

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 26, número 3, agosto 2023



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas,
Colombia

Editores Asociados

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

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Alejandro Goyret, Uruguay

Fernando Hellmann, Brasil

Luis Eduardo Hernández

Ibarra, México

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Mariano Madurga, España

Ricardo Martínez, Argentina

Gonzalo Moyano, Argentina

Peter Maybarduk, EE UU

Gabriela Minaya, Perú

Julián Pérez Peña, Cuba

Francisco Rossi, Colombia

Luis Carlos Saíz, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Jan Helge Solbakk, Noruega

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Panamá

Claudia Vaca, Colombia

Susana Vázquez, Perú

Emma Verástegui, México

Claude Verges, Panamá

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

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

DOI 10.5281/zenodo.8223012

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Novedades sobre la Covid

Consideraciones éticas sobre los ensayos de vacunas controlados con placebo en mujeres embarazadas Ana Cecilia Amado, Xavier de Oliveira, Francisco José Roma Paumgarten	1
Equiponderación, estándar de atención y consentimiento: cómo responder a la autorización de nuevos tratamientos covid-19 en ensayos controlados aleatorios Holm S, Lewis J, Dal-Ré R	1
Exhaustividad y distorsión en la información sobre los ensayos clínicos aleatorios covid-19 publicados en los resúmenes de medRxiv y en los de los artículos correspondientes Spungen H, Burton J, Schenkel S, Schriger DL.	2
Implicaciones éticas por haber acelerado el desarrollo y la aprobación de las vacunas covid-19 en Europa Beretta G, Marelli L.	3

Globalización y Ensayos Clínicos

El Perú podría percibir una inversión anual más de US\$50 millones por Ensayos Clínicos Revista Economía, 23 mayo de 2023	4
Perú. Ensayos aleatorizados publicados por instituciones ubicadas en Perú: estudio bibliométrico del periodo 2000 a 2022 Triveño Torres MA, Sacravilca Flores A, Roque-Henriquez JC	5
Reino Unido. Ensayos clínicos comerciales en el Reino Unido: la evaluación de Lord O'Shaughnessy Department of Health and Social Care, Department for Science, Innovation and Technology, and Office for Life Sciences, 26 de mayo de 2023	6
Reino Unido aumenta la inversión en investigación sobre ciencias de la vida Salud y Fármacos	6

Ensayos Clínicos y Ética

Se han recuperado los dos ensayos pivotaes sobre el uso fluoxetina en niños y adolescentes con depresión Gøtzsche PC, Healy D.	7
Incidencia de cambios en los criterios primarios de valoración durante la realización de los ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 de tipo oncológico Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, et al.	8
Los asesores de la FDA critican el diseño del ensayo clínico con opiáceos propuesto por la agencia. Los asesores afirman que los resultados de un estudio de inscripción enriquecida no podrían generalizarse ampliamente Michael DePeau-Wilson	9
Investigadores colombianos apoyados por EE UU acusados de experimentar con animales y seres humanos sin autorización Retraction Watch, 27 de abril de 2023	11
Investigadores franceses denuncian al exdirector de un hospital por un ensayo de Covid "no autorizado" France 24, 28 de mayo de 2023	14

Comités de Ética en Investigación

Competencias para los programas educativos sobre ética de la investigación en salud: Resultados de un proceso que utilizó métodos mixtos dirigido por los grupos de interés Tackett, S., C. J. Ng, J. Sugarman, et al.	15
Estudio exploratorio sobre la situación de los comités de ética frente a emergencias sanitarias y brotes de enfermedades en Latinoamérica y Caribe. Garau, M. L., Roitman, A. J., Durán, A., Nardi, C. S., & Vukotich, C. T. (15
Fortalecimiento de la supervisión posterior a la aprobación por los comités de ética de la investigación: Retos y soluciones.	

Shetty, Yashashri Chandrakant; Seetharaman, Rajmohan.	16
España. El Comité Español de Ética de la Investigación que velará por una ciencia responsable El Global, 2 de junio de 2023	16

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Presentación, explicación y elaboración de la CONSORT Harms 2022: guía actualizada para la comunicación de daños en ensayos aleatorios Junqueira D R, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier J J, Julious S A et al.	17
Evidencia de sesgo de publicación en ensayos clínicos de esclerosis múltiple: un análisis comparativo de estudios publicados y no publicados registrados en ClinicalTrials.gov Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al	20
Informes de ensayos clínicos publicados por la Agencia Europea de Medicamentos de 2016 a 2018: un análisis transversal Byrne D, Prendergast C, Fahey T, et al	21
Tratamiento posterior a la progresión en ensayos aleatorios oncológicos: un estudio transversal de los ensayos que lograron la aprobación de la FDA y que fueron publicados entre 2018 a 2020 Olivier T, Haslam A, Prasad V.	22
¿Cuáles de los 39 principales financiadores de investigación del mundo garantizan que los resultados de los ensayos clínicos se publiquen? Till Bruckner	23
La FDA ha descuidado la transparencia de los ensayos clínicos - Más de US\$45.000 millones en multas - Es hora de ser más insistentes al exigir que se cumpla la ley Megan Curtin, Navya Dasari, Justin Mendoza	26
EMA: los datos clínicos que se utilizan para otorgar los permisos de comercialización se publican muchos meses más tarde Rev Prescrire 2023; 32 (247): 111	27
La EMA pone en revisión las reglas de transparencia en ensayos clínicos Diario Farma, 3 de mayo de 2023	28
Propuesta de resultados para incluir en los registros de ensayos clínicos con tratamientos para el trastorno bipolar Nascimento, Luiza Gomes de Campos	28
Argentina. Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD) ANMAT, 7 de julio de 2023	29
Colombia. Invima lanza VigiFlow: Una Herramienta para el Reporte de Eventos Adversos en Estudios Clínicos en Colombia Consultorsalud SAS. 4 julio, 2023	29
El Reino Unido tiene una nueva ley de ensayos clínicos que prioriza la transparencia: una ley a imitar en América Latina Salud y Fármacos	30
Los ensayos de brazo único como ensayos pivotaes para la autorización de medicamentos en la UE EMA, 21 de abril de 2023	31
Documento de recomendaciones sobre los elementos descentralizados en los ensayos clínicos EMA, diciembre de 2022	32
Guías y Borradores de Guías de la FDA y la EMA Salud y Fármacos	33

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

La desigualdad en el acceso a la salud interviene en el reclutamiento de personas vulnerables para la investigación clínica Wilson, M	39
Comprensión por parte de los pacientes de los criterios de valoración de los ensayos clínicos oncológicos que se mencionan en los anuncios de la televisión y que van dirigidos al consumidor Sullivan HW et al.	40

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

Investigación y desarrollo de nanomedicinas: de Souza PB, Fernandes Ramos D, Gilberto Gubert P, Cigognini E, Teixeira Primo F	40
INFAC Metodología: Ensayos de No Inferioridad, Análisis de Subgrupos INFAC 2023; 31(1)	41
¿Las evaluaciones de la calidad de vida en los ensayos clínicos aleatorizados de oncología reflejan la toxicidad económica? Olivier T, Haslam A, Prasad V.	41
Servir a dos señores: resolviendo el dilema entre los metaanálisis de los ensayos clínicos con estatinas que utilizan datos individuales y los que usan datos agregados. Tramujas L, Medrado Júnior FA, Cavalcanti AB, Pompilio CE	42
La revisión por pares previa a la realización del ensayo podría aumentar el valor de la investigación y reducir el despilfarro Siebert M, Naudet F, Ioannidis JPA.	43
Las farmacias y los ensayos clínicos descentralizados Salud y Fármacos	46

Novedades sobre la Covid

Consideraciones éticas sobre los ensayos de vacunas controlados con placebo en mujeres embarazadas

Ana Cecilia Amado, Xavier de Oliveira, Francisco José Roma Paumgarten 1

Revista Bioética 2023; 3

<https://doi.org/10.1590/1983-803420233205ES> (de libre acceso en español)

Resumen

El uso de placebo en ensayos clínicos es uno de los principales temas debatidos sobre la ética en investigación contemporánea cuando existe un tratamiento eficaz probado. Este artículo aborda la ética en el uso de placebo en ensayos clínicos sobre la eficacia de las vacunas en mujeres embarazadas. Las participantes en los ensayos de vacunas estaban sanas al inicio del estudio, y algunas fueron vacunadas durante el estudio para demostrar la eficacia del producto. Las participantes tratadas con placebo corren el

riesgo de sufrir daños graves e irreversibles. Si existen vacunas efectivas, este riesgo impide el uso de placebo. Este impedimento debe extenderse a cualquier ensayo clínico de eficacia de vacuna en embarazadas, pues la eficacia clínica demostrada en mujeres no embarazadas y las respuestas inmunogénicas comparables con las embarazadas son predictores de eficacia en el embarazo. Además, la efectividad del producto se constata en estudios observacionales realizados tras las campañas de vacunación.

Equiponderación, estándar de atención y consentimiento: cómo responder a la autorización de nuevos tratamientos covid-19 en ensayos controlados aleatorios (*Equipoise, standard of care and consent: responding to the authorisation of new COVID-19 treatments in randomised controlled trials*)

Holm S, Lewis J, Dal-Ré R

Journal of Medical Ethics 2023; 49:465-470.

<https://jme.bmj.com/content/49/7/465> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: pandemia, covid, tratamiento habitual en el grupo control. Estándar de atención en los ensayos clínicos, ensayos clínicos con productos covid, PANORAMIC, equipoise, Move-out

Resumen de los autores

Para responder a la pandemia de covid-19, las investigaciones de gran tamaño y la regulación farmacéutica avanzaron a un ritmo espectacular, y las nuevas intervenciones con eficacia demostrada se incorporaron rápidamente a la práctica clínica. Sin embargo, la generación rápida de evidencia de gran calidad y la tramitación eficiente de la autorización regulatoria han hecho resurgir versiones más específicas y complejas de cuestiones muy conocidas relacionadas con la ética en investigación.

En este artículo, identificamos tres de estos temas, utilizando como ejemplo la autorización de molnupiravir, un antiviral nuevo que podría reducir la capacidad del SARS-CoV-2 para multiplicarse en el organismo, para su uso clínico en el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, y en un ensayo controlado aleatorio de gran tamaño llamado Platform Adaptive trial of NOvel antiVIRals for eArly treatMent of covid-19 In the Community (PANORAMIC).

Al analizar como la autorización del molnupiravir para uso clínico complica la valoración estándar sobre la equiponderación, el estándar de atención y el consentimiento informado de los participantes en el ensayo aleatorio controlado PANORAMIC, explicaremos algunas de las implicaciones éticas para los ensayos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de terapias covid-19 y otras cuando ya se ha concedido la autorización condicional, y cuando los trabajadores del sistema nacional de salud ya han puesto dichos tratamientos a disposición de los pacientes.

Comentarios adicionales

Los autores parten de la base de que cuando la equiponderación es incierta, hay que prestar más atención a: (1) como se aleatorizan los pacientes a un grupo que en opinión de los expertos podría recibir un tratamiento inferior al estándar, y a como esto afecta a los médicos que deben promover y proteger los intereses de los pacientes; y (2) si el riesgo de estar participando en un experimento es aceptable. Esta situación también afecta a la toma de consentimiento informado, ya que los pacientes deben recibir información completa sobre estos riesgos.

Según los autores, no se puede asumir que los resultados de un ensayo previo con molnupiravir (Move-Out) ni las decisiones de las agencias reguladoras (MHRA) y el sistema de salud (NHS) se traduzcan en la pérdida de la equiponderación en futuros ensayos clínicos, pues las decisiones regulatorias podrían no reflejar la opinión de los expertos. Es decir, estos últimos podrían pensar que el molnupiravir no es un tratamiento útil. Además, en este caso, las decisiones NHS y MHRA para el uso del molnupiravir fueron más amplias que lo demostrado en el ensayo Move-out.

Si todos los expertos estuvieran de acuerdo en la superioridad del tratamiento con molnupiravir, se perdería la equiponderación. Sin embargo, dicen los autores, que esta posición de los expertos es compatible con aceptar que sería deseable tener más y mejor información sobre la eficacia del molnupiravir. Si no se hubiera tratado de una emergencia de salud, es probable que se hubieran hecho ensayos clínicos de Fase 3 con otros grupos de pacientes antes de otorgar el permiso de comercialización al antiviral. A pesar de todo, los autores concluyen que no sería ético incluir a pacientes que hubieran sido elegibles para participar en el ensayo Move-Out en ensayos controlados con placebo o con atención habitual.

En el momento en que se iba a iniciar el ensayo PANORAMIC, en el Reino Unido, el tratamiento habitual del covid para los

participantes que cumplieran con los criterios de inclusión en PANORAMIC era a base de molnupiravir.

Otra preocupación de los autores era si al reclutar a pacientes en PANORAMIC se les debía recordar que de no inscribirse en el ensayo recibirían tratamiento con molnupiravir, y en cambio si participaran en el ensayo tendrían un 50% de probabilidades de no recibirlo. El artículo concluye que los posibles participantes tienen derecho a recibir toda la información disponible.

Estas consideraciones no son específicas para los ensayos relacionados con el covid, sino que se pueden aplicar a cualquier

situación para la cual se haya concedido una aprobación acelerada o condicional.

Cuando se pierde la equiponderación para la intervención que se quiere testar, y la asignación a una rama del estudio impediría el acceso del participante a un tratamiento aprobado y que está disponible, hay que identificar a esos grupos de pacientes antes de empezar el reclutamiento para el ensayo, y solo se pueden incluir los participantes que el CEI considere que tienen un nivel de riesgo que los pacientes podrían estar de acuerdo en asumir, y si se les ha informado adecuadamente y saben que de no inscribirse en el estudio podrán acceder al tratamiento fuera del ensayo y así y todo deciden aceptar el riesgo.

Exhaustividad y distorsión en la información sobre los ensayos clínicos aleatorios covid-19 publicados en los resúmenes de medRxiv y en los de los artículos correspondientes

(Completeness and Spin of medRxiv Preprint and Associated Published Abstracts of COVID-19 Randomized Clinical Trials)

Spungen H, Burton J, Schenkel S, Schriger DL.

JAMA. 2023;329(15):1310–1312. doi:10.1001/jama.2023.1784 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2803817>

(de libre acceso en inglés)

Resumido y traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

Tags: preprint, publicación de artículos, revistas revisadas por pares, completitud, distorsión, covid-19, ensayos clínicos aleatorios, ECA.

Las preimpresiones juegan cada vez un papel más importante en la comunicación de la investigación médica. En los campos en rápida evolución, como ocurrió con la covid-19, las preimpresiones, que por definición no han sido revisadas por pares, pueden influir en la práctica clínica y, podrían causar daño. Analizamos los plazos de publicación, la exhaustividad y la distorsión en los resúmenes de todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) relacionados con la covid-19 que se publicaron en medRxiv durante los dos primeros años de la pandemia y los comparamos los resúmenes de sus artículos correspondientes que fueron publicados posteriormente.

Métodos. Identificamos todas las preimpresiones de ECA relacionadas con la covid-19 publicadas en medRxiv entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Se identificaron 236 preimpresiones, el 15 de noviembre de 2022 se habían publicado 182 pero solo se incluyeron 161 en el análisis.

Los resúmenes cegados se presentaron aleatoriamente a entre 1 y 3 revisores, quienes calificaron la integridad de cada uno utilizando una versión modificada de los criterios de Normas Consolidadas de Notificación de Ensayos (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). Posteriormente, una muestra aleatoria de 75 de los 161 resúmenes de preimpresiones y los resúmenes de sus publicaciones correspondientes, y 75 resúmenes de preimpresiones sin sus publicaciones correspondientes, se entregaron aleatoriamente a 1 de 2 revisores, que verificaron si se había introducido alguna distorsión. Para hacer esta evaluación utilizamos una versión modificada de la puntuación desarrollada por Boutron et al, que incluía ítems como "se enfatizan resultados secundarios estadísticamente significativos en un estudio negativo" y "las afirmaciones van más allá de la población diana del ensayo". Se evaluó la distorsión global de estos mismos resúmenes utilizando una evaluación gestalt de 0 (ninguno) a 10 (alto).

Para puntuar las comparaciones se pusieron los resúmenes preimpresos y los publicados uno junto al otro, sin que se pudieran identificar los autores y en una secuencia que se alternaba aleatoriamente. Uno de los tres revisores puntuó cuál de ellos estaba mejor en cuanto a integridad y distorsión utilizando una escala tipo Likert de 5 puntos (1 = muy a favor del resumen preimpreso; 5 = muy a favor del resumen publicado).

Discusión. Uno de cada 5 resúmenes de las preimpresiones disponibles en medRxiv no se había publicado 12 meses después. Las preimpresiones que no se llegaron a publicar fueron menos completas y estaban más distorsionadas que las preimpresiones que avanzaron hacia su publicación. La adopción de protocolos de tratamiento covid-19 basados en preimpresiones erróneas sugiere que los resúmenes más incompletos y distorsionados de las preimpresiones podrían generar problemas.

Tal como dice la literatura, los resúmenes publicados eran modestamente más completos y estaban menos distorsionados, lo que sugiere que el proceso de revisión por pares y por los editores de las revistas aportan mejoras limitadas a la calidad de la información reportada. Sin embargo, los datos demuestran que hay una brecha entre los resúmenes de las preimpresiones que finalmente se publican y los que permanecen sin publicar, en términos de exhaustividad de la información y presencia de distorsión, lo que podría indicar que durante el proceso de revisión de las revistas se seleccionan los que tienen las características más deseables.

Las limitaciones del estudio incluyen el uso de medidas indirectas imperfectas de exhaustividad y distorsión, el haberse centrado en un único tema (covid-19) que podría no representar lo que sucede en otros campos, la inclusión de un único diseño de ensayo (ECA), el haber tenido en cuenta sólo los resúmenes, y no haber evaluado las implicaciones clínicas de las diferencias en la exhaustividad y la distorsión.

Implicaciones éticas por haber acelerado el desarrollo y la aprobación de las vacunas covid-19 en Europa

(Fast-tracking development and regulatory approval of COVID-19 vaccines in the EU: A review of ethical implications)

Beretta G, Marelli L.

Bioethics, 2023; 37, 498– 507. <https://doi.org/10.1111/bioe.13151> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: seguridad de las vacunas covid, aprobación rápida de ensayos clínicos, reclutamiento en ensayos de vacunas covid, estudios preclínicos covid, eventos adversos a productos covid, consentimiento informado en estudios covid

Resumen

La rápida propagación del SRAS-CoV-2 alrededor del mundo ha desencadenado una intensa actividad en el campo de la biotecnología, que ha resultado en el desarrollo y la aprobación regulatoria de múltiples vacunas contra el covid-19 en menos de un año, al tiempo que ha suscitado un constante escrutinio de las cuestiones éticas asociadas a este proceso.

Este artículo responde a un doble objetivo. En primer lugar, reconstruye y ofrece una visión exhaustiva de los diferentes pasos, desde el diseño de los ensayos clínicos hasta los procedimientos reguladores, que sustentan la "vía rápida" de I+D y la aprobación de las vacunas covid-19. En segundo lugar, basándose en una revisión de la bibliografía publicada, el artículo identifica, resume y analiza los aspectos éticamente más problemáticos relacionados con dicho proceso, incluyendo las preocupaciones en torno a la seguridad de la vacuna, los problemas en el diseño de los ensayos, la inscripción de participantes en los estudios y las dificultades para obtener un consentimiento informado válido.

Al analizar los aspectos pertinentes del desarrollo de la vacuna covid-19 y los procesos normativos que conducen a la autorización de su comercialización, este artículo pretende, en última instancia, ofrecer una visión global de las cuestiones normativas y éticas que sustentan el despliegue de esta tecnología clave para la contención de pandemias en todo el mundo.

Comentario adicional

En esta revisión de la literatura se incluyeron 55 artículos. La mayoría de problemas éticos relacionados con la aceleración de la I+D y la aprobación regulatoria de las vacunas se relacionaron con cuatro temas:

1. Preocupación por la seguridad (24 artículos)
2. Temas relacionados con la aprobación rápida de las vacunas (26 artículos)
3. Retos relacionados con la inscripción de participantes (24 artículos)
4. Temas relacionados con el consentimiento informado (11 artículos)

Preocupación por la seguridad.

- **Falta de estudios en animales.** Cuando los científicos empezaron a investigar las moléculas candidatas a convertirse en vacunas aún se estaban estudiando los modelos animales de

la enfermedad SARS-CoV-2, por lo que su eficacia y su capacidad para imitar la patogénesis humana eran inciertas. Moderna y otras empresas biotecnológicas solaparon los estudios preclínicos con los ensayos de fase 1 en humanos, y empezaron a probar la seguridad y toxicidad de sus vacunas simultáneamente en animales y en humanos. Esta decisión fue muy discutida, pero se aceptó que en situación de pandemia "el riesgo de retrasar el avance de las vacunas era mucho mayor que el riesgo de causar la enfermedad en voluntarios sanos".

Dado que los participantes en la investigación se enfrentaban a un riesgo muy elevado de sufrir la enfermedad, se consideró que los beneficios potenciales de la investigación justificaban mayores riesgos en su diseño, por lo que se omitieron los ensayos con animales y se aceleraron considerablemente los plazos.

