la FDA. Se examinó la mediana de la supervivencia libre de progresión y la duración del tratamiento cuando el fármaco se aprobó inicialmente y cuando

el fármaco se utilizó como comparador de otros fármacos que buscaban su aprobación.

Resultados. De los 23 casos en los que un fármaco aprobado se utilizó posteriormente como comparador frente a un fármaco más nuevo que buscaba la aprobación de la FDA, encontramos 11 casos (47,8%) en los que el fármaco, cuando se utilizó como brazo comparador, tuvo una duración del tratamiento más corta que cuando se utilizó en el brazo de intervención. La mediana de la duración del tratamiento en el estudio que probó inicialmente el fármaco fue de 6,0 meses (rango: 2,2-12,7 meses), mientras

que la mediana de la duración del tratamiento cuando el mismo fármaco se utilizó como comparador fue de 4,9 meses (rango: 1,7-12,0 meses).

Conclusiones. Estos resultados sugieren que existe un sesgo en el tiempo que un paciente recibe una terapia determinada, y este sesgo favorece a la terapia más nueva. Los investigadores clínicos deberían intentar utilizar una metodología que reduzca el sesgo para poder evaluar objetivamente la eficacia relativa de los nuevos fármacos.

Cómo promover una revolución en oncología

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: innovar en oncología, medir lo que importa a los pacientes, diseños inapropiados en la investigación oncológica, permisos de comercialización inmerecidos, tratamientos oncológicos de bajo valor, exageración de beneficios de los medicamentos, tratamientos tóxicos, sesgos de publicación, avanzar la ciencia, beneficiar al paciente oncológico

La revista Nature Medicine ha publicado un artículo muy interesante sobre la crisis de la investigación en oncología y algunas propuestas de solución, lo resumimos a continuación [1]. Como sabemos, el impacto de las terapias oncológicas se ha exagerado y con frecuencia los ensayos clínicos no miden lo que en realidad importa a los pacientes.

La comunidad oncológica tilda de "revolucionarios" los resultados de estudios oncológicos de un solo brazo, los que solo presentan datos observacionales e incluso los procedentes de modelos animales; y muchos de los ensayos clínicos aleatorios también tienen problemas metodológicos (priorizan la significancia estadística por encima de la significancia clínica, utilizan brazos control inapropiados, estudios de no inferioridad, análisis de subgrupos, y criterios de valoración indirectos. Inscribir a los pacientes en estudios de poco valor impide que puedan participar en otros estudios mejor diseñados y más prometedores. Los autores afirman que se requiere un cambio de paradigma en la educación, el diseño de la investigación, y la atención oncológica (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1: Problemas y soluciones a la educación, la investigación, las políticas oncológicas y los servicios de oncología

Educación	
Los oncólogos clínicos no están formados para hacer evaluaciones críticas	Incluir más medicina basada en la evidencia y pensamiento crítico en la formación de oncólogos
Los cursos de formación continuada promueven la exageración de los resultados de los ensayos clínicos	Organizaciones sin ánimo de lucro deberían ser responsables de la formación continuada
Los pacientes aceptan servicios de baja calidad	Lograr que una organización independiente eduque a los pacientes en medicina basada en la evidencia, en las herramientas para medir el valor de las terapias, y en los criterios de valoración
Los medios de comunicación contribuyen a exagerar los resultados	Educar a los periodistas en los principios de la medicina basada en la evidencia y evaluación crítica. Las organizaciones profesionales y los investigadores no deben exagerar los resultados en sus comunicados de prensa
La investigación de mala calidad influye en la práctica	Los editores de las revistas deben asegurar de que las publicaciones no exageran y están libres de sesgo. Se deben minimizar los conflictos de interés, no basta con declararlos. Los CEI y los financiadores no deben facilitar los estudios que aportan poco valor y están mal diseñados
Investigación y política	
Los ensayos clínicos no responden a las necesidades de los pacientes y se diseñan para promover pequeños cambios en criterios de valoración indirectos	Hay que involucrar a los pacientes en los diseños de los ensayos, y se debería educar a algunos pacientes sobre las ventajas y desventajas de algunos diseños. Hay que invertir en grupos de investigación colaborativos para que se adueñen de la agenda de investigación, que no debe estar en manos de la industria