- **Tiempo insuficiente para observar los efectos adversos**, que podrían aparecer mucho más tarde. Esto exigía la instauración de fuertes programas de farmacovigilancia post comercialización.
- **Riesgos desconocidos de la nueva tecnología empleada en las primeras vacunas que se autorizaron en la Unión Europea.**

Temas relacionados con la aprobación rápida de las vacunas y diseño de los estudios

- **Abrir el ciego de los ensayos**, lo que impidió recopilar información a largo plazo. Esto debido a la corta duración de los ensayos, pero también a que se empezaron a distribuir las vacunas aprobadas. Una vez se demuestra que una vacuna es eficaz y empieza a estar disponible, los investigadores tienen la obligación ética de separar a los dos brazos del estudio, para ofrecer a los participantes la opción de obtener la vacuna fuera del ensayo, si cumplen los criterios de elegibilidad para los grupos prioritarios de vacunación. Además, con el fin de evitar el abandono de los ensayos, algunas empresas ofrecieron la vacunación a los participantes en el brazo placebo. Inevitablemente, esto fue perjudicial para los ensayos en curso, dificultando la comparación a largo plazo del grupo que recibió la vacuna con el que recibió el placebo.
- **Evaluación de nuevos candidatos a vacunas, uso de placebo y otro tipo de diseño de estudio.** La existencia de una vacuna aprobada impedía la realización de estudios controlados con placebo. En respuesta a esta difícil cuestión ética, la OMS publicó un informe de política en el que se afirmaba que: "El hecho de que un candidato a vacuna obtenga la designación de uso de emergencia no la convierte, por sí misma, en la mejor intervención probada [...] En consecuencia, el uso continuado de placebos o controles activos en el brazo de control de los ensayos en marcha o futuros, en los que se prueben otras vacunas candidatas [...] no se debe considerar una violación de la Declaración de Helsinki, de CIOMS o de las guías previas

de la OMS". ...] Este informe hacía hincapié en que el uso de un placebo como control se puede justificar por el valor social de la investigación y, por lo tanto, legitimaba la realización de ensayos ciegos controlados con placebo.

Sin embargo, muchos argumentaron que cuando todos los mayores de 18 años fueran elegibles para recibir la vacunación, se deben empezar a considerar estrategias alternativas, como los ensayos de no inferioridad, en los que la vacuna candidata se compara con una vacuna ya autorizada, para demostrar que la nueva vacuna no es peor que la vacuna de comparación, o ensayos de infección humana controlada (CHI), en los que la vacuna candidata, después de pasar por la fase I de ensayos de seguridad y dosificación, se administra a voluntarios, que luego se infectan deliberadamente con el virus, con el fin de ver hasta qué punto la vacuna les protege. Aunque estos diseños de estudio proporcionarían una solución valiosa a los problemas relacionados con el placebo, también plantean diferentes tipos de problemas éticos. Por ejemplo, en el caso de la CHI, al exponer a voluntarios sanos al SARS-CoV-2 en un momento en el que aún no se disponía de una cura para el COVID-19, surge una relación riesgo-beneficio problemática.

Temas relacionados con la inscripción de participantes.

Los participantes en los ensayos clínicos con las vacunas no eran representantes de la población mundial, por lo que los resultados podían no ser generalizables. Para compensar por este problema, desde una perspectiva basada en la justicia, la inscripción de participantes se debe dirigir a las poblaciones con más probabilidades de beneficiarse del candidato a la vacuna, que incluiría a los grupos con mayor riesgo de infección, morbilidad grave o mortalidad, es decir, los adultos mayores, así como las poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas, incluyendo

las minorías étnicas. Sin embargo, se ha señalado que la mayoría de los ensayos de la vacuna covid-19 no han alcanzado este objetivo, ya que ambos grupos estaban infrarrepresentados. A menudo se excluía a los adultos mayores de los ensayos, ya fuera directamente, con un límite de edad superior, o mediante otros criterios de selección indirectos. Del mismo modo, el porcentaje de participantes de minorías étnicas en los ensayos de la vacuna covid-19 fue muy bajo. Además, la mayoría de los ensayos se realizaron en países de altos ingresos, excepto cuando las vacunas empezaron a estar disponibles en estos países y requirieron seguir experimentando en participantes que todavía no tenían acceso a las vacunas – lo que podría llevar a situaciones de explotación si posteriormente esas poblaciones no tuvieran acceso a las vacunas.

Consentimiento informado

Las formas de consentimiento eran demasiado largas, utilizaban un lenguaje demasiado técnico y eran difíciles de entender. En algunos casos no se aplicaron de forma correcta, y los participantes no tuvieron suficiente tiempo para hacer preguntas. Además, con frecuencia, los investigadores eran los médicos tratantes. Era frecuente que las formas de consentimiento omitieran información, como por ejemplo las opciones para el grupo placebo en el momento que se aprobara una vacuna. En algunos casos el consentimiento se obtuvo de forma virtual.

Los autores concluyen que, desde el punto de vista ético, los problemas con la seguridad y el diseño de los estudios se pudieron haber compensado con buenos programas de farmacovigilancia. Lo que todavía no se ha estudiado, es si los programas de farmacovigilancia que se implementaron en la Unión Europea fueron capaces de compensar por estos aspectos.

Globalización y Ensayos Clínicos

El Perú podría percibir una inversión anual más de US\$50 millones por Ensayos Clínicos

Revista Economía, 23 mayo de 2023

<https://www.revistaeconomia.com/el-peru-podria-percibir-una-inversion-anual-mas-de-50-millones-por-ensayos-clinicos/>

- El Perú cuenta con la experiencia y capacidad instalada para volver a ser un referente de Investigación Clínica en la región y en el mundo.
- De acuerdo con información del Instituto Nacional de Salud, en el año 2009 se autorizaron 134 ensayos clínicos, sin embargo, para el 2022, sólo se aprobaron 35.
- Existe un mínimo 1,500 puestos de trabajo involucrados directamente en esta actividad que peligran.
- En los últimos 12 años la actividad de investigación clínica creció más de 66% a nivel global, en Latino América aumentó en un 25%, sin embargo, en el Perú disminuyó en casi un 60%.

Los ensayos clínicos, son las herramientas que permiten el descubrimiento de nuevas alternativas de tratamientos, vacunas y estrategias para poder tratar una enfermedad y mejorar la calidad de vida de las personas. Estos, son realizados en hospitales o clínicas autorizadas por profesionales de la salud entrenados en

Buenas Prácticas Clínicas (BPC), monitoreados por patrocinadores, comités institucionales de ética en investigación y la agencia reguladora nacional. Estos últimos tienen como objetivo, velar por el cumplimiento de los más altos estándares normativos.

De acuerdo con la información del Instituto Nacional de Salud, el número de ensayos clínicos conducidos en el país han sufrido una caída dramática en los últimos 14 años. Se sabe que, en el 2009, en el Perú se autorizaron 134 ensayos clínicos, mientras que para el pasado 2022, solo fueron aprobados 35, es decir una reducción del 74%. Esta problemática está afectando no solo a los pacientes, si no, que involucra directamente cerca de 1,500 puestos de trabajo y otros de manera indirecta.

En ese contexto, Ángela Flores, directora ejecutiva de ALAFARPE comenta: “Existe una importante oportunidad en cuanto a la generación de evidencia clínica en el Perú. Es fundamental trabajar todos en conjunto para tener procesos más ágiles que permitan que el país vuelva a ser competitivo en la

materia. Esta actividad beneficia a los pacientes peruanos, especialmente a quienes conviven con enfermedades raras o huérfanas, ya que puede representar una de las pocas opciones de tratamiento”.

Es importante indicar que en la actualidad existen más de 4,200 pacientes con diferentes patologías, principalmente oncológicas, que ven en riesgo la continuidad de su participación en ensayos clínicos. Así mismo, hay cerca de 1,500 puestos de trabajo involucrados directamente en la actividad de ensayos clínicos y otros de manera indirecta.

Seguir realizando este tipo de investigaciones trae consigo el intercambio de conocimiento y transferencia de tecnología que permite la actualización continua de los profesionales de la salud que desarrollan esta actividad, pero adicionalmente, también es una actividad económica que puede contribuir al incremento de la inversión extranjera en el Perú. En este sentido, “El país podría llegar a percibir más de US\$50 millones anuales de inversión en investigación (inversión extranjera directa), si se realizara el número de ensayos que podemos conducir con los recursos actuales.” Indicó Flores.

Los ensayos clínicos son fundamentales para enfrentar situaciones críticas de salud pública, como las pandemias, como lo pudimos ver con la covid-19- Gracias a la colaboración sin precedentes entre la industria farmacéutica, los investigadores y los estados, se logró crear múltiples alternativas de vacunas, diagnósticos y tratamientos para hacer frente a la pandemia y salvar millones de vidas en todo el mundo. Los avances científicos y tecnología desarrollada son de vital importancia para hacer frente a retos de salud pública ahora y en el futuro. Es por esto que urge acciones de parte de las autoridades nacionales que promuevan políticas y normas que faciliten el desarrollo de

la investigación clínica en el país que le permita volver a ser referente de esta actividad en la región y en el mundo.

Nota de Salud y Fármacos: Es cierto que se requieren ensayos clínicos para sacar medicamentos al mercado, pero también sabemos que en este momento la mayoría de los ensayos clínicos están financiados por la industria, muchos de ellos tienen problemas de diseño y hay sesgos en su publicación. Toda la industria de los ensayos clínicos está imbuida por falta de transparencia, que a su vez impide que investigadores independientes verifiquen sus resultados. Gracias a las políticas de las agencias reguladoras de Canadá y Europa se ha tenido acceso a los datos originales de algunos ensayos, y los análisis que han hecho los grupos de investigadores independientes distan de los publicados por la industria.

El estudio que ha hecho Salud y Fármacos con la Universidad El Bosque en siete países de América Latina demuestra que los Comités de Ética en Investigación (CEI) no tienen los recursos necesarios para proteger a los participantes en los ensayos clínicos, y todo parece indicar que las agencias reguladoras de América Latina, cuando se trata de ensayos clínicos financiados por la industria se limita a hacer una revisión administrativa, sin evaluar a fondo el diseño científico de los ensayos ni si se respetan los principios éticos aceptados internacionalmente.

Hasta ahora, los ensayos se hacían en establecimientos de salud, ahora se están promoviendo los ensayos descentralizados, es decir fuera de los hospitales. No queda claro como serán revisados por los CEI, ni si estos podrán supervisarlos.

Tal como se están realizando los ensayos clínicos, los que más se benefician son la industria farmacéutica y los equipos de investigación. No se pueden promover como actividades que beneficiarán la economía ni la salud de los participantes.

Perú. Ensayos aleatorizados publicados por instituciones ubicadas en Perú: estudio bibliométrico del periodo 2000 a 2022

Triveño Torres MA, Sacravilca Flores A, Roque-Henriquez JC

Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 29 de mayo de 2023

<https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1569> (de libre acceso en español)

Resumen

Objetivo: Caracterizar la producción científica de ensayos aleatorizados por instituciones ubicadas en Perú del 01 de enero de 2000 al 30 de diciembre de 2022.

Materiales y Métodos: Estudio bibliométrico, se revisaron dos bases de datos (MEDLINE y SciELO). Se incluyeron artículos originales en la que al menos un autor consignó como filiación una institución ubicada en Perú. Se caracterizó la producción científica según: área temática, participación de instituciones ubicadas en Perú, revistas científicas en las que se publicaron los artículos, y aprobación de los estudios por un Comité de Ética en Investigación (CEI).

Resultados: Se analizó un total de 402 artículos, se evidenció una tendencia creciente de la producción científica, pasando de

seis en el año 2000 a 39 en el año 2021, el área temática predominante es la infecciosa, las dos primeras instituciones con mayor número de ensayos aleatorizados pertenecen al sector educación, 189 (47,0%) artículos fueron publicados en revistas de Estados Unidos, en 37 (9,2%) artículos no se consigna información de aspectos éticos o no se declara explícitamente si fue o no aprobado por un CEI.

Conclusión: Hay una tendencia creciente de la producción científica sobre este diseño de estudio, el área temática predominante es la infecciosa, las instituciones peruanas más productivas pertenecen al sector educación, cerca de la mitad de los artículos fueron publicados en revistas de Estados Unidos, y en una décima parte de los artículos no se señala explícitamente si el estudio fue o no aprobado por un CEI.

Reino Unido. **Ensayos clínicos comerciales en el Reino Unido: la evaluación de Lord O'Shaughnessy**
(*Commercial clinical trials in the UK: the Lord O'Shaughnessy review*)

Department of Health and Social Care, Department for Science, Innovation and Technology,
and Office for Life Sciences, 26 de mayo de 2023

<https://www.gov.uk/government/publications/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: descenso en la realización de ensayos clínicos en el Reino Unido, política farmacéutica, Lord O'Shaughnessy

Detalles

En febrero de 2023, el gobierno encargó una revisión independiente de los ensayos clínicos para identificar formas de resolver los retos clave que hay que abordar para hacer ensayos clínicos comerciales en el Reino Unido, y así poder transformar el entorno de los ensayos clínicos comerciales en ese país. La revisión concluye con 27 recomendaciones, que incluyen tanto acciones prioritarias que se puedan implementar en 2023, como ambiciones a más largo plazo para incrementar la realización de ensayos clínicos comerciales en el Reino Unido.

La revisión fue dirigida por Lord James O'Shaughnessy, socio principal de la consultora Newmarket Strategy, miembro del Consejo de Health Data Research UK (HDR UK) y ex ministro de Salud. Durante la revisión, Lord O'Shaughnessy trabajó estrechamente con la industria y una amplia gama de partes interesadas en los ensayos clínicos del Reino Unido.

La respuesta del Gobierno acoge, en principio, todas las recomendaciones de la revisión y asume cinco compromisos

principales, y les asigna £121 millones. En otoño se publicará una actualización sobre su implementación, en la que se expondrán los avances realizados en relación con estos compromisos y se dará una respuesta exhaustiva a las recomendaciones restantes.

El informe final de la revisión independiente de los ensayos clínicos comerciales en el Reino Unido está disponible en este enlace:

<https://www.gov.uk/government/publications/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review-final-report>

Respuesta del Gobierno a la revisión de Lord O'Shaughnessy sobre los ensayos clínicos comerciales en el Reino Unido está disponible en inglés en este enlace:

<https://www.gov.uk/government/publications/commercial-clinical-trials-in-the-uk-the-lord-oshaughnessy-review/government-response-to-the-lord-oshaughnessy-review-into-commercial-clinical-trials-in-the-uk>

Reino Unido aumenta la inversión en investigación sobre ciencias de la vida

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Tags: promover los ensayos clínicos, apoyar a la industria farmacéutica, control de precio de los medicamentos de marca

Andrew Joseph informó [1] que el Reino Unido, a finales de mayo decidió invertir US\$800 millones en impulsar las ciencias de la vida, destacando el esfuerzo de las autoridades en apoyar a la industria farmacéutica, aun cuando las empresas biofarmacéuticas han manifestado que las políticas de control de precios que está impulsado en gobierno disuaden su interés por seguir invirtiendo en el país.

Estos fondos se invertirán en:

- El Biobanco del Reino Unido (US\$190 millones), una importante iniciativa de genómica y salud con datos de medio millón de participantes,
- Construir un nuevo centro de investigación y mejorar la colaboración con la industria y el mundo académico.
- Impulsar la investigación clínica en salud mental.
- Inversiones en tecnología de fabricación farmacéutica y desarrollo de la mano de obra.

- Un plan para aumentar y racionalizar los ensayos clínicos de la industria (US\$150 millones, para aumentar el número de ensayos clínicos y el acceso a los datos del Sistema Nacional de Salud (NHS)). Según la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, el número de ensayos clínicos de fase 3 financiados por la industria que se realizan en el Reino Unido se redujo en un 48% entre 2017 y 2021.

“Se trata de empresas que hacen crecer nuestra economía al tiempo que aportan beneficios mucho más amplios a nuestra salud, y esta inversión multimillonaria les ayudará a llegar aún más lejos”, declaró en un comunicado el Ministro de Hacienda, Jeremy Hunt.

El nuevo informe sobre ensayos clínicos elaborado por Lord James O'Shaughnessy, ex ministro de Salud ofrece 27 recomendaciones, incluyendo cuadruplicar el reclutamiento para 2027, realizar más ensayos en entornos de atención primaria o de forma remota, reducir los plazos para que los reguladores aprueben los estudios en 60 días, incentivar a los proveedores para que participen en la investigación clínica, utilizar los datos del NHS para identificar a posibles participantes.

Sin embargo, para aumentar el número de los ensayos clínicos se tendrán que superar varios escollos. Por ejemplo, a pesar de que hay un sistema unificado de salud, las empresas que desean

realizar ensayos a veces tienen que llegar a acuerdos con grupos locales y hospitales individuales. Las empresas se han quejado de que es difícil acceder a los datos anónimos de los pacientes. Algunos médicos también ven con escepticismo la investigación patrocinada por la industria y, o bien están demasiado ocupados, o simplemente no están interesados en participar e inscribir pacientes. Unos US\$150 millones del paquete de ayuda se destinarán a allanar estas dificultades.

Richard Torbett, director general de la ABPI, afirmó que el paquete de medidas del Gobierno "ayudará a encarrilar al Reino

Unido hacia el cumplimiento de su visión sobre las ciencias de la vida" y que la aplicación de las recomendaciones de O'Shaughnessy "puede ser un trampolín para cumplir la ambición del Reino Unido de convertirse en una superpotencia científica". Pero también advirtió que la inversión de la industria en el Reino Unido sería limitada si las partes no llegan a un acuerdo más favorable sobre la negociación de los precios de los medicamentos de marca.

Fuente Original

1. Joseph A. U.K. unveils \$800 million package to bolster life sciences amid concern over biopharma investments. Statnews, May 25, 2023

Ensayos Clínicos y Ética

Se han recuperado los dos ensayos pivotaes sobre el uso fluoxetina en niños y adolescentes con depresión

(Restoring the two pivotal fluoxetine trials in children and adolescents with depression)

Gøtzsche PC, Healy D.

Int J Risk Saf Med. 2022;33(4):385-408. doi: 10.3233/JRS-210034. PMID: 35786661.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35786661/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

Tags: ensayos clínicos fraudulentos, antidepresivos en niños, suicidio por consumo de antidepresivos, recuperar datos de ensayos clínicos, ensayos clínicos en psiquiatría, corregir información equivocada en revistas médicas

Resumen

Antecedentes: La aprobación de la fluoxetina para tratar la depresión en niños y adolescentes se basó en los resultados de dos ensayos controlados con placebo, X065 y HCJE, con 96 y 219 participantes, respectivamente.

Objetivo: Revisar estos ensayos, que parece que se han informado de forma errónea.

Métodos: Revisión sistemática de los informes de los estudios clínicos (Clinical Study Reports) y de las publicaciones. Los criterios primarios de valoración fueron las variables de eficacia que se incluyeron en los protocolos de los ensayos, los acontecimientos suicidas y los precursores de las tendencias suicidas o violencia.

Resultados: Faltaba información esencial y había incoherencias numéricas inexplicables. (1) Los resultados de eficacia estaban sesgados a favor de la fluoxetina por las diferencias en los abandonos y la falta de datos. Su eficacia, utilizando la Children's Depression Rating Scale-Revised fue el 4% de la puntuación basal, lo que no es clínicamente relevante. Los pacientes valoraron a la fluoxetina como no eficaz. (2) Los eventos suicidas no se incluyeron en las publicaciones, ni en los informes de los ensayos clínicos. Los precursores de las tendencias suicidas o de la violencia ocurrieron con más frecuencia en el grupo tratado con fluoxetina que en el grupo placebo. En el ensayo HCJE, el número necesario para causar daño fue 6 para los eventos del sistema nervioso, 7 para el daño moderado o grave, y 10 para el daño grave. Tras 19 semanas de tratamiento, la fluoxetina redujo la estatura y el peso en 1,0 cm y 1,1 kg, respectivamente, y prolongó el intervalo QT.

Conclusiones: Nuestro reanálisis de los dos ensayos pivotaes mostró que la fluoxetina es insegura e ineficaz.

Nota de Salud y Fármacos. MaryAnne Demasi escribió el 10 de mayo un blog titulado "Prozac "unsafe & ineffective" for young people, analysis finds"

<https://maryannedemasi.substack.com/p/prozac-unsafe-and-ineffective-for> que dice lo siguiente:

Las discrepancias

Cuando Gøtzsche y Healy compararon los informes de los estudios clínicos (clinical study reports CSR) de los dos ensayos con fluoxetina con lo publicado en las revistas médicas identificaron múltiples problemas.

Muchos episodios suicidas de personas tratadas con fluoxetina o bien no se incluyeron en los informes publicados o fueron etiquetados incorrectamente.

Por ejemplo, en el estudio 1, el CSR describía a dos pacientes que habían intentado suicidarse a los 12 y 15 días de tomar fluoxetina, pero estos sucesos se excluyeron del artículo publicado en una revista.

Se detectaron problemas de "cegamiento" en ambos ensayos, lo que significa que los investigadores probablemente sabían qué pacientes tomaban el fármaco y cuales el placebo.

También descubrieron que las personas reclutadas para el ensayo, que ya estaban tomando un antidepresivo, sólo tuvieron una semana para "eliminar" el fármaco de su organismo antes de iniciar el proceso de aleatorización.

Esto provocó graves síntomas de abstinencia en algunos de los participantes en el grupo placebo, lo que dificultó la determinación del verdadero nivel de daños en el grupo que recibió el tratamiento.

Por último, cuando Gøtzsche y Healy analizaron los datos sobre el criterio primario de valoración -que era la depresión- no se observó ningún beneficio significativo de la fluoxetina en comparación con el placebo.

¿Las revistas hacen la vista gorda?

Escribí a ambas revistas preguntando si los editores considerarían corregir las discrepancias y delinear claramente los efectos adversos que no se informaron en los artículos publicados a través de una fe de erratas.

Ninguna de las dos revistas lo ha hecho.

El editor de Arch Gen Psychiatry (ahora JAMA Psychiatry) rechazó las preocupaciones sobre los dos intentos de suicidio que se omitieron en su publicación del Estudio 1, y no ha hecho ninguna corrección o aclaración.

En respuesta, Gøtzsche dijo: "Es totalmente inaceptable. Cuando se omiten los intentos de suicidio en los artículos de las revistas, como ha ocurrido en muchos ensayos de este tipo, cambia por completo el perfil de seguridad de los medicamentos. Es información importante que los pacientes deberían conocer antes de plantearse tomar las pastillas".

Gøtzsche estableció similitudes con otro ensayo controlado con placebo en adolescentes que involucró al fármaco Paxil (paroxetina).

En el Estudio 329 de GlaxoSmithKline se afirmaba que "la paroxetina es generalmente bien tolerada y eficaz", pero cuando los investigadores restauraron los datos del ensayo utilizando los documentos que se entregan a las agencias reguladoras, resultó lo contrario.

"Una restauración de los datos del Estudio 329 mostró que la paroxetina no era ni segura ni eficaz para tratar la depresión en niños y adolescentes", dijo Gøtzsche.

"Se habían omitido muchos episodios suicidas con paroxetina o habían sido encubiertos bajo otros nombres, como labilidad emocional. Lo considero un fraude", añadió.

El editor de J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (JAACAP), que publicó el Estudio 2 sobre la fluoxetina, dijo que no respondería a las críticas hasta que las discrepancias documentadas por Gøtzsche y Healy se publicaran en una revista revisada por expertos.

El proceso duró más de un año, pero el artículo de Gøtzsche y Healy ya se ha publicado en una revista revisada por expertos y se ha enviado a la JAACAP para su revisión.

La JAACAP dijo en un comunicado:

La JAACAP se toma muy en serio su responsabilidad de garantizar la integridad científica. Como se indica en la guía para los autores, la revisión de las críticas posteriores a la publicación se gestionará de acuerdo con las directrices del Comité de Ética en las Publicaciones (COPE). Le comunicaremos el resultado del proceso de revisión...

¿Por qué es importante?

La restauración de ensayos antiguos ha revelado a pacientes y médicos que muchos de los datos que se publican en las revistas revisadas por pares son incompletos, sesgados y, a menudo, elegidos a dedo.

La exclusión de los intentos de suicidio y los suicidios distorsiona la literatura médica y las guías de prescripción hasta tal punto de no poder confiar en ellas. También pueden reducir las opciones para utilizar intervenciones más seguras y eficaces, como la psicoterapia.

"He oído de familias cuyos hijos se suicidaron a causa de los antidepresivos. No deberíamos recetarlos a los jóvenes", afirma Gøtzsche.

"Nuestro metaanálisis de diez ensayos mostró que la psicoterapia reducía a la mitad la incidencia de nuevos intentos de suicidio en pacientes ingresados tras un intento de suicidio. Lo que deberían recibir es psicoterapia, no pastillas", añadió.

En última instancia, son los pacientes quienes pagan el precio, a veces con sus vidas, de que los datos clínicos estén distorsionados y de que las revistas que se nieguen a corregir errores obvios.

Los antidepresivos como la fluoxetina duplican el riesgo de suicidio y de comportamientos agresivos en niños y adolescentes, a menudo disminuyen la calidad de vida, causan disfunción sexual en cerca del 50% de los usuarios, y estos daños pueden permanecer mucho después de intentar dejarlos.

En conclusión, el uso de fluoxetina en jóvenes para tratar la depresión no parece estar justificado: el nuevo análisis concluye que el fármaco es inseguro e ineficaz.

Incidencia de cambios en los criterios primarios de valoración durante la realización de los ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 de tipo oncológico (*Incidence of Primary End Point Changes Among Active Cancer Phase 3 Randomized Clinical Trials*)

Florez MA, Jaoude JA, Patel RR, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2313819. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.13819

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2805005> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: fraude en los ensayos clínicos, fraude en oncología, cambios en los criterios primarios de valoración

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuál es la tasa de cambios en los criterios primarios de valoración (en inglés Primary End Point PEP) entre los

ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 de tipo oncológico que están activos y se están implementando?

Hallazgos: En este estudio transversal que incluyó 755 ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 de tipo oncológico, se identificaron cambios al criterio primario de valoración, tras el

inicio del ensayo, en el 19% de los protocolos. Los artículos publicados no informaron los cambios en el criterio primario de valoración para el 70% de los ensayos.

Significado: Los hallazgos sugieren que los cambios al criterio primario de valoración después de la activación del ensayo son frecuentes y se informan con poca frecuencia en los artículos sobre los ensayos.

Resumen

Importancia: Los cambios en el criterio primario de valoración (PEP) de un ensayo clínico activo plantean dudas sobre la calidad del ensayo y el riesgo de sesgo en la notificación de resultados. Se desconoce cómo la frecuencia y la transparencia de los cambios informados dependen del método utilizado para informar, y si los cambios se asocian con la positividad del ensayo (es decir, el ensayo cumplió con el umbral estadístico preespecificado para considerarlo exitoso según el criterio primario de valoración).

Objetivos: Evaluar la frecuencia de los cambios en los criterios primarios de valoración que se notifican en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de tipo oncológico y si estos cambios se asocian con el éxito del ensayo.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio transversal utilizó datos disponibles públicamente sobre los ECA de fase 3 con productos oncológicos, que ya se habían concluido y estaban registrados en ClinicalTrials.gov, desde el inicio de la base de datos hasta febrero de 2020.

Medidas y resultados principales: El resultado principal fue el cambio entre el criterio de valoración primario que se informó al inicio y el que se informó al final del ensayo, evaluado mediante 3 métodos: (1) historial de cambios rastreados en ClinicalTrials.gov, (2) cambios autoinformados que se dan a

conocer en el artículo y (3) cambios informados en el protocolo, incluyendo todos los documentos relacionados con el protocolo disponibles. Se realizaron análisis de regresión logística para evaluar si los cambios al criterio primario de valoración se asociaban con la aprobación por parte de la FDA o la positividad del ensayo.

Resultados: De los 755 ensayos incluidos, a través de por lo menos uno de los tres métodos de detección se detectaron cambios en los criterios primarios de valoración en 145 (19,2%). De los 145 ensayos con cambios en el criterio primario de valoración, 102 (70,3%) no habían revelado dichos cambios en el manuscrito. Hubo una variabilidad significativa en la detección de cambios en los criterios primarios de valoración según el método utilizado ($\chi^2 = 72,1$; $P < 0,001$).

Teniendo en cuenta todos los métodos, los cambios al criterio primario de valoración se detectaron en tasas más altas cuando se disponía de varias versiones del protocolo (47 de 148 [31,8%]) en comparación con una versión (22 de 134 [16,4%]) o sin protocolo (76 de 473 [16,1%]) ($\chi^2 = 18,7$; $P < 0,001$). El análisis multivariable demostró que los cambios en los criterios de valoración se asociaron con la positividad del ensayo (odds ratio, 1,86; IC 95%, 1,25-2,82; $P = 0,003$).

Conclusiones y relevancia: Este estudio transversal reveló tasas importantes de cambios en los criterios primarios de valoración entre de los ECA activos; los cambios a estos criterios fueron infranotificados en los artículos publicados, y en su mayoría se produjeron después de las fechas notificadas de finalización de los estudios. Las frecuentes discrepancias entre la tasa de cambios en los criterios primarios de valoración que se han detectado cuestionan el papel de una mayor transparencia y la exhaustividad con la que se identifican los cambios claves que se hacen a los ensayos clínicos activos.

Los asesores de la FDA critican el diseño del ensayo clínico con opiáceos propuesto por la agencia. Los asesores afirman que los resultados de un estudio de inscripción enriquecida no podrían generalizarse ampliamente. (FDA Panelists Slam Agency's Proposed Opioid Trial Design — Advisors said outcomes from an enriched enrollment study would not be broadly generalizable)

Michael DePeau-Wilson

MedPage Today, 20 de abril de 2023

<https://www.medpagetoday.com/painmanagement/opioids/104117>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: ensayo clínico problemático, ensayo con opioides, FDA, adicción a opioides

Los asesores de la FDA recomendaron que la agencia reconsiderara el diseño del ensayo poscomercialización que tenían previsto para evaluar la eficacia y tolerancia a largo plazo de los opiáceos en pacientes con dolor crónico.

Sin someterlo a votación, el Comité Asesor de Productos Farmacéuticos Anestésicos y Analgésicos [1] expresó preocupaciones por el uso de un diseño de retirada aleatorizado, con inscripción enriquecida, como estudio obligatorio de fase IV para ciertos opiáceos actualmente disponibles en el mercado.

"Realmente no creo que esto nos aporte respuestas a la pregunta clínicamente más significativa para esta población: si es mejor

utilizar opiáceos que analgésicos no opiáceos u otras alternativas de tratamiento para tratar el dolor", dijo el presidente del comité, el Dr. Brian T. Bateman de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford en Palo Alto, California. "Creo que es ahí donde realmente debería centrarse la atención de la agencia".

El ensayo, de 12 meses de duración —para pacientes con dolor crónico no oncológico, con tolerancia inicial a un opiáceo de liberación prolongada o de acción prolongada—, incluiría una parte abierta seguida de un período de reducción progresiva del medicamento, y el grupo control recibiría placebo durante cierto período.

"Es mucho trabajo para una respuesta que posiblemente sea muy predecible", afirma la doctora Mary Ellen McCann de la Facultad de Medicina de Harvard. "Se llama inscripción enriquecida. Casi

creo que es una inscripción mejorada. Está diseñado para dar un resultado positivo antes de que el estudio haya empezado".

La Dra. Maura S. McAuliffe, enfermera anestésista, de la Universidad de Carolina del Este en Greenville (Carolina del Norte), dijo: "Tengo la impresión de que, utilizar un término anticuado carece de validez aparente. Para mí, los resultados son muy predecibles. Si le das a alguien... 42 semanas de terapia con opiáceos en dosis relativamente altas, potencialmente hasta 240 mg al día, sí, creo que se aliviará su dolor".

Antes de compartir sus reservas generales sobre la propuesta de la agencia, el comité debatió la viabilidad del diseño de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida, y recaló varias preocupaciones específicas, incluyendo el programa más corto de reducción progresiva del medicamento y el uso de puntuaciones de dolor como criterio secundario de valoración. Varios asesores afirmaron que el enfoque en la funcionalidad del paciente sería más significativo desde el punto de vista clínico que las puntuaciones de dolor informadas por el propio paciente. También recomendaron aumentar el período de reducción del medicamento a un mínimo de 14 días.

"Una de las principales preocupaciones acerca del diseño propuesto es que se subestiman un poco los posibles riesgos", dijo el Dr. Mark C. Bicket de la Universidad de Michigan en Ann Arbor. "Si bien la validez interna sería alta, podría haber algunas dificultades de interpretación, y no necesariamente proporcionaría información clínicamente tan relevante, cuando hay grandes oportunidades para ello, así que yo sin duda estaría a favor de considerar algunos de estos otros diseños".

El comité también señaló que era poco probable que el diseño del estudio permitiera que los investigadores retuvieran a un número suficiente de participantes, lo que podía afectar a la interpretación de los resultados.

Aunque los asesores consideraron que la duración del estudio (de 38 a 52 semanas) sería aceptable para evaluar la eficacia a largo plazo, expresaron su preocupación por la seguridad y la posibilidad de confusión durante un ensayo tan largo. También albergaban dudas por si habría un número suficiente de participantes dispuestos a permanecer en el grupo placebo durante la duración propuesta del estudio.

Aunque el personal de la FDA reconoció varios retos, también hizo hincapié en que el estudio de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida sería probablemente la mejor opción disponible, teniendo en cuenta las dificultades de llevar a cabo un ensayo clínico controlado con placebo para el dolor crónico durante un largo período de tiempo.

Durante la parte de comentarios públicos de la reunión, varias partes interesadas expresaron su desaprobación al diseño de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida, y al fracaso del Consorcio de Requisitos Postcomercialización de Opiáceos y la FDA para estudiar con éxito la eficacia y seguridad a largo plazo de los opiáceos en los 10 años transcurridos desde que se emitió el requisito original de hacer estudios de poscomercialización en 2013 [2].

"El estudio de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida no es de doble ciego. Ni siquiera es simple ciego. Es probable que los pacientes que toman un medicamento con un fuerte efecto psicoactivo durante semanas y meses, y luego cambian a un placebo, se den cuenta", afirmó el doctor Andrew Kolodny, codirector de la Opioid Policy Research Collaborative de la Heller School for Social Policy and Management de la Universidad Brandeis de Waltham (Massachusetts). "Por obvias razones, los resultados del estudio de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida no son generalizables, porque solo se aleatoriza a los pacientes que toleran y consideran útiles a los opiáceos".

El doctor Caleb Alexander de la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health de Baltimore, añadió: "Supongo que la pregunta es por qué más de 20 años después de esta epidemia, la FDA se arriesgaría a desperdiciar este valioso momento para analizar la persistencia de la eficacia entre una subpoblación muy selecta, en lugar de exigir a los patrocinadores que demuestren en primer lugar si los opiáceos de liberación o acción prolongada funcionan".

Aunque la FDA suele seguir los consejos de sus comités asesores, no está obligada a hacerlo.

Referencias

1. Food and Drug Administration. April 19, 2023: Meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products. May 5, 2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-19-2023-meeting-anesthetic-and-analgesic-drug-products-advisory-committee-meeting-announcement>
2. Fiore, K. FDA Tightens Opioid Labeling. *MedPage Today*. September 10, 2013. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/publichealth/41503>

Nota de Salud y Fármacos. Según una nota publicada en Statnews [1] el diseño del nuevo estudio requiere cambiar a el tratamiento a los participantes, en lugar de recibir el opiáceo que les han prescrito, recibirían morfina de liberación prolongada. A continuación, un subgrupo seleccionado al azar pasaría, sin notificación previa, a un grupo placebo. Ese grupo iría dejando de tomar opiáceos durante un periodo de ocho semanas.

Más concretamente, los expertos criticaron el estudio propuesto por centrarse específicamente en la hiperalgesia, una condición paradójica en la que algunos pacientes se vuelven más sensibles al dolor después de tomar opiáceos, en contraposición a otros daños potenciales más frecuentes, como la adicción.

El periodo de reducción de ocho semanas también fue muy criticado. Según algunos médicos, retirar a los pacientes de los opiáceos en un periodo tan breve podría provocar síntomas de abstinencia significativos, lo que haría evidente, tanto para los investigadores como para los participantes, qué pacientes han sido asignados al grupo placebo.

Diana Zuckerman, presidenta de la organización sin ánimo de lucro National Center for Health Research, durante la parte de comentarios públicos, dijo "¿Es ético exigir a los pacientes dependientes de opiáceos que reciban una dosis alta de morfina,

seguida de una disminución rápida, seguida de placebo? ¿No les hará eso potencialmente aún más desesperados y dependientes de los opioides?".

En un momento dado, Jay Horrow, un investigador de Bristol Myers Squibb que estaba presente en la audiencia como representante de la industria farmacéutica, sugirió que la pregunta de investigación que se estaba debatiendo era tan específica que la FDA debería considerar dejarla de lado por completo.

"La agencia debería plantearse seriamente: ¿Es un [requisito posterior a la comercialización] que no merece la pena? En otras palabras, no hacer ningún estudio", dijo.

Investigadores colombianos apoyados por EE UU acusados de experimentar con animales y seres humanos sin autorización

(US-backed researchers in Colombia accused of experimenting on animals, humans without approval)

Retraction Watch, 27 de abril de 2023

<https://retractionwatch.com/2023/04/27/us-backed-researchers-in-colombia-accused-of-experimenting-on-animals-humans-without-approval/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: maltrato animal en la investigación, ensayos clínicos no autorizados, FUCEP

El 16 de enero, los inspectores de una agencia medioambiental en el oeste de Colombia hicieron algunos descubrimientos preocupantes [1]. En unas instalaciones financiadas por EE UU, en las que supuestamente se realizaban investigaciones innovadoras sobre la malaria, los investigadores mantenían a docenas de monos en jaulas sucias, en recintos mal ventilados y excesivamente iluminados. Varios animales estaban manchados con heces. Algunos parecían enfermos y a uno le faltaba un ojo. En el aire flotaba un olor fétido. Un mono bebé yacía muerto en el suelo de una jaula.

No era la primera vez que la Fundación Centro de Primates [2] (FUCEP) enfrentaba problemas con las autoridades locales. En 2021, los inspectores detectaron indicios de "maltrato animal" en las instalaciones, situadas [3] a pocos kilómetros de la ciudad de Cali, y no encontraron a ningún veterinario. Y lo que es más grave, los investigadores responsables carecían de los permisos necesarios para experimentar con animales de laboratorio o mantenerlos en cautividad.

Pero los problemas pueden ser todavía más graves. Según una investigación llevada a cabo durante 18 meses por PETA (Personas por el Trato Ético de los Animales) —un grupo estadounidense de defensa de los derechos de los animales— la organización matriz de FUCEP (el Consorcio de Investigación Científica Caucaseco [4]) al parecer también se experimentó en personas sin aprobaciones éticas válidas. Estas acusaciones no se habían descrito antes en los medios de comunicación.

El consorcio, dirigido por el matrimonio colombiano Myriam Arévalo-Herrera y Sócrates Herrera, ha recibido más de US\$17 millones de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE UU desde 2003, además de otros fondos internacionales, según PETA.

"Estamos hablando de este matrimonio y sus tres hijos que manejan este consorcio al que están presentando como si fuera,

Los responsables de la FDA admitieron que hay pocas opciones buenas. "A lo largo de nuestras discusiones, se consideraron tres paradigmas de diseño de ensayos clínicos", dijo Elizabeth Kilgore, oficial médico de la División de Productos Anestésicos, Analgésicos y Adictivos de la FDA. "Debido a los desafíos de la farmacología de opioides y la población de pacientes, no creemos que ninguno de los diseños aborde idealmente la pregunta de investigación".

Referencia

1. Facher L. FDA's new plan to study opioids' effectiveness faces resistance Por si hay que poner nota arriba. Statnews, April 19, 2023 <https://www.statnews.com/2023/04/19/pain-opioid-study-design-fda-pushback/>

digamos, un campus universitario con varias escuelas, como independientes y así, pero todo es el mismo negocio, gestionado por las mismas personas", dijo Magnolia Martínez [5], de PETA, que dirigió la investigación.

Una foto aérea [6] de Google Maps del autodenominado "campus" [7] del consorcio muestra varios edificios en una zona boscosa. Uno de ellos es una gran casa en un cuidado jardín con un camino de entrada circular, una piscina y algunas estructuras más pequeñas. Un antiguo empleado de Caucaseco que habló en condición de anonimato dijo al blog de Retraction Watch que esta era la residencia de Herrera y Arévalo-Herrera. Era conocida como "la mansión", dijo la persona, y normalmente estaba fuera del alcance de los empleados del consorcio.

Ni Arévalo-Herrera ni Herrera respondieron a las peticiones de comentarios.

Cada año, los NIH conceden cientos de millones de dólares [8] en contratos o subvenciones a organizaciones extranjeras para la investigación con animales. Aunque esta financiación conlleva varios requisitos, como el cumplimiento de determinadas políticas de bienestar animal, los NIH se basan en la información facilitada por los propios beneficiarios para garantizar su cumplimiento. Según un nuevo informe [9] de la Oficina de Rendición de Cuentas del Gobierno de EE UU:

Los NIH no adoptan medidas, como por ejemplo realizar visitas a las instalaciones o exigir la verificación por terceros, para confirmar la fiabilidad de esta información. Como resultado, los NIH pueden estar perdiendo oportunidades de identificar y responder a posibles casos de incumplimiento de las normas de cuidado y uso de animales en centros de investigación extranjeros.

En diciembre, Martínez envió una carta [10] a los NIH con un resumen detallado de sus hallazgos. En marzo nos pusimos en contacto con la agencia para solicitar sus comentarios y nos dijeron:

Todos los animales utilizados en investigaciones financiadas por los NIH están protegidos por leyes, reglamentos y políticas que garantizan el máximo compromiso con el bienestar animal. Los NIH se toman muy en serio todas las acusaciones de incumplimiento e investigan cada una de ellas. Los NIH han abierto una investigación en relación con las acusaciones enviadas por PETA. Los NIH no comentan las alegaciones mientras haya una investigación en curso. Puede encontrar información sobre los procedimientos de supervisión del cumplimiento de la OLAW (Oficina de Bienestar de los Animales de Laboratorio o Office of Laboratory Animal Welfare) en: <https://olaw.nih.gov/sites/default/files/ComplianceOversightProc.pdf>.

También está en curso una investigación penal [11] por parte del procurador general de Colombia sobre las actividades de Herrera y Arévalo-Herrera. Y el contralor general de Colombia dijo en una carta obtenida por PETA que una auditoría de la agencia gubernamental que financió la investigación de la pareja durante décadas tendrá en cuenta las "presuntas irregularidades" [12] en la FUCEP.

La debacle de Caucaseco se ha difundido [13] ampliamente en Colombia, pero ha recibido poca [14] atención de los medios [15] en EE UU. Muchos de los hallazgos [16] de PETA aparecen en su sitio web, donde la organización también ha publicado documentación exhaustiva que se ha obtenido a través de solicitudes de libertad de información a organismos públicos y privados de Colombia.

Lo que no ha recibido atención de los medios hasta ahora es la denuncia de PETA de que al menos dos docenas de publicaciones científicas en las que el dúo de investigadores colombianos es coautor podrían estar afectadas por fraude. Según Martínez, los trabajos citan aprobaciones para investigaciones por parte de comités de ética —comités de revisión institucional (CRI) y comités institucionales para el cuidado y uso de animales— que aparentemente no existen.

Los artículos aparecen en varias revistas, entre ellas Nature Communications, Redox Biology, Vaccine, PLOS One, PLOS Neglected Tropical Diseases y otras. Martínez dijo que se puso en contacto con todas las revistas, describiendo sus hallazgos y señalando los artículos afectados. En sus correos electrónicos, que Retraction Watch ha visto, escribió:

Entre los múltiples hallazgos preocupantes que la investigación de PETA documentó están la falta de un comité de revisión institucional y un comité institucional para el cuidado y uso de animales debidamente establecidos. Según el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, no hay registros de comités de revisión institucional operando dentro de las organizaciones que Herrera y Arévalo controlan. Además, [los investigadores] no han podido mostrar ningún registro relacionado con un comité institucional para el cuidado y uso de animales propiamente [sic] establecido y funcional. Otros hallazgos tienen que ver con violaciones de las leyes colombianas de bienestar animal y otras normativas; discrepancias entre los salarios declarados al NIAID [Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas] y los salarios que realmente se pagan al personal implicado en actividades financiadas por el NIAID; aparente captura ilegal de monos Aotus; prácticas dudosas de

incorporación y gestión; declaraciones sin fundamento en las solicitudes de subvención del NIAID de Herrera; supuestos incumplimientos de las normas de bioseguridad, que provocaron que un empleado se infectara varias veces con el parásito de la malaria; y supuesta falta de integridad científica.