Hay que cambiar la forma en que se financia la investigación

Más fondos para hacer investigación que requiere alta tecnología y tratamientos sofisticados que para estudiar tratamientos más sencillos y baratos

Los estándares para la aprobación de medicamentos se han debilitado

Obligar a completar los estudios de poscomercialización cuando se otorga una aprobación acelerada, involucrar a pacientes en los diseños de los ECA y, al aprobar un medicamento, tener en cuenta su impacto clínico en lugar de la significancia estadística

Las guías clínicas podrían estar sesgadas

Asegurar que los que elaboran las guías clínicas no tienen conflictos de interés con la industria e incluir a pacientes en los comités que las elaboran

Los precios de los oncológicos son insostenibles

Los precios deberían estar basados en su valor (Nota de SyF: SyF considera que los precios deben estar basados en los costos de producción con un margen de ganancia)

Los cabilderos de la industria ejercen presión indebida en las políticas oncológicas

Los legisladores y el público deben pensar en formas de mitigar esa influencia

Prestación de servicios

Los pacientes oncológicos reciben tratamiento hasta que mueren

Promover y educar en los servicios al final de la vida

Los médicos recetan tratamientos de eficacia marginal y poco valor

Educar en la forma de escoger tratamientos sabiamente, así como en evitar sabiamente otros medicamentos

Se prescriben medicamentos que aportan pocos beneficios y acarrear riesgos y altos costos

Compartir con los pacientes los riesgos y beneficios de los tratamientos, así como su costo. Al final de su entrenamiento, los oncólogos deben recibir formación en economía de la salud.

Entre las amenazas a la medicina basada en la evidencia los autores mencionan:

- El abandono de los ECA (por ejemplo, cuando se aprueba la comercialización de medicamentos con estudios de un solo brazo, o utilizando estudios observacionales).
- Uso de brazos control inapropiados (controlar con placebo o con un tratamiento obsoleto cuando hay tratamientos mejores).
- Utilizar como criterios primarios de valoración medidas indirectas (como tasas de respuesta, o supervivencia libre de progresión).
- Criterios de inclusión demasiado estrictos (los participantes no representan a la población objetivo).
- Estudios de no inferioridad mal justificados.
- Estudios con diseño cruzado inapropiado.
- Terapias inapropiadas al concluir el protocolo.
- Censuras a la información (por ejemplo, los pacientes podrían retirarse del estudio por los efectos secundarios o porque no perciben beneficio).
- Análisis de subgrupo que no se habían programado pueden aportar resultados que son falsos positivos.
- Quitarle importancia a la toxicidad (utilizando términos como manejable o tolerable).
- Sesgo en la publicación de resultados (no publicar los ensayos negativos).
- Publicación de artículos escritos por personas con conflictos de interés.

Un reto importante es que casi todos los ECA de oncología están financiados por la industria farmacéutica, que no tiene incentivos para financiar ensayos de terapias o estrategias poco costosas.

Los países de ingresos bajos y medios deben dar prioridad a los ensayos que aborden los cánceres que son relevantes en el contexto local y testar las intervenciones que se podrían implementar de forma viable en un entorno de bajos recursos. Entre los ejemplos de ensayos que podrían resultar en terapias poco costosas los autores mencionan las siguientes: probar el papel de la resección del tumor primario en el cáncer metastásico; probar la no inferioridad de una duración más corta de las terapias adyuvantes; y probar la reutilización de fármacos en los tumores sólidos. Los resultados de estos ensayos podrían cambiar inmediatamente la práctica clínica en todos los sistemas de salud, independientemente de la situación económica.

Los ensayos de nuevos fármacos deberían utilizar los criterios de valoración que importan a los pacientes: la supervivencia global y la calidad de vida. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia sin progresión sólo se deberían utilizar si se ha demostrado que son sustitutos válidos de la supervivencia global y la calidad de vida.

Debería haber más inversión en grupos colaborativos para hacer ECA con fondos públicos que prioricen que los nuevos productos aporten beneficios significativos para los pacientes. Esto garantizará una cartera de investigación que equilibre mejor los ensayos de la industria que implementan las organizaciones de investigación por contrato (CRO).