Después de que PETA publicara su investigación, más expleados de Herrera y Arévalo se han presentado con graves acusaciones, entre ellas la forma en que se les ordenó rellenar formularios en blanco de consentimiento informado como preparación para una posible auditoría, y cómo en muchos casos era imposible saber de quién eran las muestras humanas que estaban manipulando, ya que carecían de etiquetas. Según estas acusaciones, Herrera y Arévalo tampoco cumplían las normas básicas de investigación con seres humanos.

No todas las revistas respondieron, aunque algunas se comprometieron a hacer investigaciones.

Michael Davies [17], editor de integridad científica y ética de Redox Biology, que en 2018 publicó un estudio [18] en el que colaboraron los investigadores colombianos, le dijo a Martínez en un correo electrónico el 30 de marzo que la revista estaba de acuerdo "en que este caso era muy grave":

Hemos analizado el artículo que se publicó en Redox Biology y no parece implicar directamente muestras de la colonia de primates, pero nos tomamos muy en serio los comentarios relativos a la supuesta inadecuada manipulación de muestras humanas y datos manipulados, y nos gustaría hacer un seguimiento de este aspecto, en cuanto tengamos más datos al respecto.

Al día siguiente, en un correo electrónico de seguimiento, Davies añadió que el problema del comité de revisión institucional:

Es una cuestión crítica, pero también es una cuestión que no podemos evaluar fácilmente por nuestra cuenta. Así que, en cuanto tengan novedades al respecto, les rogamos que nos lo comuniquen para que podamos tomar las medidas oportunas.

Ripudaman Bains, jefe de equipo de Nature Communications, que publicó un ensayo clínico [19] de los investigadores colombianos el año pasado, le dijo a Martínez en un correo electrónico del 17 de abril:

En respuesta a su correo electrónico original, mis colegas y yo (en consulta con el equipo de Integridad de la Investigación de Springer Nature) llevamos a cabo una investigación exhaustiva sobre las inquietudes que usted planteó en relación con la aprobación del comité de revisión institucional para este estudio y, como es el proceso habitual en estos casos, planteamos estas inquietudes al Dr. Herrera y al Dr. Arévalo. Hemos comprobado que los autores obtuvieron la aprobación del Centro Internacional de Vacunas.

También hemos revisado los protocolos de estudio relativos al trabajo publicado y hemos llegado a la conclusión de que fueron evaluados adecuadamente. Como resultado de nuestra investigación, no tomaremos más medidas con respecto a este trabajo.

Martínez respondió: *Como mencioné en mi comunicado inicial, no hay registros de comités de revisión institucional debidamente establecidos y funcionales que estén afiliados a las organizaciones controladas por Herrera y Arévalo, incluyendo el Centro Internacional de Vacunas. Los funcionarios colombianos confirmaron esto a PETA.*

Bains solicitó entonces "la información de contacto de los funcionarios colombianos" para "poder ponerse en contacto con ellos directamente".

Retraction Watch envió un correo electrónico a las revistas PLOS para pedir comentarios, pero no hemos recibido respuesta. Springer Nature, el editor de Nature Communications, dijo que estaba investigando el caso.

Un portavoz de Elsevier, que publica Vaccine y Redox Biology, dijo a Retraction Watch:

Nos tomamos muy en serio estas acusaciones y estamos llevando a cabo una investigación exhaustiva, pero no podemos hacer comentarios hasta que la investigación haya concluido. Si se confirman las acusaciones, tomaremos las medidas oportunas.

El 19 de enero, las autoridades colombianas suspendieron todas las investigaciones con primates [20] en Caucaseco. Un mes después, rescataron a los 108 monos del centro [21], que al parecer [22] estaban en "muy malas condiciones". Tras la confiscación [23] de 180 ratones a principios de abril, "ya no quedan animales en Caucaseco", declaró Martínez.

Mientras tanto, entre las numerosas subvenciones de los NIH que Herrera [24] y Arévalo-Herrera [25] han conseguido, hay al menos un proyecto [26], destinado a desarrollar una vacuna contra la malaria, que sigue en marcha —al menos sobre el papel—. El proyecto ha recibido casi 1,75 millones de dólares de la agencia.

Referencias

1. Corporación Autónoma Regional del Valle del Cauco. Concepto técnico. Januar 16, 2023. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/Link-1.pdf>
2. Centro de Investigación Científica Caucaseco. Fundación Centro de Primates. (n.d.). <https://inmuno.co/cic/es/fucep-fundacion-centro-de-primates/>
3. Google Maps. [Ubicación del Centro Internacional de Vacunas (n. d.)] <https://www.google.com/maps/place/Centro+Internacional+De+Vacunas/@3.3031825,-76.4831794,197m/data=!3m1!1e3!4m6!3m5!1s0x8e309fbfada906ab:0x178c01c2d29f66d0!8m2!3d3.3034494!4d-76.4821417!16s%2Fg%2F11c205xq21?entry=ttu>
4. Centro de Investigación Científica Caucaseco. Consorcio para la Investigación Científica Caucaseco. (n. d.). <https://inmuno.co/cic/es/consorcio-2/>
5. Magnolia Martínez. (n.d.). LinkedIn. <https://www.linkedin.com/in/ruthmagnoliamartinezpena/>
6. Google Maps. [Ubicación del Centro Internacional de Vacunas (n. d.)] <https://www.google.com/maps/place/Centro+Internacional+De+Vacunas/@3.3031825,-76.4831794,197m/data=!3m1!1e3!4m6!3m5!1s0x8e309fbfada906ab:0x178c01c2d29f66d0!8m2!3d3.3034494!4d-76.4821417!16s%2Fg%2F11c205xq21?entry=ttu>
7. Core facilities at the Caucaseco Scientific Research Consortium. (n. d.). <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-3.pdf>
8. Animal Use in Research: NIH Should Strengthen Oversight of Projects It Funds at Foreign Facilities. (n.d.). U.S. GAO. <https://www.gao.gov/products/gao-23-105736>
9. Animal Use in Research: NIH Should Strengthen Oversight of Projects It Funds at Foreign Facilities. March, 2023. U.S. GAO. <https://www.gao.gov/assets/gao-23-105736.pdf>
10. Martínez M. Colombian grant awardees Caucaseco Scientific Research Center, PHS Assurance F20-00459, and Malaria Vaccine and Development Center, PHS Assurance F16-00043. December 21, 2022. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-2.pdf>
11. Fiscalía verifica posible maltrato animal en centro de investigación que utiliza monos para sus pruebas científicas en Valle del Cauca, 17 de febrero de 2023 <https://www.fiscalia.gov.co/colombia/noticias/fiscalia-verifica-posible-maltrato-animal-en-centro-de-investigacion-que-utiliza-monos-para-sus-pruebas-cientificas-en-valle-del-cauca/>
12. Rodríguez León A. G. Respuesta de fondo solicitud No. 2023-261830-82111-SE. Radicado No. 2023ER001357 del 30-01-2023. Irregularidades en la Fundación Centro Primates FUCEP. Solicitud del H.S. Fabián Díaz Plata. (n. d.). Bogotá. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-5.pdf>
13. El País. "Monos decomisados a Centro de Investigación Caucaseco siguen en cuarentena": CVC. *Noticias De Cali, Valle Y Colombia - Periódico: Diario El País*. May 17, 2023. <https://www.elpais.com.co/calimonos-decomisados-a-centro-de-investigacion-caucaseco-siguen-en-cuarentena-cvc.html>
14. Doornbos, C. NIH gave millions to researchers accused of vax-development "scam." *New York Post*. January 1, 2023. <https://nypost.com/2023/01/01/nih-gave-millions-to-researchers-accused-of-vax-development-scam/>
15. Caruzo, C. K. Exclusive – Colombia Shuts Down U.S. Taxpayer-Funded Lab Torturing Monkeys for 'Research.' *Breitbart*. July 7, 2023. <https://www.breitbart.com/latin-america/2023/02/10/exclusive-colombia-shuts-down-u-s-taxpayer-funded-lab-torturing-monkeys-research/>
16. NIH Rains U.S. Dollar on Overseas Monkey Laboratory-Apparently Without Ever Seeing What a Mess It Is. *PETA*. July 6, 2023. PETA Headlines. <https://headlines.peta.org/cruel-colombian-organizations/>
17. Davies M. *Editorial Board - Redox Biology - Journal - Elsevier*. (n.d.). <https://www.journals.elsevier.com/redox-biology/editorial-board/michael-davies-dphil>
18. Gardinassi, L. G., Arévalo-Herrera, M., Herrera, S., Cordy, R. J., Tran, V., Smith, M. R., Johnson, M. J., Chacko, B. K., Liu, K., Darley-Usmar, V. M., Go, Y., Jones, D. P., Galinski, M. R., & Li, S. Integrative metabolomics and transcriptomics signatures of clinical tolerance to Plasmodium vivax reveal activation of innate cell immunity and T cell signaling. *Redox Biology*, 17, 158–170. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.011>
19. Arévalo-Herrera, M., Gaitán, X. A., Larmat-Delgado, M., Caicedo, M. I. E., Herrera, S., Henao-Giraldo, J., Castellanos, A., Devaud, J., Pannatier, A., Oñate, J. M. C., Corradin, G., & Herrera, S. Randomized clinical trial to assess the protective efficacy of a Plasmodium vivax CS synthetic vaccine. *Nature Communications*, 13(1). 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29226-3>
20. Corporación Autónoma Regional del Valle del Cauca. Resolución 0710 No. 0713-00036 DE 2023. January 19, 2023. <https://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2023/04/LINK-4.pdf>
21. CVC. [@CvcAmbiental]. (2023, Febrero 17) *La CVC recuperó a 108 #Primates utilizados en estudio científico en #Cali* [Tweet]. Twitter. https://twitter.com/CvcAmbiental/status/1626714713282478080?ref_src=twsrc%5Etfw%7Ctwcamp=etweembed%7Ctwtterm%5E1626714713282478080%7Ctwgr%5E74d6553d1c57fc25278d3c49793d786a53bcd8c3%7Ctwcon%5E1_c10&ref_url=https%3A%2F%2Fwww.peta.org%2Fblog%2Fnih-colombia-monkeys-seized%2F

22. La Prensa Latina Media. 108 former lab monkeys given new shot at life in Colombia. *La Prensa Latina Media*. 2023. <https://www.laprensalatina.com/108-former-lab-monkeys-given-new-shot-at-life-in-colombia/>
23. Autoridades realizaron aprehensión preventiva de 180 especímenes en laboratorio de Cauceseco. (n.d.). <https://www.cali.gov.co/seguridad/publicaciones/175100/autoridades-realizaron-aprehension-preventiva-de-180-especimenes-en-laboratorio-de-cauceseco/>
24. *RePORT* } *RePORTER*. (n.d.). <https://reporter.nih.gov/search/ovlVyuJtZkmH5bEzQQM6hg/projects>

25. *RePORT* } *RePORTER*. (n.d.-
b). <https://reporter.nih.gov/search/rHMDtMbftkG7LEcwx25mGA/projects>
26. *RePORT* } *RePORTER*. (n.d.-
c). <https://reporter.nih.gov/search/ovlVyuJtZkmH5bEzQQM6hg/project-details/10305627>

Nota de Salud y Fármacos: El NIH ha rescindido el financiamiento a este centro de investigación.

Investigadores franceses denuncian al exdirector de un hospital por un ensayo de Covid "no autorizado"

(*French researchers slam former hospital director for 'unauthorised' Covid trial*)

France 24, 28 de mayo de 2023

<https://www.france24.com/en/europe/20230528-french-researchers-slam-former-hospital-director-for-unauthorised-covid-trial>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: covid-19, hidroxiquina, IHU Mediterráneo, ensayos clínicos problemáticos, ANSM, Didier Raoult, fraude en investigación, pandemia de covid

Organizaciones médicas francesas pidieron a las autoridades que sancionen al investigador Didier Raoult por "el mayor ensayo clínico 'no autorizado' jamás visto" sobre el uso de hidroxiquina para tratar el covid-19.

Dieciséis organizaciones de investigación escribieron un artículo de opinión, publicado en la página web del diario Le Monde el 28 de mayo de 2023 en el que dicen que Raoult, exdirector del hospital de investigación IHU Mediterráneo, y sus subordinados "prescribieron sistemáticamente medicamentos tan variados como la hidroxiquina, el zinc, la ivermectina y la azitromicina a pacientes que padecían covid-19... sin tener una base farmacológica sólida y sin ninguna prueba de su eficacia".

Los autores agregaron que los medicamentos siguieron prescribiéndose "durante más de un año después de que su ineficacia hubiera quedado absolutamente demostrada".

El respaldo de Raoult, respetado especialista en enfermedades tropicales ayudó a impulsar la hidroxiquina en las mentes del público durante los primeros días de la pandemia de coronavirus, alimentando la promoción del medicamento antimalárico que hicieron el ex presidente de EE UU Donald Trump y el entonces líder de Brasil Jair Bolsonaro.

En abril, la ANSM, autoridad francesa de medicamentos, dijo que el tratamiento con hidroxiquina "expone a los pacientes a posibles efectos secundarios que pueden ser graves".

Las organizaciones médicas que escribieron la columna de opinión dijeron que las autoridades deben tomar "medidas que correspondan a la gravedad de las infracciones" para promover la seguridad de los pacientes y "la credibilidad de la investigación médica francesa".

En marzo, Raoult publicó una "preimpresión" -que todavía no había sido sometida a revisión por los pares científicos- sobre el tratamiento de más de 30.000 pacientes diagnosticados con covid-19.

El año pasado, los fiscales de Marsella abrieron una investigación sobre el fraude y por hacer ensayos injustificados en humanos en el IHU Mediterráneo, con sede en la ciudad portuaria del sur, pero hasta ahora nadie ha recibido cargos en su contra.

No obstante, los inspectores escribieron un informe muy duro, y el gobierno solicitó una investigación sobre la conducta del IHU bajo la dirección de Raoult.

François Braun, Ministro de Salud de Francia, declaró el domingo a la emisora RTL que no haría comentarios sobre una investigación abierta, pero confirmó que el último estudio se incluiría en el ámbito de la investigación.

Raoult se jubiló como profesor en el verano de 2021 y fue sustituido en el IHU Mediterráneo en agosto 2022.

Un portavoz dijo que Raoult seguía siendo profesor emérito y seguía supervisando a dos estudiantes de doctorado que empezaron a trabajar en sus tesis antes de su partida.

Desde que Pierre-Edouard Fournier asumió el cargo en el IHU Mediterráneo como sustituto de Raoult, todos los ensayos clínicos con seres humanos se han suspendido.

El hospital declaró a la AFP que aguarda el pronunciamiento de la ANSM antes de reanudar los ensayos.

La ANSM declaró, sin fijar una fecha, que "el IHU Mediterráneo debe demostrar que ha respondido a las expectativas" antes de que se autoricen las pruebas en humanos.

Comites de Ética en Investigación

Competencias para los programas educativos sobre ética de la investigación en salud: Resultados de un proceso que utilizó métodos mixtos dirigido por los grupos de interés (*A Competency Framework for Health Research Ethics Educational Programs: Results from a Stakeholder-Driven Mixed-Method Process*)

Tackett, S., C. J. Ng, J. Sugarman, E. G. S. Daniel, N. Gopalan, Tivyashinee, A. Kamarulzaman, and J. Ali,
Ethics & Human Research 2023; 45 (3): 29-39, DOI: 10.1002/eahr.500166

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/eahr.500166> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: educación basada en competencias, ética de la investigación en salud, formación en bioética, desarrollo de capacidad para la ética en la investigación en salud

Resumen

Los programas educativos forman parte integral del desarrollo de capacidades en ética de la investigación en salud (HRE, *health research ethics*), pero no hay criterios de resultados que orienten dichos programas. Desarrollamos empíricamente un marco de competencias para la formación en ética de la investigación en salud: el Marco de competencias y resultados de los estudios de ética de la investigación (FRESCO, *Framework for Research Ethics Studies Competencies and Outcomes*). Para su desarrollo utilizamos métodos mixtos, tales como la elaboración de mapas conceptuales en grupo y una encuesta a expertos internacionales.

FRESCO incluye siete ámbitos de competencia:

(1) Conocimientos básicos;

(2) Leyes, regulaciones, guías y políticas para la supervisión de la investigación;

(3) Identificación, análisis y resolución de problemas éticos;

(4) Participación, comunicación y cabildeo;

(5) Aprendizaje continuo, educación, investigación y reflexión académica;

(6) Coordinación, defensa de la ética y capacidad de respuesta en los sistemas de investigación en salud; e

(7) Imparcialidad, honestidad y responsabilidad.

Estos ámbitos están detallados en 27 subdominios. Los encuestados valoraron muy positivamente la relevancia de FRESCO para la investigación en salud. FRESCO puede adaptarse y aplicarse en los programas educativos para perfeccionar los procesos de reclutamiento y selección, los métodos educativos y de evaluación, y las medidas de desempeño para garantizar que los programas educativos de HRE tengan los efectos previstos.

Estudio exploratorio sobre la situación de los comités de ética frente a emergencias sanitarias y brotes de enfermedades en Latinoamérica y Caribe.

Garau, M. L., Roitman, A. J., Durán, A., Nardi, C. S., & Vukotich, C. T. (2023).

Revista de Bioética y Derecho, 2023; 58, 93–107. <https://doi.org/10.1344/rbd2023.58.39887>

Resumen

Se realizó un estudio exploratorio a través de una encuesta a Comités de Ética en países de América Latina y el Caribe de habla hispana, con el fin de relevar su situación frente a emergencias sanitarias y consultar los dilemas éticos enfrentados en las investigaciones para COVID-19. Se obtuvieron respuestas de 106 comités, pertenecientes a 14 países.

Solamente el 24% respondió que existía una red de comunicación eficiente y efectiva entre comités, previa a la pandemia. El 45% respondió que no existían en su región comités específicos para evaluar proyectos vinculados a emergencias sanitarias con anterioridad a la pandemia.

El porcentaje de CEI que disponía de procedimientos previos para evaluar investigaciones en situaciones de emergencias

sanitarias, fue sólo de 7%, si bien el 52% estaba en proceso de elaboración a raíz de la pandemia. El porcentaje de CEI que consideró razonable un tiempo inferior a 5 días para la evaluación de proyectos de investigación, varió en virtud del diseño: 32% para los estudios observacionales y 12% para los ensayos clínicos con drogas o con vacunas. Los tres problemas éticos principales identificados en los estudios para COVID estuvieron relacionados con el consentimiento informado, los aspectos metodológicos y la poca información previa o falta de evidencia para los productos de investigación. Consideramos que debemos reformular la manera de pensar los problemas éticos de las emergencias hacia un abordaje global, con un enfoque preventivo, donde las redes de colaboración entre los CEI deberían convertirse en regla.

Fortalecimiento de la supervisión posterior a la aprobación por los comités de ética de la investigación: Retos y soluciones.
(*Strengthening postapproval oversight in research ethics committees: Challenges and solutions*)

Shetty, Yashashri Chandrakant; Seetharaman, Rajmohan.

Perspectives in Clinical Research 2023; 14(3):p 105-107, Jul-Sep 2023. | DOI: 10.4103/picr.picr_151_23

https://journals.lww.com/picp/Fulltext/2023/14030/Strengthening_postapproval_oversight_in_research.1.aspx (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: CEI, supervisión de los ensayos clínicos, supervisión ética de los ensayos clínicos, protección de los participantes en los ensayos clínicos

Conclusión

En el ámbito de la ética en investigación, los procesos de revisión previos a la aprobación reciben mucha atención, sin embargo, la supervisión posterior a la aprobación es igualmente vital para garantizar la realización ética de las investigaciones. Fortalecer la supervisión posterior a la aprobación requiere abordar los retos a

los que se enfrentan los comités de ética y aplicar soluciones eficaces. La colaboración entre las autoridades reguladoras, las instituciones de investigación y los organismos de financiación, junto con la adopción de tecnología y estrategias estandarizadas, puede mejorar enormemente los procesos de supervisión y revisión. Al dar prioridad a la supervisión posterior a la aprobación, podemos defender los principios de la ética en investigación, proteger los derechos y el bienestar de los participantes en investigación, acrecentar la credibilidad de los datos y fomentar la confianza en la comunidad científica.

España. El Comité Español de Ética de la Investigación que velará por una ciencia responsable

El Global, 2 de junio de 2023

<https://elglobal.es/politica/el-comite-espanol-de-etica-de-la-investigacion-que-velara-por-una-ciencia-responsable/>

Este organismo emitirá informes, propuestas y recomendaciones.

La ministra de Ciencia e Innovación, Diana Morant, ha presidido en la Casa de la Ciencia del CSIC en València la reunión de constitución del Comité Español de Ética de la Investigación, un nuevo órgano independiente y de carácter consultivo que velará por una ciencia responsable y la integridad de sus profesionales.

La ministra ha destacado que la creación de este Comité, que hoy se ha puesto en marcha, supone el desarrollo de la nueva Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. “Estamos haciendo una apuesta por la ciencia como nunca en la historia de España y queremos acompañarla de un compromiso ético”, ha afirmado Morant.

Entre las funciones del Comité está emitir informes, propuestas y recomendaciones sobre materias relacionadas con la ética profesional en la investigación científica y técnica, así como con la integridad científica y la investigación responsable.

También va a establecer los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de la investigación científica y técnica, que incluirán el tratamiento de conflictos de intereses. Estos códigos serán desarrollados por los comités de ética de las organizaciones que realizan y financian investigación.

Asimismo, el Comité representará a España en foros y organismos supranacionales e internacionales relacionados con la integridad científica, la investigación responsable y la ética de la

investigación, salvo en materia de bioética en la que la representación de España corresponderá al Comité de Bioética de España.

Primera reunión

Durante esta primera reunión, Morant ha solicitado al Comité un informe en materia de conflicto de intereses del personal de investigación y otro sobre las implicaciones éticas de la investigación en inteligencia artificial.

Los miembros del Comité han decidido por unanimidad elegir a Jordi Camí (Parque de Investigación Biomédica de Barcelona) como presidente y a Nuria Sebastián (Universitat Pompeu Fabra) como vicepresidenta.

Este órgano está formado por 12 expertos y expertas de reconocido prestigio en ámbitos como la bioética, el derecho, la filosofía de la ciencia, la inteligencia artificial, la biotecnología o la experimentación animal.