La aprobación de los nuevos medicamentos no se debe basar en datos de la práctica clínica (real world data), y se deben retirar del mercado los productos aprobados por la vía acelerada que no obtienen resultados positivos en los estudios confirmatorios. Lamentablemente esto no sucede, a pesar del fracaso de los ensayos confirmatorios, en 2021, el Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos de la FDA. votó a favor de mantener en el mercado cuatro de los seis medicamentos aprobados por la vía acelerada.

Se deberían evitar los tratamientos que solo aportan beneficios mínimos o marginales. La mayoría de los pacientes sobrestiman los posibles beneficios del tratamiento. Al final de su vida, el tiempo de los pacientes es muy valioso y se debe evitar que lo pierdan sumándose a protocolos de investigación o a recibir tratamientos que no les aportarán beneficios.

Los grupos profesionales relacionados con la oncología podrían liderar esta revolución. La adopción de "Choosing Wisely" por parte de la Sociedad Americana de Oncología Clínica [2], el Marco de Valores de la Sociedad Americana de Oncología Clínica [3] y la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica [3] son ejemplos de iniciativas importantes en este contexto.

Documento Fuente

I. Gyawali B, Booth CM. Cancer treatments should benefit patients: a common-sense revolution in oncology. *Nat Med* 28, 617–620 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01662-6>

Reposicionamiento de canakinumab para el cáncer de pulmón de células no pequeñas: lecciones importantes para la reutilización de fármacos en oncología.

(*Repositioning canakinumab for non-small cell lung cancer—important lessons for drug repurposing in oncology*).

Lythgoe, M.P., Prasad, V.

Br J Cancer (2022). <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01893-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: investigación basada en el negocio, nuevas indicaciones para medicamentos existentes, CANTOS, CANOPY

Resumen

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 β aprobado para tratar trastornos relacionados con el sistema inmunitario. Durante una investigación clínica (ensayo CANTOS) para prevenir las complicaciones cardiovasculares, este medicamento se asoció con una reducción tanto de la aparición como de la mortalidad por cáncer de pulmón. Esta inesperada observación impulsó el rápido inicio de cuatro grandes ensayos clínicos para evaluar su posible eficacia anticancerosa (en combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia), antes de validar plenamente estas observaciones en un estudio específico. Los resultados de los dos primeros ensayos (CANOPY-1 y 2) ya se conocen y ambos han fracasado en alcanzar sus objetivos primarios de eficacia. En este artículo, exploramos los fundamentos científicos y clínicos del desarrollo de canakinumab en oncología, la estrategia de reutilización que se ha utilizado y las implicaciones que puede tener para el campo más amplio de la reutilización de fármacos en el desarrollo de nuevos medicamentos oncológicos.

Otras referencias

- Schnipper, L. E. et al. *J. Clin. Oncol.* 30, 1715–1724 (2012).
- Schnipper, L. E. et al. *J. Clin. Oncol.* 33, 2563–2577 (2015).
- Cherny, N. I. et al. *Ann. Oncol.* 28, 2340–2366 (2017).
- Gyawali, B. et al. *ESMO Open* 6, 100117 (2021).
- Abola, M. V. & Prasad, V. *JAMA Oncol.* 2, 139–141 (2016).
- Abola, M. V. & Prasad, V. *Mayo Clin. Proc.* 91, 1668–1670 (2016).
- Del Paggio, J. C. et al. *JAMA Oncol.* 7, 728–734 (2021).
- Sharma, S. et al. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7016> (2020).
- Del Paggio, J. C. et al. *Lancet Oncol.* 18, 887–894 (2017).
- Del Paggio, J. C. et al. *Ann. Oncol.* 28, 157–162 (2017).
- Gyawali, B. et al. *Lancet Oncol.* 19, 288–290 (2018).
- Gyawali, B. et al. *Nat. Cancer* 1, 142–145 (2020).
- Raphael, M. J. et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 271–272 (2020).
- Booth, C. M. et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16, 312–325 (2019).
- Gyawali, B. et al. *Br. Med. J.* 374, n1959 (2021).
- Gyawali, B. et al. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 39, 374–387 (2019).
- Hoffmann, T. C. & Del Mar, C. *JAMA Intern. Med.* 177, 407–419 (2017).
- Smith, T. J. & Hillner, B. E. *N. Engl. J. Med.* 364, 2060–2065 (2011).
- Weeks, J. C. et al. *N. Engl. J. Med.* 367, 1616–1625 (2012).
- Hoffmann, T. C. & Del Mar, C. *JAMA Intern. Med.* 175, 274–286 (2015).
- Fundytyus, A. et al. *JAMA Oncol.* 7, 1757–1758 (2021).
- Schnipper, L. E. et al. *J. Clin. Oncol.* 30, 1715–1724 (2012).
- Schnipper, L. E. et al. *J. Clin. Oncol.* 33, 2563–2577 (2015).
- Cherny, N. I. et al. *Ann. Oncol.* 28, 2340–2366 (2017).