Nota de Salud y Fármacos: Para conocer los nombres de los integrantes de este CEI puede ir a “Gobierno y Comunidades Autónomas crean el Comité Español de Ética de la Investigación” *El Global*, 28 de abril de 2023 <https://elglobal.es/politica/gobierno-y-comunidades-autonomas-crean-el-comite-espanol-de-etica-de-la-investigacion/> o a <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/ciencia-e-innovacion/Paginas/2023/270423-morant-comite-etica-investigacion.aspx>

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Presentación, explicación y elaboración de la CONSORT Harms 2022: guía actualizada para la comunicación de daños en ensayos aleatorios

(CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials)

Junqueira D R, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier J J, Julious S A et al.

BMJ 2023; 381 :e073725 doi:10.1136/bmj-2022-073725

<https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-073725> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: Estándares Consolidados para el Reporte de Ensayos, Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT, CONSORT Harms 2022, reporte de daños en ensayos clínicos aleatorizados, integración de listas, CONSORT 2010.

Los ensayos controlados aleatorios siguen siendo el estándar de referencia para investigar los efectos de las intervenciones en la salud, y es esencial informar tanto los beneficios como los daños. Los Estándares Consolidados para el Informar los Ensayos (CONSORT principal, *Consolidated Standards of Reporting Trials*) incluye un elemento sobre la notificación de daños (es decir, todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo).

En el 2004, el grupo CONSORT desarrolló una ampliación: CONSORT Harms; sin embargo, ésta no se ha aplicado de forma consistente y requiere una actualización. Aquí describimos la CONSORT Harms 2022, que sustituye a la lista de verificación CONSORT Harms 2004, y mostramos cómo los ítems de CONSORT Harms 2022 se podrían incorporar a la lista principal de verificación CONSORT. Modificamos 13 ítems del CONSORT principal para mejorar la notificación de daños y añadimos tres ítems nuevos.

En este artículo, describimos CONSORT Harms 2022, cómo lo integramos en la lista de verificación CONSORT principal, y detallamos cada ítem relevante para la notificación completa de daños en ensayos controlados aleatorizados.

Hasta que el grupo CONSORT produzca una lista de verificación actualizada, los autores, revisores de revistas y editores de ensayos controlados aleatorios deberían utilizar la lista de verificación integrada que se presenta en este artículo.

Puntos resumen

- Los datos sobre los daños en los ensayos controlados aleatorios recopilados prospectivamente son importantes para informar la síntesis de conocimientos y las decisiones de pacientes y proveedores.
- Los ensayos controlados aleatorios deben medir e informar los beneficios y daños de las intervenciones en salud.
- Este artículo describe CONSORT Harms 2022, una guía que promueve una mejor notificación de los daños en las publicaciones de ensayos controlados aleatorios, y desarrolla la guía de notificación para cada elemento relevante para la notificación completa de los daños evaluados en los ensayos.
- Describimos la lista de verificación CONSORT Harms 2022 mostrando cómo se puede integrar en la lista principal de verificación CONSORT. Hasta que el grupo CONSORT produzca una lista de verificación actualizada, los autores de ensayos, los revisores de revistas y los editores deberían utilizar la lista de verificación integrada que se presenta en este artículo.

Sección y tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
Título y resumen			
Título y resumen	1a	El título debe indicar que es un ensayo aleatorio.	-
	1b (modificado)	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, ver CONSORT para resúmenes).	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados en los criterios de valoración de beneficios y daños, y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, ver CONSORT para resúmenes).
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Base científica y justificación del estudio	-
	2b (modificado)	Objetivos específicos o hipótesis	Objetivos específicos o hipótesis para los criterios de valoración de beneficios y daños
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluyendo la proporción de asignación	-
	3b	Cambios importantes en los métodos después del inicio del ensayo (como los criterios de elegibilidad), con los motivos	-

Sección y tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
Participantes	4a	Criterios de inclusión para participar	-
	4b	Entornos y lugares donde se recogieron los datos	-
Intervenciones	5	Descripción de las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir su reproducción, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente.	-
	6a (modificado)	Criterios de valoración primarios y secundarios preespecificados y completamente definidos, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron.	Criterios de valoración primarios y secundarios preespecificados y completamente definidos, tanto para los beneficios como para los daños, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron.
Criterios de valoración	6b	Cualquier cambio en los criterios de valoración del ensayo tras su inicio, señalando los motivos	-
	6c(nuevo)	-	Describir si se identificaron criterios de valoración de beneficios y daños no preespecificados y cómo se hizo, incluyendo los criterios de selección, si procede.
	7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra	-
Tamaño de la muestra	7b	Cuando proceda, explicación de cualquier análisis intermedio y de las guías de interrupción.	-
	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	-
Aleatorización: generación de secuencia	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como [aleatorización por] bloques y tamaño del bloque)	-
	9	Mecanismo utilizado para aplicar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados secuencialmente), describiendo cualquier medida adoptada para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	-
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para aplicar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados secuencialmente), describiendo cualquier medida adoptada para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	-
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién inscribió a los participantes y quién los asignó a las intervenciones.	-
Cegamiento	11a (modificado)	Si hubo cegamiento, ¿quién estaba cegado tras la asignación a las intervenciones (por ejemplo, a los participantes, a los profesionales de salud, a los que evalúan los criterios de valoración) y cómo?	Si hubo cegamiento, ¿quién estaba cegado tras la asignación a las intervenciones (por ejemplo, a los participantes, a los profesionales de salud, a los que evalúan los criterios de valoración de beneficios y daños) y cómo?
	11b	Si procede, descripción de la similitud de las intervenciones	-
Métodos estadísticos	12a (modificado)	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos de criterios de valoración primarios y secundarios	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos de criterios de valoración primarios y secundarios tanto para los beneficios como para daños.
	12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	-
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda)	13a (modificado)	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados aleatoriamente, recibieron el	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados aleatoriamente, recibieron el tratamiento

Sección y tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
enfáticamente un diagrama)		tratamiento previsto y fueron analizados según el criterio primario de valoración.	previsto y fueron analizados según los criterios de valoración de beneficios y daños.
	13b	Para cada grupo, las pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con las razones	-
Reclutamiento			Fechas que definen los periodos de reclutamiento y seguimiento para los criterios de valoración de beneficios y daños
	14a (modificado)	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y seguimiento	
	14b	Por qué terminó o se interrumpió el ensayo	-
Datos basales o de referencia			
	15	Un cuadro con las características demográficas y clínicas basales de cada grupo	-
Números analizados			Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis de criterios de valoración de beneficios y daños y si el análisis fue por grupos asignados originalmente y si hubo exclusiones.
	16 (modificado)	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis fue según los grupos asignados originalmente.	
Resultados y estimación			Para cada criterio de valoración primario y secundario de beneficios y daños, resultados para cada grupo, y el tamaño estimado del efecto y su precisión (como el intervalo de confianza del 95%).
	17a (modificado)	Para cada criterio de valoración primario y secundario, los resultados de cada grupo y el tamaño estimado del efecto y su precisión (como el intervalo de confianza del 95%).	
	17a2 (nuevo)	-	En el caso de los criterios de valoración omitidos en el informe del ensayo (beneficios y daños), justificar por qué no se informan e indicar dónde se puede acceder a los datos sobre los criterios de valoración omitidos.
	17b (modificado)	Para los criterios de valoración binarios, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absolutos como relativos.	Se recomienda la presentación de los tamaños del efecto, tanto absolutos como relativos, para los criterios de valoración de beneficios y daños.
	17c (nuevo)	-	Notificar eventos cero si no se observaron daños
Análisis complementarios			Resultados de cualquier otro análisis realizado para los criterios de valoración de beneficios y daños, incluyendo los análisis de subgrupos y los análisis ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.
	18 (modificado)	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluidos los análisis de subgrupos y los análisis ajustados, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	
Daños			
	19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo (para una orientación específica, ver CONSORT para los daños).	-
Discusión			
Limitaciones			Limitaciones de los ensayos, abordando las fuentes de sesgo potencial relacionadas con el enfoque de recolección o notificación de datos sobre daños, imprecisiones y, si procede, multiplicidad o selección de análisis.
	20 (modificado)	Limitaciones de los ensayos, abordando las fuentes de posibles sesgos, imprecisiones y, si procede, multiplicidad de análisis.	
Generalizabilidad			
	21	Generalizabilidad (validez externa, aplicabilidad) de los resultados del ensayo.	-

Sección y tema	Numeral	CONSORT 2010	CONSORT Harms 2022
Interpretación	22	Interpretación coherente con los resultados, sopesando los beneficios y los daños, y teniendo en cuenta otra evidencia pertinente.	-
Información adicional			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos en donde está registrado	-
Protocolo	24 (modificado)	Dónde puede consultarse el protocolo completo del ensayo, si está disponible	Dónde se puede acceder al protocolo completo del ensayo y a otros documentos pertinentes, incluyendo los datos adicionales sobre los daños
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como el suministro de medicamentos), papel de los financiadores	-

CONSORT= Estándares Consolidados para Informar los Ensayos (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)

Si es pertinente, también recomendamos leer las ampliaciones de CONSORT, incluyendo: diseños adaptativos, ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no inferioridad y

equivalencia, tratamientos no farmacológicos, estudios piloto y de viabilidad, ensayos cruzados aleatorizados e intervenciones con tratamiento no farmacológico.

Evidencia de sesgo de publicación en ensayos clínicos de esclerosis múltiple: un análisis comparativo de estudios publicados y no publicados registrados en ClinicalTrials.gov (*Evidence of publication bias in multiple sclerosis clinical trials: a comparative analysis of published and unpublished studies registered in ClinicalTrials.gov*)

Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2023;94:597-604.

<https://jnnp.bmj.com/content/94/8/597>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: sesgo en publicación de ensayos clínicos, infranotificación, esclerosis múltiple, factores asociados a publicación, transparencia de ensayos clínicos, costos de tratamientos, registro retrospectivo de ensayos clínicos, falta de publicación de la investigación clínica, publicación de resultados positivos y negativos.

Resumen

Antecedentes La publicación completa y oportuna de los resultados de los ensayos clínicos garantiza que los pacientes y la comunidad médica estén plenamente informados cuando toman decisiones terapéuticas. El objetivo de este estudio es evaluar la publicación de los ensayos clínicos fase III y IV con medicamentos para tratar la esclerosis múltiple (EM) que se realizaron entre 2010 y 2019 e identificar los factores asociados a su publicación en revistas revisadas por pares.

Métodos Realizamos una búsqueda avanzada en ClinicalTrials.gov así como búsquedas consecutivas en PubMed, EMBASE y *Google Scholar* para identificar las publicaciones asociadas con todos los ensayos que se habían finalizado. Extrajimos las características del diseño del estudio, los resultados y otra información relevante. Analizamos los datos siguiendo un diseño de casos y controles. Los ensayos clínicos con publicaciones asociadas en revistas revisadas por pares fueron los casos y los ensayos no publicados fueron los controles. Realizamos un análisis de regresión logística multivariante para identificar los factores asociados a la publicación del ensayo.

Resultados El análisis incluyó 150 ensayos clínicos. Noventa y seis de ellos (64,0%) se publicaron en revistas revisadas por pares. En el análisis multivariable, los factores asociados a la publicación del ensayo fueron un criterio primario de valoración favorable (OR 12,49; IC del 95%: 1,28 a 122,29) y alcanzar el tamaño muestral estimado originalmente (OR 41,97; IC del 95%: 1,96 a 900,48), mientras que aquellos asociados a una menor probabilidad de publicación fueron haber perdido un 20% o más de pacientes durante el seguimiento (OR 0,03; IC del 95%: 0,01 a 0,52) y evaluar medicamentos destinados a mejorar la tolerabilidad del tratamiento (OR 0,01; IC del 95%: 0,00 a 0,74).

Conclusiones Los ensayos clínicos fase III y IV de medicamentos para la EM son propensos a la infranotificación y al sesgo de publicación. Se deben hacer esfuerzos para promover la difusión completa y precisa de los datos en la investigación clínica en la Esclerosis Múltiple.

Nota de Salud y Fármacos

Statnews publicó un artículo que difunde los hallazgos de esta investigación y añade lo siguiente [1]:

- En promedio, los 54 ensayos para los que todavía no se habían publicado resultados, se habían concluido más de seis años antes.
- Sólo 28 de los 104 estudios controlados habían utilizado un comparador activo (fármaco comercializado).

- El 83% de los ensayos clínicos incluidos en el estudio habían sido patrocinados por la industria farmacéutica.
- Aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos se registraron retrospectivamente en ClinicalTrials.gov, ante lo cual Alejandro Rivero-de-Aguilar, neurólogo y catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela (España) y autor principal del estudio, explicó que esto dificulta verificar si se siguió la hipótesis original o sólo se modificó si no se alcanzaron los resultados esperados.
- Aunque estudios previos habían hallado resultados similares para medicamentos en otros campos terapéuticos, éste fue el primero en centrarse exclusivamente en tratamientos para la esclerosis múltiple, tanto para evaluar el retraso de publicación de resultados como el sesgo.
- El hecho de que en la última década se haya aprobado, especialmente en EE UU, un número creciente de medicamentos con mecanismos novedosos para combatir la EM hace que sea más difícil para los neurólogos identificar la terapia más adecuada.
- Estudios han revelado que los precios de los medicamentos para la EM no han dejado de subir [2,3] lo que subraya la importancia de que los médicos necesiten más información sobre su seguridad, eficacia y valor. Rivero-de-Aguilar afirma: "Los medicamentos son caros y pueden tener efectos adversos graves, por lo que es fundamental que los pacientes y los médicos tengan acceso a los resultados de los ensayos para determinar sus beneficios y daños".
- Bruce Bebo, vicepresidente ejecutivo de investigación de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple, afirmó en un comunicado: "Los avances tanto en la comprensión como en el tratamiento de la EM se verán acelerados por la comunicación de los resultados positivos y negativos de los estudios... Esta investigación coincide con muchas otras en las que se ha observado un fuerte sesgo a favor de los resultados positivos. La sociedad apoya los esfuerzos para transparentar la información de la investigación básica y clínica, incluyendo los resultados negativos".
- A mayor escala, los resultados de este estudio ilustran la controversia actual sobre la transparencia de los ensayos clínicos. A manera de ejemplo, si bien en EE UU existe la ley

"FDA Amendments Act" (2007), que exige a los patrocinadores de los ensayos que registren los estudios en ClinicalTrials.gov en un plazo de 21 días tras la inscripción del primer sujeto humano y que envíen información resumida de los resultados a la base de datos en un plazo de 12 meses tras la fecha de finalización primaria del ensayo, y en 2017 entró en vigor una norma para reforzar los requisitos de presentación de informes, la verdad es que existen numerosos ejemplos de incumplimiento [4,5,6]. Además, los autores del artículo también se refirieron a análisis previos en los que se constataron fallos sistemáticos en la publicación de los resultados de ensayos de medicamentos específicos.

- Rivero-de-Aguilar afirmó que los últimos hallazgos "no se ajustan al imperativo ético de compartir los resultados de los ensayos en seres humanos... Debemos ser conscientes de que, a pesar del impresionante número de estudios sobre ensayos clínicos que se publican cada año, sólo unos pocos han analizado la falta de publicación en la investigación clínica y, más concretamente, los factores relacionados con este problema. Todavía queda mucho por hacer."

Referencias

1. Silverman, E. How many? One-third of late-stage trials testing multiple sclerosis drugs were never published. Statnews, 11 de abril de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/04/11/multiple-sclerosis-clinical-trials-transparency>
2. Silverman, E. To the moon: Out-of-pocket costs for multiple sclerosis medicines have skyrocketed. Statnews, 2 de mayo de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/05/02/multiple-sclerosis-out-of-pocket-drug-prices/>
3. Silverman, E. Price hikes for multiple sclerosis drugs helped Medicare Part D out-of-pocket costs to skyrocket. Statnews, 26 de agosto de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/08/26/multiple-sclerosis-prices-medicare/>
4. Silverman, E. Insufficient progress is being made in reporting clinical trial results in the U.S. Statnews, 25 de enero de 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/01/25/clinical-trials-disclosure-fda-transparency/>
5. Silverman, E. Most U.S. universities get an 'F' on ensuring access to drugs they discover. Statnews, 30 de marzo de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/03/30/universities-covid19-patents-drug-prices-clinical-trials/>
6. Silverman, E. What deadline? Most clinical trials are still not reported on time to federal database. Statnews, 25 de mayo de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/05/25/clinical-trials-transparency-database/>

Informes de ensayos clínicos publicados por la Agencia Europea de Medicamentos de 2016 a 2018: un análisis transversal

(Clinical study reports published by the European Medicines Agency 2016–2018: a cross-sectional analysis)

Byrne D, Prendergast C, Fahey T, et al

BMJ Open 2023;13:e068981. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068981

<https://bmjopen.bmj.com/content/13/5/e068981> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: EMA, informes de ensayos clínicos, ensayos pivotaes, acceso a información, información no publicada procedente de ensayos, publicación oportuna de información de ensayos clínicos

Resumen

Objetivos: Describir las características de los informes de ensayos clínicos (CSR, *clinical study report*) publicados por la

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en el caso de los ensayos pivotaes, cuantificar la rapidez en el acceso a los resultados de los ensayos a partir de los CSR en comparación con las publicaciones convencionales.

Diseño: Análisis transversal de los CSR publicados por la EMA de 2016 a 2018.

Métodos: Descargamos los CSR y los resúmenes de los medicamentos de la página de la EMA. Identificamos los ensayos individuales que se incluyeron en cada solicitud utilizando los nombres de los documentos electrónicos. Cuantificamos el número y la extensión de los documentos y de los ensayos. Para los ensayos pivotaes, registramos la fase del ensayo, las fechas de publicación del CSR por la EMA y las correspondientes publicaciones en revistas y registros.

Resultados: La EMA publicó documentos sobre 142 medicamentos para los que se había solicitado el permiso de comercialización. En el 64,1% de los casos era la primera vez que se autorizaba la comercialización de ese producto. Se presentó una mediana de 15 documentos (IQR 5-46), 5 ensayos (IQR 2-14) y 9629 páginas por solicitud (IQR 2711-26,673); y una mediana de 1 documento (IQR 1-4) y 336 páginas por ensayo (IQR 21-1192). De todos los ensayos pivotaes identificados, el 60,9% eran de fase 3 y el 18,5% de fase 1.

De las 119 solicitudes únicas presentadas a la EMA, el 46,2% estaban respaldadas por un único ensayo pivotal, y el 13,4% se basaban en un único ensayo pivotal de fase 1. Para el 26,1% de los ensayos no se habían informado resultados en los registros de ensayos, el 16,7% no se habían publicado en revistas y el 13,5% no se habían publicado los resultados ni en revistas ni en registros. La publicación de la EMA fue la fuente de información más temprana para el 5,8% de los ensayos pivotaes, disponible una mediana de 523 días antes que su primera publicación en revistas (IQR 363-882 días).

Conclusiones: El sitio web de datos clínicos de la EMA contiene extensos documentos de ensayos clínicos. Casi la mitad de las solicitudes a la EMA se basaron en ensayos pivotaes únicos, muchos de los cuales eran ensayos de fase 1. Los CSR fueron la única fuente de información y la más oportuna para muchos ensayos. El acceso a la información no publicada de los ensayos debe ser abierto y oportuno, para apoyar la toma de decisiones para los pacientes.

Tratamiento posterior a la progresión en ensayos aleatorios oncológicos: un estudio transversal de los ensayos que lograron la aprobación de la FDA y que fueron publicados entre 2018 a 2020 (*Post-progression treatment in cancer randomized trials: a cross-sectional study of trials leading to FDA approval and published trials between 2018 and 2020*)

Olivier T, Haslam A, Prasad V.

BMC Cancer 2023; 23 (448) <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10917-z>

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-10917-z#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: Tratamiento posterior a la progresión, ensayos controlados aleatorios, oncología, supervivencia general, regulación de medicamentos, FDA, estudio transversal, notificación de tratamiento posterior a la progresión.

Resumen

Antecedentes

En los ensayos controlados aleatorios (ECA) con productos oncológicos, recibir un tratamiento subóptimo después de la progresión puede afectar los resultados en la supervivencia general (SG). El objetivo es evaluar la proporción de ensayos que informan el tratamiento posterior a la progresión.

Métodos

Este análisis transversal incluyó dos análisis concurrentes. El primero analizó todos los ECA de medicamentos oncológicos publicados en seis revistas médicas/oncológicas de alto impacto entre enero de 2018 y diciembre de 2020. El segundo estudió todos los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA durante el mismo período. Los ensayos incluidos debían estudiar un medicamento oncológico para un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad. Se extrajeron datos sobre el tipo de tumor, las características de los ensayos y el informe y la evaluación del tratamiento posterior a la progresión.

Resultados

275 ensayos publicados y 77 ensayos incluidos en las solicitudes de registro presentadas a la FDA cumplieron los criterios de inclusión. 100/275 publicaciones (36,4%) y 37/77 de los ensayos incluidos en las solicitudes de registro aprobadas (48,1%)

informaron datos evaluables sobre el tratamiento posterior a la progresión. El tratamiento se consideró subestándar en 55 publicaciones (n = 55/100, 55,0%) y en 28 de los ensayos de productos aprobados (n = 28/37, 75,7%). Entre los ensayos con datos evaluables sobre el tratamiento posterior a la progresión y resultados de supervivencia general positivos, un análisis de subgrupos identificó un tratamiento posterior a la progresión subestándar en 29 publicaciones (n = 29/42, 69,0%) y en 20 de los ensayos incluidos en las solicitudes de registro aprobadas (n = 20/26, 76,9%). En general, los datos disponibles sobre tratamientos posteriores a la progresión se evaluaron como adecuados en el 16,4% de las publicaciones (45/275) y en el 11,7% de los ensayos incluidos en las solicitudes de registro que fueron aprobadas (9/77).

Conclusión

Encontramos que la mayoría de los ECA oncológicos no informan sobre el tratamiento posterior a la progresión de forma que se pueda evaluar. Cuando se informó el tratamiento posterior a la progresión, se consideró deficiente en la mayoría de los ensayos. En los ensayos que informaron resultados positivos de SG y datos evaluables del tratamiento posterior a la progresión, la proporción de ensayos que ofrecieron un tratamiento posterior a la progresión deficiente fue aún mayor. Las discrepancias entre el tratamiento posterior a la progresión que se utiliza en los ensayos y el estándar de atención pueden limitar la aplicabilidad de los resultados de los ECA. La normatividad debería imponer requisitos más estrictos en relación con el acceso al tratamiento posterior a la progresión y su notificación.

¿Cuáles de los 39 principales financiadores de investigación del mundo garantizan que los resultados de los ensayos clínicos se publiquen? (*Which of the world's top 39 research funders ensure that clinical trial results are made public?*)

Till Bruckner

Transparimed, 17 de abril de 2023

<https://www.transparimed.org/single-post/researchfunders2023>
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: Ensayos clínicos, transparencia, registro, notificación de resultados de ensayos clínicos, sesgo de publicación, OMS, EE UU, financiadores, NIH, Europa, Reino Unido, Oceanía, Asia Meridional.

Muchos de los financiadores de investigación médica más importantes del mundo siguen sin garantizar que los resultados de los ensayos clínicos se hagan públicos. El que no tomen precauciones hace temer que se despilfarre el dinero público mientras los pacientes salen perjudicados debido a distorsiones sistemáticas en la evidencia médica.

En todo el mundo sólo hay un financiador, el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido, que ha adoptado las 11 salvaguardias para evitar el desperdicio en la investigación que recomienda la OMS. Varios financiadores, como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU, el Ministerio de Salud italiano y el Instituto de Salud Carlos III español, no exigen que los que reciben sus becas publiquen los resultados de los ensayos ni controlan si lo hacen.

Incluso algunos financiadores que se han comprometido formalmente a aplicar todas las salvaguardias de la OMS, en particular la Fundación Gates y ZonMw de los Países Bajos, hasta ahora no han cumplido sus promesas.

¿Cuáles son las 11 salvaguardias de la OMS?

Los ensayos clínicos solo benefician al público si publican sus resultados y cuándo los publican.

Los resultados de los ensayos que no se comunican no sólo representan un despilfarro de dinero público, sino que también dejan lagunas en la base de la evidencia médica, las cuales pueden poner en peligro a los pacientes y socavar la salud pública [1, 2]. Además, actualmente muchos resultados sólo se hacen públicos tras un retraso de varios años.

La Declaración Conjunta de la OMS establece 11

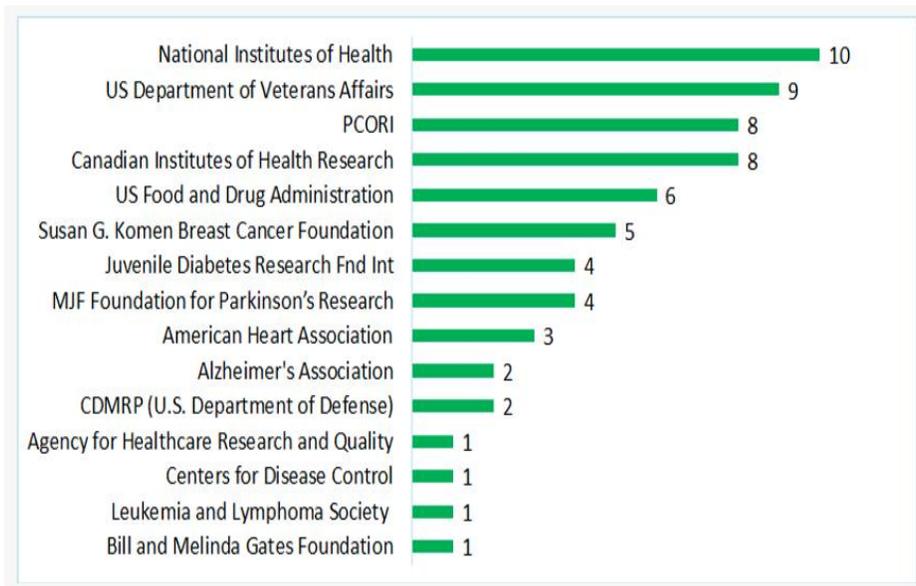
salvaguardias que todos los financiadores de investigación médica del mundo deberían adoptar para evitar el despilfarro en investigación y maximizar el valor de los fondos invertidos en investigación médica [3]:

Registros de ensayos	Registro prospectivo de ensayos Registros actualizados Publicación de los resultados en donde fueron registrados, en un plazo de 12 meses Publicación del protocolo en donde fueron registrados, en un plazo de 12 meses
Publicación en revistas	Publicación de los resultados en una revista Número del ensayo incluido en todas las publicaciones Publicación de acceso abierto
Control del cumplimiento	El financiador supervisa el registro del ensayo El financiador supervisa la notificación de resultados El financiador publica los informes de seguimiento
Sanciones	El financiador tiene en cuenta si el investigador principal ha publicado los informes antes de otorgar nuevas subvenciones.

Norteamérica

La evaluación de TranspariMED puso de manifiesto la diversidad de resultados entre los financiadores estadounidenses. Por ejemplo, los Institutos Nacionales de Salud de EE UU ya han adoptado 10 de las 11 salvaguardias de la OMS (y recientemente

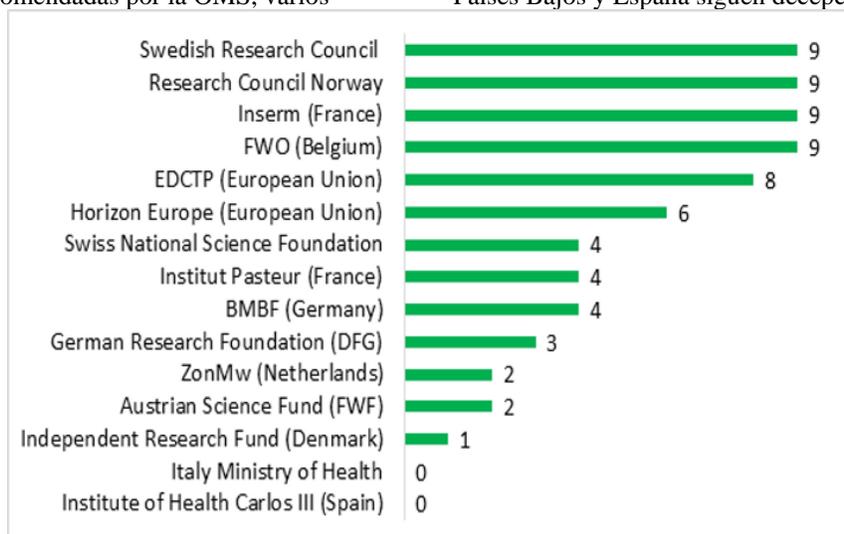
empezaron a avanzar en los resultados pendientes), mientras que otros financiadores, como los Centros de Control de Enfermedades, parecen seguir repartiendo dinero público sin comprobar si los investigadores obtienen realmente los resultados prometidos [4].



Europa

En Europa continental, el panorama también es muy heterogéneo. Aunque ningún financiador europeo ha adoptado todas las salvaguardias recomendadas por la OMS, varios

cuentan ahora con políticas sólidas, incluidos los financiadores públicos de Suecia, Noruega y Bélgica. Sin embargo, los financiadores públicos de Austria, Dinamarca, Alemania, Italia, Países Bajos y España siguen decepcionando.

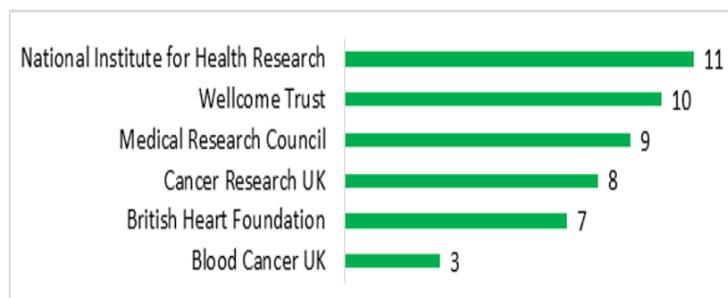


Nota: Varios de los financiadores que aparecen arriba reforzaron significativamente sus políticas durante 2021-2022. Para más información sobre las mejoras en cada financiador, ver este preprint [5].

Reino Unido

El Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido es el único financiador de alcance global que ha adoptado las 11 salvaguardias para evitar el desperdicio en la investigación,

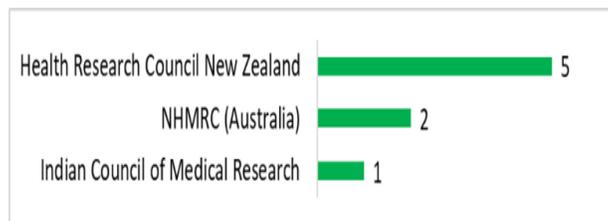
recomendadas por la OMS. El Medical Research Council, el otro gran financiador público del país, también obtuvo muy buenos resultados, al igual que el gigante filantrópico Wellcome Trust.



Oceanía y Asia Meridional

Los financiadores de estas regiones siguen teniendo grandes vacíos en sus salvaguardias para [evitar] el desperdicio en la investigación.

Sin embargo, parece probable que los financiadores de Oceanía mejoren pronto. El financiador de Nueva Zelanda completó recientemente una auditoría amplia de su cartera de ensayos, y el financiador de Australia está revisando la situación internamente [6].

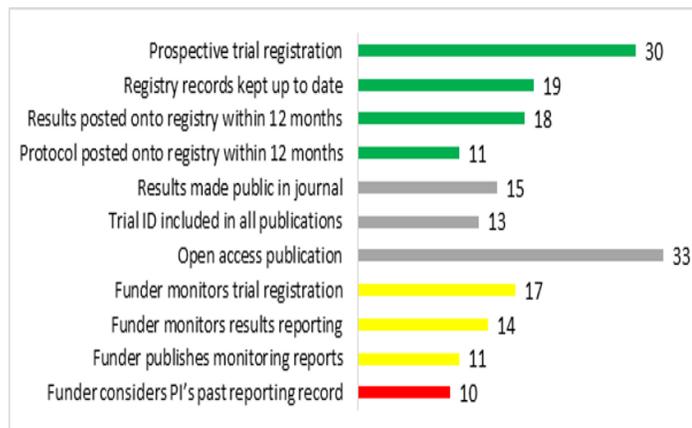


Mapa de salvaguardias para los 39 financiadores

El siguiente gráfico muestra la adopción actual de las 11 salvaguardias recomendadas por la OMS para evitar el desperdicio en la investigación.

La OMS recomienda que todos los financiadores exijan que los resultados de los ensayos se hagan públicos en donde fueron registrados en el plazo de un año [7]. Sin embargo, hasta la fecha, sólo 18 de 39 financiadores han adoptado ese requisito. Diez financiadores ni siquiera exigen a sus beneficiarios que registren los ensayos antes iniciarlos, a pesar de que se trata de un requisito ético mundial de larga data.

Algo positivo es que una minoría significativa (y en rápido crecimiento) de financiadores ahora supervisa activamente si los ensayos se registran e informan los resultados.



Nota: El código de colores del gráfico indica si la salvaguardia está relacionada con el registro (verde), las revistas (gris), la supervisión (amarillo) o las sanciones (rojo).

¿Qué pueden hacer los financiadores?

El informe de TranspariMED incluye una sencilla lista de comprobación y plantillas de texto que los financiadores pueden utilizar para reforzar sus políticas y sistemas.

El reporte se puede descargar en la página web que se señala en el encabezado. Además, los 39 financiadores estudiados pueden ahondar en la información recopilada para cada uno accediendo a los estudios de apoyo, también disponibles en dicha página.

¿Y ahora qué?

TranspariMED volverá a evaluar a los 39 financiadores a principios de 2024 para hacer un seguimiento de sus avances. TranspariMED agradece el apoyo financiero de la comunidad para continuar con sus investigaciones. TranspariMED no acepta financiación de la industria

Muchas gracias a nuestros voluntarios

La evaluación de 2023 fue gestionada de principio a fin por dos increíbles becarias de TranspariMED, Elise Gamertsfelder (financiadores estadounidenses[8]) y Marguerite O'Riordan (todos los demás financiadores[5]).

En su trabajo contaron con el apoyo de los siguientes voluntarios:

- Netzahualpilli Delgado Figueroa
- Sarai Keestra
- Alan Rossi Silva
- Ronak Borana
- Max Siebert
- Martin Haslberger
- Carolina Cruz
- Tarik Suljic

Nota de Salud y Fármacos. Ed Silverman publicó un artículo en el que difundía esta investigación [9]. A continuación, se encuentra la selección de información adicional.

Con respecto a EE UU, la nota de prensa comenta que sólo el 37% de las 14 mayores organizaciones públicas y filantrópicas que financian la investigación clínica en EE UU han aplicado las mejores prácticas de divulgación recomendadas por la OMS. Un aspecto positivo y común a todas las organizaciones es que las 14 exigen la publicación sea de acceso abierto. No obstante, medidas tales como exigir el registro previo del ensayo, la publicación de resultados en un sitio web, la publicación de resultados en revistas, la identificación de los ensayos en la publicación y la publicación de informes de seguimiento por parte de los financiadores, no se aplican de forma generalizada.

De manera específica, el artículo comenta que, según un informe publicado el 2022 por la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos, “Los NIH no verificaron que los resultados de la mitad de los 72 ensayos financiados se informaran en 2019 y 2020 a ClinicalTrials.gov”. No obstante, según la investigación de TranspariMED, en promedio las instituciones públicas de EE UU adoptaron más las recomendaciones de la OMS (48%) que los financiadores filantrópicos del mismo país (25%).

El informe de TranspariMED incluye información detallada sobre la adherencia a los principios de transparencia de la OMS por parte de las agencias gubernamentales estadounidenses y también sobre las organizaciones filantrópicas.

Referencias

1. Bruckner, T. NIH waste far over \$100 million in medical research funding every year – new study. TranspariMED, 21 de febrero [2023]. <https://www.transparimed.org/single-post/nih-research-waste>
2. Bruckner, T. Clinical trial transparency – A guide for policy makers. Cochrane, The Collaboration for Research Integrity and Transparency (CRIT), The Pharmaceuticals & Healthcare Programme (PHP) of Transparency International (TI) y TranspariMED, diciembre de 2017.

- https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
3. OMS. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 18 de mayo de 2017. <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>
 4. Bruckner, T. NIH crack down: report your clinical trial results or face sanctions. TranspariMED, 26 de marzo [2023]. <https://www.transparimed.org/single-post/nih-clinical-trials-compliance>
 5. O’Riordan, M., Haslberger, M., Cruz, C., et al. Are European clinical trial funders policies on clinical trial registration and reporting improving? – A cross-sectional study. [Preprint]. MedRxiv, 6 de abril de 2023. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.04.05.23288169v1.full.pdf>
 6. Bruckner, T. New Zealand: Clinical trials audit finds high reporting rates but slow reporting speeds. TranspariMED, 24 de octubre de 2022. <https://www.transparimed.org/single-post/new-zealand-clinical-trials-audit-finds-high-reporting-rates-but-slow-reporting-speeds>
 7. Bruckner, T. Why is uploading clinical trial results onto trial registries so important? TranspariMED, 27 de enero de 2020. <https://www.transparimed.org/single-post/2019/04/24/why-is-uploading-clinical-results-onto-trial-registries-so-important>
 8. Gamertsfelder, E., Delgado-Figueroa, N., Keestra, S., et al. Adoption of the World Health Organization’s best practices in clinical trial registration and reporting among top public and philanthropic funders of medical research in the United States. [Preprint]. MedRxiv, 3 de abril de 2023. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.04.03.23288059v1>
 9. Silverman, E. Most large U.S. funders of clinical research have poor transparency policies, analysis finds. Statnews, 17 de abril de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/04/17/transparency-clinical-trials-nih-cdc-gates/>

La FDA ha descuidado la transparencia de los ensayos clínicos - Más de US\$45.000 millones en multas - Es hora de ser más insistentes al exigir que se cumpla la ley

(FDA Has Neglected Clinical Trial Transparency — Plus \$45 Billion in Fines — It’s time for more aggressive enforcement of the law)

Megan Curtin, Navya Dasari, Justin Mendoza

Medpage Today, marzo 21, 2023

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/103630>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (2)

Tags: FDA, transparencia, resultados ensayos clínicos, derecho a la información, UAEM, vigilancia sanitaria, agencias de salud, seguridad de medicamentos, valor de los medicamentos, Ley de Enmiendas de la FDA, FDAAA, NIH, obligación de informar resultados de los ensayos clínicos

Recientemente, la FDA solicitó un presupuesto de US\$7.200 millones para 2024, lo que supone un aumento de US\$372 millones con respecto a 2023. Sin embargo, en esa solicitud falta el apoyo que la agencia necesita con urgencia para exigir transparencia en los ensayos clínicos, a pesar de que es frecuente que se viole la ley y no se han informado los resultados de miles de ensayos.

Cuando los pacientes se inscriben en los ensayos clínicos, suponen razonablemente que los resultados de la investigación se compartirán con el público, los médicos y otros pacientes. En 2019, sin embargo, nuestra organización, *Universities Allied for Essential Medicines* (UAEM), descubrió que las principales universidades estadounidenses no informaban oportunamente los resultados en una base de datos pública, y violaban descaradamente la ley federal [1]. Por desgracia, este problema no es nuevo, como tampoco lo es la falta de urgencia que tiene la FDA en resolverlo.

Tras publicar nuestro informe, varias universidades presentaron inmediatamente los resultados de los ensayos que no habían compartido. Esto sugirió que el problema no era la dificultad en cumplir la ley, sino el hecho de que rara vez se exigía su cumplimiento. Dos años más tarde descubrimos que, tras los esfuerzos de sensibilización, las universidades mejoraron su adherencia a la legislación, aunque los patrocinadores de los ensayos seguían sin priorizar el acceso a los resultados de la investigación, ni siquiera en el caso de los ensayos relacionados con las terapias aprobadas por la FDA [2]. Nuestros hallazgos suscitaban serias preocupaciones. Tener acceso a los resultados es fundamental para los médicos y los pacientes que desean

tomar decisiones informadas sobre la seguridad y el valor de las nuevas y costosas terapias.

En este momento, hay más de 5.000 ensayos clínicos para los que no se está cumpliendo con los requisitos federales de notificación que exige la Ley de Enmiendas de la FDA de 2007 (FDA Amendment Act). La FDA exige que se informen puntualmente los resultados de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.Gov [3]. En virtud de la FDAAA, la FDA y los NIH comparten la responsabilidad de garantizar que los patrocinadores de los ensayos clínicos informen sus resultados oportunamente.

¿Cómo se supone que funciona este sistema? En primer lugar, la FDA envía cartas de advertencia, denominadas "preavisos", a los patrocinadores sospechosos de infringir la FDAAA. Si el patrocinador no subsana esta infracción en un plazo de 30 días, la FDA puede iniciar una investigación que confirme la infracción y enviar un aviso de incumplimiento. Si la infracción persiste después de 30 días, la FDA puede imponer multas de US\$10.000 o más por cada día de atraso, e incluso puede emprender acciones penales contra el patrocinador. Hasta la fecha, la FDA podría haber impuesto más de US\$45.000 millones en multas [4]. No obstante, a pesar de los miles de ensayos que infringen la ley, la FDA aún no ha cobrado ninguna multa.

Estamos haciendo una investigación que hace uso de la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act FOIA), y hemos descubierto que la FDA ha tomado medidas mínimas para hacer cumplir la ley, ni siquiera ha dado los pasos preliminares. En abril de 2021, la FDA sólo había enviado 57 preavisos [5]. No ha cambiado mucho desde entonces. En enero, el representante Frank Pallone (demócrata de Nueva Jersey) envió, en nombre del Comité de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes, una carta a la FDA y a los NIH criticando la inacción de la agencia y exigiendo detalles sobre el cumplimiento de los requisitos de informar sobre los ensayos clínicos [6,7]. En

respuesta a la solicitud de comentarios de la carta, la FDA reveló que entre 2007 y 2023 sólo envió 92 preavisos y cuatro avisos de incumplimiento, a pesar de que había miles de ensayos que incumplían la norma [8]. A pesar de las críticas públicas, la FDA parece no estar dispuesta a adoptar una estrategia más agresiva para obligar a que se cumpla la ley. En el mismo comunicado, la FDA subrayaba que prefiere fomentar el cumplimiento voluntario de la ley, aunque dejaba la puerta abierta a nuevas medidas.

Para instar a la FDA a tomar medidas más fuertes, la UAEM presentó recientemente una petición ciudadana formal a la FDA, con el apoyo de la Clínica de Ciencia, Salud e Información de la Facultad de Derecho de la Universidad de Columbia [9]. En nuestra petición solicitamos a la FDA que adopte medidas concretas para cerrar la brecha de los miles de resultados de ensayos que siguen sin estar disponibles para los pacientes, médicos, investigadores y el público en general.

En primer lugar, exigimos que la agencia emita más preavisos para garantizar que los patrocinadores de los ensayos sean conscientes de que han infringido la ley. Hay evidencia que sugiere que un mayor control por parte de la FDA resultaría en mejor cumplimiento. Después de que la FDA emitiera sus 57 avisos preliminares de incumplimiento, todos los destinatarios menos cinco comunicaron la información faltante a ClinicalTrials.gov. Si la FDA enviara más avisos preliminares, probablemente se produciría una mejora generalizada en los índices de cumplimiento.

En segundo lugar, recomendamos que la FDA dé prioridad al cumplimiento de la normativa cuando se trata de productos que suponen un mayor riesgo para la vida humana, los que se utilizan para tratar afecciones potencialmente mortales o son productos no aprobados de gran importancia que no cuentan con alternativas terapéuticas. Si la FDA dispone de recursos limitados para hacer cumplir la ley, no tiene mucho sentido desplegar los recursos al azar. La FDA puede cumplir mejor los objetivos de la ley centrándose en los ensayos cuya información es más crítica para la salud pública.

En tercer lugar, pedimos a la FDA que cree un registro público – disponible en la web– con las preavisos que emite. La FDA ya publica sus avisos de incumplimiento, pero como la agencia emite tan pocos, sigue siendo difícil para los grupos de vigilancia, como UAEM, evaluar el alcance y el éxito de la

vigilancia de la agencia [10]. Publicando los preavisos, la FDA puede aumentar la transparencia y la rendición de cuentas.