Discusión

El desarrollo de nuevos fármacos oncológicos es un desafío. Las estimaciones de la probabilidad de éxito desde la fase 1 hasta la aprobación regulatoria oscilan entre el 3 y el 6% y son notablemente inferiores en oncología comparado con las otras áreas terapéuticas como la cardiología, la endocrinología y las enfermedades infecciosas. El éxito del reposicionamiento de terapias, como el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) como terapia intravesical para el tratamiento del cáncer de vejiga y la talidomida en el mieloma múltiple, ha demostrado que la reutilización de fármacos en oncología puede tener mucho éxito. Además, la integración de los biomarcadores y/o la "multi omics" en los procesos de reutilización de fármacos en oncología probablemente conllevará mayores tasas de éxito.

Tras los interesantes resultados del estudio CANTOS, la exploración de la reutilización de canakinumab en el cáncer de pulmón de células no pequeñas estaba ciertamente justificada. Sin embargo, el desarrollo de cuatro ensayos clínicos, en los contextos neoadyuvante, adyuvante y metastásico (1^a y 2^a/3^a línea) en combinación con quimioterapia o quimioterapia e inmunoterapia, antes de validar plenamente las observaciones del ensayo CANTOS, fue un salto demasiado grande, lo que demuestra algunos de los retos clave en la readaptación de fármacos en oncología. Se espera que la patente de canakinumab

caduque en 2024, por lo que tiene una ventana de tiempo reducida para avanzar su desarrollo clínico y aprovechar su periodo de exclusividad en el mercado, lo que puede haber contribuido a que se acelerara la realización de los ensayos. Novartis sigue comprometida con el "estudio de canakinumab en el cáncer de pulmón" y está a la espera de los resultados del estudio adyuvante CANOPY-A, con una población más parecida a la del ensayo original CANTOS, que los de CANOPY-1 y CANOPY-2 [1].

Las lecciones del programa CANOPY demuestran que debemos reevaluar los actuales incentivos de mercado para la reconversión de fármacos en oncología, que actualmente son tan grandes, que pueden motivar a las empresas a intentar realizar múltiples ensayos, con un riesgo sustancial para los pacientes, incluso a partir de una débil señal de posible mercado.

[Puede leer el artículo completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado](#)

Características de los ensayos clínicos que evalúan los biosimilares en el tratamiento del cáncer: una Revisión Sistemática y Metaanálisis.

(Characteristics of Clinical Trials Evaluating Biosimilars in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis).

Bloomfield D, D'Andrea E, Nagar S, Kesselheim A.

JAMA Oncol. 2022;8(4):537–545. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7230

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: biosimilares oncológicos, ensayos de biosimilares, mejor diseño en estudio de biosimilares, problemas en diseños de estudios oncológicos

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuáles son las características de los diseños de los ensayos clínicos de eficacia de los biosimilares para el tratamiento del cáncer y qué evidencia aportan los ensayos de biosimilares?

Hallazgos: Este metaanálisis y revisión sistemática de 31 estudios de biosimilares de 3 productos de referencia para tratar el cáncer que involucraron a 12.310 pacientes encontró que, en comparación con los ensayos pivotaes de medicamentos de referencia, los estudios de los biosimilares disponibles con en el momento de hacer el estudio para los tres medicamentos oncológicos fueron, en promedio, más grandes, y con mayor frecuencia eran ensayos clínicos aleatorios y de doble ciego. Los metaanálisis mostraron que los biosimilares eran tan eficaces como sus productos de referencia en todos los contextos de la enfermedad.

Significado: Este estudio sugiere que los estudios de biosimilares oncológicos tienen elementos de diseño que son característicos de ensayos rigurosos y muestran una eficacia equivalente a la de sus productos de referencia.

Resumen

Importancia: Los biológicos representan casi la mitad del gasto farmacéutico en EE UU, pero sus precios podrían estar sujetos a presiones competitivas por parte de los biosimilares aprobados por la FDA. Para tener un mercado de biosimilares vibrante sigue siendo crítico determinar el alcance de los ensayos clínicos previos a la aprobación que se requieren y la forma en que estos biosimilares se comparan con los biológicos originales.

Objetivo: Analizar el diseño de los estudios de eficacia de los biosimilares oncológicos en comparación con los ensayos pivotaes de los fármacos de referencia y proporcionar estimaciones resumidas del cociente de riesgos para cada subgrupo de fármacos para el cáncer.

Fuentes de datos: Se realizó una búsqueda sistemática de artículos y resúmenes publicados en Embase,

PubMed/MEDLINE y ClinicalTrials.gov, actualizada por última vez el 18 de abril de 2021.

Selección de estudios: Se incluyeron todos los estudios o resúmenes en inglés que comparaban un biológico oncológico modificador de la enfermedad y su biosimilar, y que informaban de los resultados de eficacia o de eficacia sustitutiva o indirecta.

Extracción y síntesis de datos: De cada estudio se extrajeron las estimaciones de resultados y las características del estudio. En el caso de los estudios de eficacia de los biosimilares, se realizaron metaanálisis de efectos aleatorios para los resultados de cada subgrupo de moléculas oncológicas, calculando las estimaciones relativas agrupadas y los IC del 95%.

Resultados y medidas principales: Se compararon las características de los estudios, como el tamaño de la población, el cegamiento y la aleatorización, entre los ensayos de biosimilares y los de los medicamentos de referencia. Se calculó el cociente de riesgos para el cambio relativo de las medidas sustitutas (p. ej., supervivencia sin progresión) para los biosimilares y sus productos de referencia.

Resultados: Se incluyeron un total de 31 estudios de biosimilares oncológicos de 3 productos de referencia con 12.310 pacientes. En los 7 subgrupos, los biosimilares analizados fueron indistinguibles del producto de referencia correspondiente en cuanto a la eficacia sustitutiva. Se incluyeron seis ensayos de medicamentos de referencia, en los que participaron 1.811 pacientes. En promedio, los estudios de biosimilares involucraron a más pacientes que los ensayos de los productos de referencia (número medio de pacientes, 397 frente a 302), fueron más propensos a ser ensayos clínicos aleatorios en lugar de estudios de un solo grupo u observacionales (100% [31 de 31] frente al 50% [3 de 6]), y fueron más propensos a ser doble ciego en lugar de ser de etiqueta abierta (84% [26 de 31] frente al 17% [1 de 6]).

Conclusiones y relevancia: Esta revisión sistemática y metaanálisis encontró que los biosimilares de los medicamentos contra el cáncer incluidos en esta muestra fueron sometidos a evaluaciones clínicas rigurosas, y los resultados fueron

estadísticamente indistinguibles de los productos originales, para todos los productos, tipos de cáncer y medidas de resultado.

Ensayos clínicos y congresos médicos: un estudio sobre los conflictos de interés

(Ensaaios clínicos es congressos médicos: estudio sobre conflitos de intereses)

Nascimento ML, Lorenzo C, Sanchez MN

Rev. Bioét. 2022; 30 (2)

https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/3156

Resumen

Este artículo analiza los conflictos de interés en los ensayos clínicos presentados en congresos brasileños de cinco especialidades médicas, realizados entre 2004 y 2018. Se analizaron 407 resúmenes de 22 anales. Tras aplicar los criterios de selección se obtuvo un corpus de 77 ensayos. Hubo una mayor frecuencia de conflictos de interés en los ensayos con medicamentos para los que no había medicamentos genéricos/similares ($p=0,000$), y el 48% tenían conflictos no declarados. Los resultados favorables para el medicamento experimental fueron el 90,9% del total de ensayos, pero el 48,6%

de ellos no informaron el valor de p . Las categorías terapéuticas más frecuentes fueron inmunosupresores e inmunomoduladores, antidiabéticos y antineoplásicos, que juntos representaron el 68,9% del total de fármacos. Los resultados apuntan a conflictos de interés ocultos, sobreestimación de los resultados positivos de los ensayos, a veces falta de evidencia, y concentración de la investigación de medicamentos de alto costo.

Artículo disponible en español, portugués e inglés en el enlace que aparece en el encabezado