Al aumentar y optimizar la aplicación de la ley, la FDA puede ampliar el acceso de los pacientes, médicos e investigadores a información que podría salvar vidas. Durante demasiado tiempo, la UAEM y otros defensores de los pacientes hemos tenido que presionar a los patrocinadores, caso por caso, para que informen los resultados de los ensayos. Es hora de que la FDA actúe.

Referencias

1. Fleming, N. Top US institutes still aren't reporting clinical-trial results on time. *Nature*, 26 de marzo de 2019. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00994-1>
2. UAEM. Clinical Trials Transparency at U.S. Universities. https://www.altroute.com/clinicaltrials/assets/download/Clinical_Trials_Transparency_Report_UAEM_v5.pdf
3. FDA. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
4. FDAAA Trials Tracker. <https://fdaaa.trialstracker.net/>
5. American Medical Association. Supplemental Online Content del artículo “Ramachandran R, Morten CJ, Ross JS. Strengthening FDA’s Enforcement of ClinicalTrials.gov Reporting Requirements. *JAMA*. Published online November 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.19773”. 2021. <https://perma.cc/6DYX-88S5>
6. Frieden, J. FDA, NIH Must Penalize Researchers Who Don't Report Trial Results, House Member Says. *Medpage Today*, enero 20 de 2023. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/clinicaltrials/102734>
7. Carta dirigida al Comisionado Califf (FDA) y al Director Tabak (NIH) por el Congresista Frank Pallone Jr.. Enero 19 de 2023. <https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Letter%20to%20FDA%20and%20NIH%20re%20CT-gov%20Compliance.pdf>
8. Silverman, E. Many pediatric drug study results were never posted to a U.S. government database. *Statnews*, enero 24 de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/01/24/children-pediatrics-transparency-clinical-trials-fda-nih/>
9. Carta dirigida al Comisionado Califf (FDA) y la División de Gestión de Expedientes (FDA) por Universities Allied for Essential Medicines North America. Febrero 27 de 2023. https://assets.nationbuilder.com/uaem/pages/75/attachments/original/1677523933/UAEM_Citizen_Petition_2-27-2023.pdf?1677523933
10. FDA. ClinicalTrials.gov - Notices of Noncompliance and Civil Money Penalty Actions. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/clinicaltrialsgov-notices-noncompliance-and-civil-money-penalty-actions>

EMA: los datos clínicos que se utilizan para otorgar los permisos de comercialización se publican muchos meses más tarde

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 111

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: ensayos pivotaes, transparencia en los ensayos clínicos, CSR, Clinical Study Reports, acceso a los datos de los ensayos clínicos

● Estos retrasos incumplen las políticas de transparencia de la EMA.

Desde que la EMA empezó a implementar una nueva política de transparencia en octubre de 2016, ha publicado grandes cantidades de datos de los ensayos clínicos que se han presentado

para procesar los permisos de comercialización desde 2015 en adelante [1,2]. La EMA publica estos datos en su página web como “paquetes de datos”: cada uno contiene muchos documentos, incluyendo los informes de los estudios clínicos. La EMA se había comprometido a publicar estos datos durante los 60 días después de haber otorgado un permiso de comercialización [2]. En un estudio publicado en 2021, un grupo de investigadores demostró que los informes de los estudios clínicos constituyen una fuente de datos sobre medicamentos que

pueden mitigar el sesgo debido a que algunos datos nunca se informan en la prensa científica o en los registros de ensayos clínicos [3]. En 2022, el mismo grupo intentó determinar si la EMA estaba cumpliendo con su plazo de 60 días para la publicación, centrándose sobre todo en los informes de los estudios clínicos [2].

Los investigadores identificaron 148 paquetes de datos, principalmente relacionados con medicamentos nuevos o nuevas indicaciones, y que incluían 1005 ensayos clínicos. Solo 2 de los 146 paquetes en los que se pudo identificar la fecha en que se otorgó el permiso de comercialización se habían publicado dentro del plazo de 60 días. La mitad de los 144 restantes se habían publicado 510 después, o más, de haber tomado la decisión sobre la concesión del permiso. El plazo hasta la publicación ha ido aumentando con los años. En agosto de 2018, la EMA anunció que suspendería la publicación de datos clínicos debido a que se mudaba a Ámsterdam, y después por la pandemia de covid-19. Más adelante, solo publicó paquetes de datos de medicamentos para la covid-19 bajo las medidas de transparencia “excepcionales” que se adoptaron para estos medicamentos, con los que logró una mediana de tiempo hasta su publicación de 119 días [2].

La EMA pone en revisión las reglas de transparencia en ensayos clínicos

Diario Farma, 3 de mayo de 2023

<https://diariofarma.com/2023/05/03/la-ema-pone-en-revision-las-reglas-de-transparencia-en-ensayos-clinicos>

La EMA ha abierto una consulta pública para revisar las normas de transparencia para la publicación de información sobre ensayos clínicos enviada a través del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Information System CTIS) en la Unión Europea. El plazo para la presentación de ideas y mejoras se mantiene hasta el próximo 28 de junio.

El objetivo de esta consulta pública es, según explica la agencia “estimular la discusión sobre los mejores enfoques posibles para equilibrar la transparencia de los ensayos clínicos con los requisitos de confidencialidad al tiempo que simplifica las modalidades de uso de CTIS para mejorar la experiencia del usuario y reducir el riesgo de filtraciones de datos”.

En cualquier caso la referencia para la aportación de nuevos enfoques tendrá como referencia el Reglamento de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trial Regulation CTR) y la simplificación de las normas, “que tiene por objeto reducir la carga administrativa, pero no supondrá una disminución de la protección de los datos personales y la información comercial

Los investigadores consideran que, a pesar de los beneficios que tiene para la salud pública la divulgación de los datos clínicos que se utilizan para procesar los permisos de comercialización, estas largas demoras demuestran que la EMA no se esfuerza por cumplir con sus propias políticas de transparencia [2]. Las observaciones que hicieron estos investigadores independientes corroboran la evaluación que *Prescrire* hizo en 2022, en la que señalamos el deterioro lento pero significativo de la capacidad de la EMA para responder a las solicitudes de datos clínicos, que se obtienen únicamente después de retrasos excesivos y disuasorios [1].

Referencias

1. “European Medicines Agency: transparency policy marred by too many failings” *Prescrire Int* 2022; 31 (237): 130-139.
2. Paludan-Müller AS et al. “Substantial delays in clinical data published by the European Medicines Agency. A cross sectional study” *J Clin Epidemiol* 2022; (146): 68-76.
3. “Clinical study reports produced by drug companies: complete access should be guaranteed” *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 164-165.

confidencial”. Tras la consulta pública, cualquier revisión de las normas de transparencia se presentará al Consejo de Administración de la EMA para su aprobación e implementación antes de finales de 2023.

La guía provisional sobre la protección de datos personales e información comercialmente confidencial mientras se usan las reglas de transparencia actuales para el CTIS, se modificó tras una consulta pública y está disponible para ayudar a los patrocinadores de ensayos clínicos y a las autoridades a cumplir con las obligaciones establecidas en el CTR. Se espera la finalización de esta guía basada en las reglas de transparencia actuales en el tercer trimestre de 2023.

El CTR, asegura la EMA, “fortalece a Europa como un lugar atractivo para la investigación clínica, al agilizar los procesos para solicitar autorización y supervisión de ensayos clínicos, sin importar dónde se encuentren los patrocinadores de los ensayos clínicos y con qué autoridad nacional competente o comité nacional de ética estén tratando”.

Propuesta de resultados para incluir en los registros de ensayos clínicos con tratamientos para el trastorno bipolar

(Desfechos propostos em registros de ensaios clínicos no tratamento do transtorno bipolar)

Nascimento, Luiza Gomes de Campos

Dissertação de mestrado Universidad Federal de Sao Paulo, abril 2023

<https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/67440>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: divulgación de resultados de los ensayos clínicos, informar los resultados de los ensayos clínicos en los registros, criterios de valoración en el trastorno bipolar

Introducción: El registro prospectivo de ensayos clínicos mejora la confianza en la evidencia y la transparencia en la investigación, lo que es especialmente relevante en el campo de la salud mental, donde los resultados subjetivos se basan a

menudo en escalas y pruebas psicológicas, como en el caso del trastorno bipolar (TB). Sin embargo, para que los registros de ensayos clínicos tengan impacto, la información del registro debe estar bien descrita, especialmente los resultados y la forma de evaluarlos.

Objetivo: Identificar, caracterizar y describir los resultados y si se informan de forma exhaustiva en los registros de ensayos clínicos de intervenciones farmacológicas para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar.

Material y métodos: Se obtuvieron los registros de los ensayos de fase 3 inscritos en la plataforma ClinicalTrials.gov, sin restricción de fecha, y se categorizaron según la fecha de inicio del estudio, la fecha de registro y si se realizaron de forma prospectiva, el tipo de trastorno bipolar, la edad de los participantes, la fuente de financiación, el estado del reclutamiento, la disponibilidad de los resultados en la plataforma y qué intervenciones se evaluaron (fármaco y su clase farmacológica).

Los resultados se extrajeron y clasificaron según: aspecto evaluado (eficacia, seguridad y otros); fase del trastorno o equivalente; tipo de variable, medida utilizada y parámetro de evaluación; criterio de evaluación (detallando qué se evaluó), tipo de resultado (latente u objetivo), herramientas que se utilizaron para evaluar los resultados latentes y el tiempo de seguimiento de cada resultado. La información recopilada se utilizó para evaluar la exhaustividad de los informes de resultados.

Resultados y discusión: Se analizaron 247 registros, que incluían 1.594 resultados. El número de resultados osciló entre

cero y 51 por registro, con una media de $6,5 \pm 7,2$ resultados/registro. La frecuencia de resultados relacionados con la eficacia fue mucho mayor que la de resultados relacionados con la seguridad (1131; 71% frente a 332; 20,8%). La mayoría de las variables propuestas fueron latentes (1.258; 78,9%) y se evaluaron de forma cuantitativa continua (1.095; 68,7%) - caracterizadas principalmente por evaluaciones del cambio respecto al valor basal (1.003; 62,9%).

El criterio de evaluación más frecuente fue la mejoría de los síntomas bipolares evaluados a través de una escala (641; 40,2%), siendo la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) la más utilizada (231; 17,1%). Los resultados se evaluaron mayoritariamente (610; 38,3%) a corto plazo (3 a 8 semanas). Un total del 43,9% (669) de los resultados se informaron de forma completa; cuando se tuvieron en cuenta sólo los resultados primarios, la proporción de informes completos fue inferior: 33,6% (83). No parece haber relación entre el número de resultados en el registro y la exhaustividad, ya que el número de resultados no fue mayor entre los registros que no informaban todos resultados.

Conclusión: En nuestra muestra, de 1.594 resultados, 669 (43,9%) estaban clasificados como completos; entre los 247 registros incluidos, sólo 74 registros (30,0%) habían descrito completamente el 50% o más de los resultados y la mayoría 143 (57,9%) no hacían una descripción completa de ninguno de sus resultados, a pesar de que la mediana del número de resultados propuestos entre estos registros era 1. A pesar de los avances en el registro de ensayos, la descripción incompleta o parcial de cómo se evaluará un resultado sigue siendo un problema que puede favorecer el sesgo selectivo en la notificación de resultados y socavar la transparencia en la investigación.

Argentina. Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD)

ANMAT, 7 de julio de 2023

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/ensayos-clinicos-descentralizados-eed>

ANMAT comunica que se encuentra publicado el artículo Reflexiones de ANMAT sobre Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD) (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/ensayos-clinicos-descentralizados-eed>), redactado por la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos del Instituto Nacional De Medicamentos (INAME).

Podés acceder al documento desde el espacio de Investigaciones clínicas farmacológicas (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas>), dentro del perfil de Profesionales y empresas.

Colombia. Invima lanza VigiFlow: Una Herramienta para el Reporte de Eventos Adversos en Estudios Clínicos en Colombia

Consultorsalud SAS. 4 julio, 2023

<https://consultorsalud.com/invima-lanza-vigiflow-una-herramienta-para-el-reporte-de-eventos-adversos-en-estudios-clinicos-en-colombia/>

Invima lanza VigiFlow: Una Herramienta para el Reporte de Eventos Adversos en Estudios Clínicos en Colombia

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de Colombia ha lanzado VigiFlow, una plataforma que permite el reporte de eventos adversos durante la fase de estudios clínicos. La seguridad de los medicamentos es

de vital importancia en la investigación clínica, por lo que el lanzamiento de VigiFlow es un paso importante en este aspecto.

Esta plataforma innovadora fortalece la recolección, procesamiento y análisis de reportes de RAM y ESAVI para medicamentos y vacunas en fase de estudios clínicos en Colombia, mejorando la seguridad de estos.

VigiFlow representa una solución innovadora para facilitar el reporte de eventos adversos en la fase de estudios clínicos, permitiendo una detección temprana de posibles problemas de seguridad en los medicamentos y promoviendo una atención de calidad para los participantes en los estudios.

Además, VigiFlow permite a los investigadores y patrocinadores interactuar de forma eficiente con la base de datos, compartir reportes con la OMS y otros centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia, contribuyendo así al conocimiento global sobre la seguridad de los medicamentos.

El papel crucial del Invima en la vigilancia de eventos adversos en estudios clínicos

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) es la entidad encargada de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos en Colombia. Su rol en la vigilancia de eventos adversos durante los estudios clínicos es fundamental para proteger la salud de los participantes y la población en general.

VigiFlow: Una herramienta digital para el reporte eficiente de eventos adversos

Tiene como objetivo agilizar y facilitar el reporte de eventos adversos de medicamentos durante la fase de estudios clínicos.

Esta herramienta proporciona a los investigadores y patrocinadores de los ensayos clínicos la capacidad de registrar y analizar de manera eficiente los eventos adversos, lo que garantiza un proceso de desarrollo de nuevos medicamentos más transparente y seguro.

VigiFlow funciona como la base de datos en farmacovigilancia del país y su plataforma en línea permite un acceso y una interacción más fácil para los investigadores y patrocinadores. Además, se destaca que VigiFlow también ofrece la posibilidad de compartir información con la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia.

Beneficios del sistema VigiFlow para la industria farmacéutica colombiana

El sistema VigiFlow representa un avance significativo para la industria farmacéutica de Colombia. Al facilitar el reporte y

análisis de eventos adversos, se promueve una cultura de seguridad y mejora la calidad de los estudios clínicos. Además, el acceso a esta información en tiempo real permite una toma de decisiones más informada y basada en evidencia.

La importancia de la colaboración en la vigilancia de eventos adversos

La implementación del sistema VigiFlow en Colombia requiere una estrecha colaboración entre el Invima, investigadores, patrocinadores de los estudios clínicos y otros actores del sector salud, para garantizar la efectividad y el éxito del sistema, así como promover una cultura de seguridad en la investigación clínica.

En el proceso de implementación, el Invima ofrecerá un curso gratuito y de libre acceso para capacitar a los usuarios sobre el correcto uso de VigiFlow y su herramienta eReporting Industria, entre otros temas importantes.

El lanzamiento del sistema de administración VigiFlow es un hito importante en la vigilancia de eventos adversos de medicamentos en la fase de estudios clínicos en Colombia. Esta herramienta digital promueve la seguridad y la transparencia en la investigación clínica, beneficiando tanto a los participantes como a la industria farmacéutica. Con VigiFlow, Colombia se posiciona como un referente en la vigilancia y regulación de los ensayos clínicos.

El alto impacto de la presentación del nuevo uso de VigiFlow como una herramienta revolucionaria para la administración de reportes de eventos adversos de medicamentos y vacunas durante la fase de estudios clínicos radica en que Colombia se convierte en uno de los países pioneros de América Latina.

El Grupo de Investigación Clínica del Invima explicó que este sistema mejorará significativamente la farmacovigilancia en el marco de la investigación clínica en el país y permitirá una detección temprana de posibles problemas de seguridad, promoviendo una atención de calidad para los participantes de los estudios. Además, al compartir informes con la base de datos de la OMS-UMC, Colombia contribuirá al conocimiento global sobre la seguridad de los medicamentos y las vacunas.

El Reino Unido tiene una nueva ley de ensayos clínicos que prioriza la transparencia: una ley a imitar en América Latina

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Tags: ley de ensayos clínicos en el Reino Unido, transparencia en los ensayos clínicos, leyes modelo para los ensayos clínicos, MHRA, multas por incumplir la regulación

Si bien hace 10 años, cuando se lanzó la campaña AllTrials para lograr el registro y la comunicación de los resultados de todos los ensayos clínicos, ni la industria ni los editores de revistas estaban convencidos de esta necesidad, ahora, el Reino Unido es el líder mundial en transparencia de los ensayos clínicos, y seguirá ocupando esa posición si se aplica la ley que se acaba de aprobar, afirma un artículo publicado en el British Medical Journal (BMJ) [1] que resumimos a continuación.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud (en inglés The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA) realizó recientemente una consulta sobre la nueva legislación en materia de ensayos clínicos, que incluye planes para exigir el registro prospectivo de los ensayos y la comunicación de los resultados en un plazo de 12 meses, incluyendo el deber de informar directamente a los participantes en los ensayos. El 90% de los que respondieron a la consulta están a favor de estas medidas, que solo afectan a los ensayos clínicos con medicamentos. Además, los que incumplan la norma no podrán iniciar otros ensayos clínicos.

El éxito de esta nueva ley dependerá de su implementación. Los reguladores tendrán que demostrar que están dispuestos a aplicar las sanciones por incumplimiento. La MHRA y la Autoridad de Investigación en Salud (en inglés The Health Research Authority HRA) deberán rechazar lo antes posible las solicitudes de los patrocinadores de ensayos que hayan incumplido previamente sus obligaciones de notificación y prepararse para tomar posturas públicas ante nuevos incumplimientos. De no hacerlo, sucederá lo mismo que ha ocurrido en la Unión Europea y EE UU, donde muchos ensayos clínicos se notifican con retraso o no se notifican, porque no se imponen sanciones a quienes violan la norma.

Para lograr que se aplique la ley, se requieren normas claras (dónde se deben registrar, qué resultados son aceptables y cuándo deben estar disponibles) y se deben hacer auditorías periódicas. Trialstracker.net permite realizar auditorías, y la HRA provee información general sobre los niveles de transparencia, aunque

no publica estadísticas de cumplimiento de patrocinadores individuales. Los autores consideran que el HRA debería "nombrar y avergonzar" a los incumplidores.

Dado que el Reino Unido no tiene un registro público nacional, se tendrá que rastrear a los ensayos británicos a través de múltiples registros como el 'International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) y ClinicalTrials.gov. Es deseable armonizar las normas del Reino Unido, EE UU y la Unión Europea con el fin de minimizar la duplicación de requisitos o imponer requisitos contradictorios para los ensayos multinacionales.

Fuente original

1. DeVito N J, Goldacre B. New UK clinical trials legislation will prioritise transparency. *BMJ* 2023; 382 :p1547
doi:10.1136/bmj.p1547 <https://www.bmj.com/content/382/bmj.p1547>

Los ensayos de brazo único como ensayos pivotaes para la autorización de medicamentos en la UE

(*Single-arm trials as pivotal evidence for the authorisation of medicines in the EU*)

EMA, 21 de abril de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/single-arm-trials-pivotal-evidence-authorisation-medicines-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: ensayos clínicos pivotaes, diseños de ensayos clínicos pivotaes, ensayos clínicos de un solo brazo, ensayos con productos para enfermedades raras, sesgo en los ensayos clínicos

La EMA ha abierto una consulta pública sobre un documento de reflexión [1] que analiza los conceptos clave para los ensayos clínicos de un solo brazo que se presentan como evidencia pivotal en apoyo de las solicitudes de permisos de comercialización de medicamentos en la Unión Europea (UE). Se trata de la primera guía elaborada por un regulador internacional de medicamentos que articula las consideraciones y los retos asociados a este tipo de ensayos clínicos. Se invita a las partes interesadas a enviar sus comentarios a través de un formulario en línea antes de la medianoche (CET) del 30 de septiembre de 2023.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en los que se compara un nuevo tratamiento con un placebo o un tratamiento estándar existente, se suelen considerar el patrón de oro para generar la evidencia que necesitan las autoridades reguladoras para evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento nuevo. En los ECA, los pacientes se asignan aleatoriamente al tratamiento activo o al brazo control. Por lo general, en estos ensayos se incluye a un gran número de pacientes, lo que permite generar datos sólidos sobre la eficacia de un tratamiento.

En determinados campos, como en el caso de las enfermedades raras, incluyendo los cánceres raros, donde las poblaciones diana de los nuevos medicamentos suelen ser muy pequeñas, se han sometido solicitudes de permisos de comercialización a la EMA que incluyen datos clínicos que se consideran evidencia pivotal y proceden de ensayos de un solo brazo. Dado que en un ensayo de un solo brazo no hay un comparador aleatorizado, todos los pacientes del ensayo reciben el tratamiento experimental y sólo se pueden observar los resultados obtenidos con el tratamiento experimental.

El documento de reflexión describe las consideraciones sobre los ensayos de un solo brazo que se presentan como evidencia pivotal para demostrar eficacia en una solicitud de permiso de comercialización. Su objetivo es estimular el debate científico en torno a los conceptos clave y a los retos asociados a los ensayos de un solo brazo, para mejorar su diseño y realización.

El documento de reflexión ha sido adoptado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) con contribuciones del Comité de Terapias Avanzadas (en inglés Committee for Advanced Therapies CAT), el Grupo de Trabajo de Metodología (en inglés Methodology Working Party MWP) y el Grupo de Trabajo de Oncología (en inglés Oncology Working Party ONCWP).

Tras la consulta pública, se analizarán los comentarios de las partes interesadas, y se tendrán en cuenta para redactar el documento final, cuya publicación está prevista para 2024.

Referencia

1. Reflection paper https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing_en.pdf

Nota de Salud y Fármacos: El documento aborda las consideraciones relativas al diseño, la planificación, la realización, el análisis y la interpretación de los resultados derivados de los ensayos de un solo brazo y se puede aplicar a diferentes áreas terapéuticas.

La EMA reconoce que los ensayos de un solo brazo carecen de mecanismos para evitar el sesgo, como un brazo de control concurrente, la asignación aleatoria del tratamiento, la inscripción cegada de los pacientes y el que ni pacientes ni los profesionales de la salud conozcan el tratamiento que recibe el paciente. Por eso es importante utilizar información externa al

estudio, que puede incluir conocimientos generales sobre el curso natural de la enfermedad o datos clínicos externos [1].

En estos estudios de un solo brazo es importante tratar de evitar el sesgo en todas las etapas del estudio, desde el diseño hasta la comunicación de los resultados [1].

También se aconseja que el diseño de los estudios se haga de acuerdo con algunas de las siguientes guías: la guía E8 (R1) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) sobre consideraciones generales para estudios clínicos, la norma ICH E9 sobre principios estadísticos de los ensayos clínicos, la adenda ICH E9 (R1) sobre estimandos y análisis de sensibilidad en ensayos clínicos, y la norma ICH E10 sobre elección del grupo de control en ensayos clínicos [1].

Documento de recomendaciones sobre los elementos descentralizados en los ensayos clínicos

(Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials)

EMA, diciembre de 2022

https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: modernización de los ensayos clínicos, tecnología digital para captar datos de salud, ensayos clínicos descentralizados

Introducción

Los ensayos clínicos con medicamentos incluyen cada vez más procedimientos que se realizan fuera de los "centros de ensayos clínicos" tradicionales, un concepto que se suele denominar descentralización. Además, cada vez utilizan más las herramientas digitales. La pandemia de covid-19 puso de manifiesto la importancia y la utilidad de las herramientas digitales y los procedimientos descentralizado en los ensayos clínicos. La guía para la implementación de ensayos clínicos durante la pandemia covid-19 aportó recomendaciones que incluían en el proceso del consentimiento informado, la distribución de los productos en investigación y en su supervisión. Esta guía ha sido específica para la crisis que la covid-19 causó a los sistemas de salud en la Unión Europea (UE)/Espacio Económico Europeo (EEE) y será revocada cuando se decida que el impacto que causó la covid-19 en la UE/EEE ha concluido.

El contexto que hemos mencionado pone de manifiesto la necesidad de hacer nuevas recomendaciones sobre la introducción de elementos descentralizados en los ensayos clínicos en la UE/EEE, independientemente de cualquier crisis sanitaria, y teniendo en cuenta que en la actualidad hay pocas guías nacionales. El objetivo de este documento de recomendaciones es abordar esta necesidad. La intención es facilitar el uso de elementos descentralizados en los ensayos clínicos en la UE/EEE. No obstante, se debe garantizar cierto nivel de seguridad a los participantes en los ensayos, así como a la protección de sus derechos y su dignidad. Además, se debe garantizar la confiabilidad de los datos para su publicación y presentación para la toma de decisiones regulatorias.

Se reconoce que algunos elementos descentralizados de los ensayos clínicos se han adoptado desde hace tiempo y que no es probable que todos ellos tengan un impacto significativo en la validez científica, la integridad de los datos, la relación

En EE UU, en 2021, casi la mitad de las 76 primeras autorizaciones de determinados tipos de medicamentos contra el cáncer se concedieron en base a los resultados de ensayos no aleatorizados de un solo brazo que utilizaron criterios de valoración indirectos, según los autores de un artículo de la FDA publicado en el *New England Journal of Medicine* [2].

Referencias

1. Egllovitch JS, EMA addresses considerations for single-arm trials. *Regulatory News*, 21 April 2023 <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2023/4/EMA-addresses-considerations-for-single-arm-studie>
2. Beaver JA, Pazdur R. "Dangling" Accelerated Approvals in Oncology. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):e68. doi: 10.1056/NEJMp2104846. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882220.

beneficio-riesgo o la protección de los derechos de los participantes en el ensayo. Si un elemento descentralizado se ha identificado como un factor crítico para la calidad, tal como se define en la norma E8 del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), se debe adoptar una estrategia proporcionada al riesgo y adaptada al riesgo de los participantes en el ensayo, a la integridad de la investigación realizada y al riesgo relacionado con la confiabilidad de los resultados del ensayo. Esto está en consonancia con las recomendaciones sobre estrategias proporcionales al riesgo en los ensayos clínicos del grupo de expertos en ensayos clínicos para la implementación de la Regulación (UE) n° 536/2014.

El documento de recomendaciones se refiere a las funciones y responsabilidades del patrocinador y del investigador, al consentimiento informado electrónico, a la entrega del medicamento en investigación, a las actividades-relacionadas con el ensayo que se harán en el domicilio, la gestión de datos y la supervisión durante el ensayo clínico descentralizado. En el apéndice se ofrece una visión general de las disposiciones nacionales vigentes en cada Estado miembro en relación a estos temas. Cabe señalar que el apéndice de disposiciones nacionales es meramente orientativo, ya que no es factible ofrecer una visión completa de todos los escenarios de aplicación de elementos descentralizados en un ensayo clínico. Queda a discreción del estado miembro implicado en la evaluación de un ensayo clínico determinar si el uso de determinados elementos descentralizados es aceptable para un ensayo clínico específico.

Se anima a los patrocinadores a solicitar asesoramiento científico a través del Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (en inglés Scientific Advice Working Party SAWP)] de la EMA, o a través de las autoridades nacionales competentes [asesoramiento científico nacional o nacional simultáneo (en inglés National or Simultaneous National Scientific Advice SNSA)] en relación con el uso de elementos descentralizados específicos, especialmente sobre elementos descentralizados en los que la experiencia y las pruebas de su impacto pueden ser limitadas. Los patrocinadores

también pueden solicitar un dictamen consolidado a través del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Coordination Group CTCG) para las cuestiones normativas de impacto general no relacionadas con un ensayo específico.

Este documento de recomendaciones se generó como parte de la acción prioritaria 8 "Orientaciones metodológicas" de la iniciativa ACT EU de la Comisión Europea (CE), los Jefes de las Agencias de Medicamentos (en inglés Heads of Medicines Agencies HMA) y la EMA.

Se redactó en colaboración entre el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trial Coordination Group

CTCG) de la HMA, el Grupo de Expertos en Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trial Expert Group CTEG) de la Comisión Europea y el Grupo de Trabajo de Inspectores de BPC de la EMA (GCPIWG).

Incluye las perspectivas de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (en inglés European Medicines Regulatory Network EMRN), así como perspectivas de representantes de pacientes y profesionales de la salud.

Dados los rápidos avances en el campo de la clínica descentralizada, se espera que este documento vaya cambiando a medida que se acumulan más conocimientos y experiencias.

Guías y Borradores de Guías de la FDA y la EMA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Tags: regulación de ensayos clínicos descentralizados, ensayos clínicos en pediatría, supervisión de ensayos clínicos según su riesgo, ensayos clínicos para la aprobación acelerada, guía de ensayos clínicos para la diabetes mellitus, modernizar los ensayos clínicos

A continuación, describimos algunas de las guías y borradores de guías que han divulgado las agencias reguladoras

La FDA avanza en la regulación de los ensayos clínicos descentralizados

(FDA Takes Additional Steps to Advance Decentralized Clinical Trials)

FDA, 2 de mayo de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-additional-steps-advance-decentralized-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

La FDA ha tomado medidas adicionales para apoyar los ensayos clínicos descentralizados (ECA) que estudian medicamentos, productos biológicos y dispositivos, en los que algunas o todas las actividades relacionadas con el ensayo se producen en lugares que no son los centros de ensayos clínicos tradicionales.

La agencia ha publicado un nuevo borrador de guía [1] que ofrece recomendaciones para patrocinadores, investigadores y otras partes interesadas en la realización de ECA para avanzar en el desarrollo y la investigación de productos médicos. Algunos ejemplos de elementos descentralizados son: la obtención de pruebas de laboratorio a nivel local en lugar de en un centro médico de investigación, o la realización de una visita de seguimiento clínico en el domicilio del participante a través de telemedicina.

La descentralización de los ensayos clínicos permitirá que algunas o todas las actividades relacionadas con el ensayo se lleven a cabo en los domicilios de los participantes o en otros lugares convenientes, en lugar de que los participantes se tengan que desplazar a los centros de investigación. Al reducir las barreras a la participación, esperamos que los ensayos clínicos descentralizados permitan captar una población más diversa de participantes en los ensayos clínicos y mejoren la accesibilidad de aquellos con enfermedades raras o problemas de movilidad.

Anticipamos que esta estrategia facilitará el desarrollo de fármacos, incluso en áreas de necesidad médica, lo que resultará en más opciones de tratamiento y mejores resultados para los pacientes.

Este borrador de guía se basa en las recomendaciones emitidas por la agencia en 2020, que aportaron claridad a los investigadores para facilitar la descentralización de los ensayos en respuesta a la emergencia de salud pública de covid-19 y los inconvenientes que se generaron, tales como cuarentenas, cierres de centros de investigación y limitaciones de desplazamiento.

"La FDA ha estado considerando durante mucho tiempo los beneficios de los ensayos clínicos descentralizados. Los avances en las tecnologías digitales para la salud y la pandemia de covid-19 - cuando se limitaron las interacciones personales o no estaban disponibles para muchos participantes en los ensayos- han acelerado la adopción más amplia de estas estrategias", dijo el Comisionado de la FDA Robert M. Califf, M.D. "A medida que tratamos de mejorar nuestro sistema de generación de evidencia, los ensayos clínicos descentralizados podrían ser más cómodos para los participantes, reducir la carga para los cuidadores, ampliar el acceso de poblaciones más diversas a los ensayos, mejorar la eficiencia de los ensayos y facilitar la investigación sobre enfermedades raras y enfermedades que afectan a poblaciones con movilidad limitada".

Si bien los requisitos normativos de la FDA para las investigaciones con productos médicos son los mismos para los estudios descentralizados y para los ensayos clínicos tradicionales, el nuevo borrador de guía abarca recomendaciones sobre:

- consideraciones a tener en cuenta sobre el diseño de un estudio descentralizado
- realización remota de visitas relacionadas con el ensayo clínico y de actividades relacionadas con el ensayo clínico en un ensayo clínico descentralizado;
- uso de tecnologías de salud digitales para obtener datos a distancia para el ensayo clínico descentralizado;
- funciones y responsabilidades del patrocinador y de los investigadores en un ensayo clínico descentralizado;

- obtención del consentimiento informado (CI) y supervisión del proceso de obtención del consentimiento informado por el comité de ética en investigación en un ensayo clínico descentralizado;
- determinación de la idoneidad de los productos en investigación para su uso en un ensayo clínico descentralizado;
- envasado y envío de productos en investigación en un ensayo clínico descentralizado; y
- supervisión de la seguridad de los participantes en un ensayo clínico descentralizado.

La FDA espera que los ensayos clínicos con elementos descentralizados desempeñen un papel importante a la hora de abordar las necesidades de salud pública. La FDA se compromete a trabajar con los patrocinadores para discutir cómo los elementos descentralizados pueden encajar en un ensayo clínico.

Referencia

1. El borrador de la guía Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders está disponible en: <https://www.fda.gov/media/167696/download>

Nota de Salud y Fármacos. Según un artículo publicado en Clinical Trials Arena [1], esta guía dice que algunos elementos de los ECA descentralizados pueden afectar la interpretabilidad de los resultados de los estudios de no inferioridad, porque la variabilidad y precisión de los datos de los estudios descentralizados podría diferir de la de los estudios clínicos tradicionales.

Aunque el ensayo se realice a distancia, debe haber un lugar físico para almacenar los registros relacionados con el ensayo, y donde se pueda entrevistar al personal que lo ejecuta. Además, el borrador de la guía hace hincapié en la necesidad de incluir explicaciones detalladas para todos los procedimientos de los ensayos en los protocolos, esto incluye detallar el flujo de datos previsto, enumerar los proveedores externos responsables de la gestión de datos y especificar cómo se evaluarán y gestionarán los acontecimientos adversos identificados de forma remota.

Ropes y Gray [2] hicieron comentarios a esta guía que resumimos a continuación. Entre otras cosas señalan lo siguiente: el término ensayo clínico descentralizado engloba tanto los ensayos totalmente descentralizados, en los que todas las actividades tienen lugar en lugares distintos de los centros de ensayo tradicionales, como a los ensayos descentralizados híbridos, en los que sólo algunas actividades del ensayo tienen lugar en entornos no tradicionales.

Dado que los requisitos de los ensayos clínicos descentralizados son los mismos que los de los ensayos clínicos tradicionales, el borrador de la guía sobre este tipo de ensayos se basa en gran medida en conceptos descritos en guías previas de la FDA, incluyendo las que abordan las tecnologías de salud digitales, las estrategias de supervisión basadas en riesgo, el consentimiento informado electrónico, la captura electrónica de datos, etcétera.

El borrador de la Guía dice que las visitas de telemedicina se deben realizar de acuerdo con las leyes, reglamentos y requisitos típicos de los ensayos clínicos y la telemedicina, que en EE UU

con frecuencia requerirán prestar mucha atención a la licencia de los proveedores de atención médica en los estados en los que se encuentran los participantes en el ensayo.

El borrador establece que, si bien las visitas en persona y las actividades relacionadas con el ensayo generalmente las debe realizar el personal del ensayo, también pueden ser realizadas por profesionales de la salud que no formen parte del ensayo, siempre y cuando los servicios prestados (i) no difieren de los que el profesional de salud está cualificado para realizar en la práctica clínica, y (ii) no requieran un conocimiento detallado del protocolo o del producto en investigación. Cualquier actividad que sea exclusiva de la investigación o que requiera un conocimiento específico del protocolo o del producto en investigación debe ser realizada por personal cualificado del ensayo que haya recibido la formación adecuada.

El borrador refiere a otros documentos que pueden ser útiles para implementar los ensayos descentralizados, incluyendo las guías de la FDA sobre Tecnologías Digitales de Salud para la Adquisición Remota de Datos en Investigaciones Clínicas; Sistemas Electrónicos, Registros Electrónicos y Firmas Electrónicas en Investigaciones Clínicas: Preguntas y Respuestas; y programas informáticos para ayudar en la toma de decisiones clínicas, así como el recurso BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) (*Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations; Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations: Questions and Answers; and Clinical Decision Support Software; as well as the BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools)*), en el que se debate la comunicación de los resultados por parte de los pacientes y otras evaluaciones de resultados clínicos.

El borrador dice que hay que garantizar que todos los participantes tienen acceso y pueden utilizar la tecnología digital de salud.

La FDA subraya que las responsabilidades de los patrocinadores son las mismas para los ensayos clínicos descentralizados que para los ensayos clínicos tradicionales. Sin embargo, como los descentralizados pueden requerir la contratación de muchos servicios (por ejemplo, el uso de profesionales de la salud locales, servicios de transporte), los patrocinadores deben garantizar la coordinación adecuada de las actividades descentralizadas.

Una diferencia clave en el papel de un investigador en un estudio descentralizado en comparación con un ensayo tradicional es el grado en que el investigador utiliza la telemedicina para las visitas remotas y otras actividades del estudio, contrata a subinvestigadores locales para prestar servicios relacionados con el ensayo y emplea tecnologías digitales de salud para captar o registrar datos o resultados de los pacientes. Estas características descentralizadas pueden requerir formación adicional, coordinación y procedimientos operativos estándar para garantizar que su aplicación sea coherente. El borrador de la guía de los estudios descentralizados proporciona ejemplos específicos sobre cómo los investigadores pueden tener que ajustar sus diversas funciones y actividades para tener en cuenta la naturaleza descentralizada de un ensayo clínico.

El borrador de la guía recomienda el uso de un CEI central para facilitar la revisión eficiente del protocolo y otras informaciones y documentos relevantes.

En general, los estudios descentralizados pueden permitir la distribución directa de los productos en investigación a los participantes en el ensayo en donde estén ubicados, aunque este proceso -así como la devolución y eliminación del producto no utilizado- debe ser controlado y supervisado por el investigador principal, de acuerdo con los procedimientos descritos en el protocolo. El borrador de la guía de estudios descentralizados ofrece recomendaciones relativas al empaquetado, envío y almacenamiento de los productos en investigación, incluyendo orientaciones sobre la información que se debe incluir en el protocolo y en los materiales del empaquetado, y la formación del personal que puede manipular, empaquetar, enviar, dar seguimiento y documentar la entrega de los productos.

Los patrocinadores de un estudio descentralizado, al igual que los patrocinadores de ensayos tradicionales, deben garantizar la supervisión adecuada de las investigaciones y que éstas se lleven a cabo de acuerdo con el plan de investigación y el protocolo. El borrador de la guía describe los elementos específicos que se deben incluir en el plan de supervisión de la seguridad y las consideraciones para la presentación de informes, incluyendo, entre otras cosas, descripciones de cómo se espera que los participantes respondan a los acontecimientos adversos y los notifiquen, la información sobre la salud que recopilarán con ayuda de la tecnología digital, cómo se utilizará y supervisará dicha información, y qué medidas deben tomar los participantes o el personal del ensayo en respuesta a hallazgos anómalos o alertas electrónicas. Si surgen riesgos significativos para la seguridad debido a la administración o el uso a distancia de un producto en investigación, los patrocinadores deben interrumpir dicha administración o uso a distancia, notificar a las partes pertinentes (incluyendo a la FDA, el CEI y a todos los investigadores del estudio) y determinar si el ensayo debe continuar, tal y como exigen las normativas sobre ensayos clínicos de la FDA.

Para apoyar la realización de los ensayos descentralizados se pueden utilizar programas informáticos para diversas funciones, incluyendo, entre otros, programas informáticos para gestionar el consentimiento informado electrónico, programas informáticos para gestionar los formularios electrónicos para los informes de casos, programas informáticos para programar las visitas al ensayo y otras actividades relacionadas con los estudios descentralizados, y programas informáticos que sirvan como herramienta de comunicación entre el personal del estudio descentralizado y los participantes en el ensayo. Todos los programas de software utilizados en los ensayos clínicos descentralizados deben cumplir con las leyes y reglamentos aplicables, incluyendo, pero no necesariamente limitado a 21 CFR Parte 11, así como las leyes que rigen la privacidad, la seguridad y la telemedicina, según corresponda.

Según Regulatory News [3] durante una mesa redonda celebrada en la Reunión Anual Mundial de la Asociación de Información sobre Medicamentos (DIA) el 28 de junio, un panel de expertos en ensayos clínicos dijo que el borrador de guía de la FDA debería ser más claro, especialmente en lo que respecta a los

requisitos de presentación de informes por parte de los investigadores.

Meeker-O'Connell señaló que "El borrador de la guía no pretende ser un manual que cubra todos los aspectos de la realización de un ensayo descentralizado. Hay muchos elementos descentralizados diferentes, visitas remotas y proveedores de servicios de salud a domicilio".

Un área problemática se refiere al uso del formulario FDA 1572, que deben utilizar los investigadores principales para registrar todos los lugares donde se realizan ensayos clínicos. Sin embargo, en un entorno descentralizado, resulta más difícil averiguar qué constituye un lugar de investigación, por ejemplo, cuando el sitio podría ser una farmacia o un laboratorio clínico.

Referencias

1. Newton, W. FDA releases new guidance on decentralised clinical trials Clinical Trials Arena, 3 de mayo de 2023 <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/news-fda-draft-guidance-decentralised-clinical-trials/>
2. Puede leer los comentarios de Ropes and Gray a la guía (en inglés) en este enlace <https://www.ropesgray.com/en/newsroom/alerts/2023/05/fda-guidance-clarifies-approach-to-decentralized-clinical-trials>
3. Egllovitch JS, DIA: Experts call for more clarity on reporting requirements in FDA's DCT guidance. Regulatory News, 30 de junio de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/dia-experts-call-for-more-clarity-on-reporting-req>

La FDA emite una guía para supervisar los ensayos clínicos según su riesgo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Esta guía pretende ayudar a los patrocinadores de los ensayos a desarrollar estrategias de supervisión basadas en el riesgo de las investigaciones clínicas con fármacos, productos biológicos y otros productos para la salud.

La guía sigue un formato de preguntas y respuestas y, según Regulatory News [1] contiene recomendaciones sobre cómo planificar la estrategia de supervisión y desarrollar su contenido, y sobre cómo interpretar y comunicar los resultados de la supervisión.

Esta guía actualiza la guía "Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring" que publicó la FDA en 2013, y es significativamente diferente al borrador que se publicó en marzo de 2019 para recibir los comentarios de los interesados.

Esta versión enfatiza la importancia de monitorear la integridad de los datos durante la supervisión de los ensayos clínicos y, al mismo tiempo, salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo.

La versión final responde a la pregunta: "¿Deben los patrocinadores vigilar sólo los riesgos que son importantes y tienen probabilidades de ocurrir?" con una nueva respuesta: "No. Los patrocinadores deben supervisar los riesgos importantes y probables identificados durante su evaluación inicial de riesgos, y también deben supervisar los riesgos adicionales detectados

durante la realización de la investigación clínica que no se identificaron antes de que comenzara la investigación".

La nueva guía establece que "la monitorización centralizada es una evaluación analítica sistemática de la implementación del estudio en múltiples centros clínicos, realizada por personal o representantes del patrocinador (por ejemplo, monitores clínicos, personal de gestión de datos o estadísticos). La monitorización centralizada puede permitir que los patrocinadores:

1. revisen los datos de todo el estudio para detectar incoherencias u omisiones;
2. realicen actividades para comprobar los datos, y así verificar su integridad y coherencia;
3. verifiquen los datos en su lugar de origen;
4. se aseguren de que los documentos del comité de ética en investigación y el consentimiento informado estén actualizados; y
5. determinen qué centros clínicos necesitan una revisión in situ."

La Guía está disponible en:

<https://www.fda.gov/media/121479/download>

Fuente original

1. Egllovitch JS. FDA outlines risk-based approach to monitoring clinical trials x regularoras. Regulatory News, 11 de abril de 2023
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/fda-outlines-risk-based-approach-to-monitoring-cli>

Guía de la FDA sobre los ensayos clínicos para obtener la aprobación acelerada

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Esta nota es un resumen de una noticia publicada en Regulatory News [1]. La FDA emitió un borrador de guía [2] para abordar algunas críticas a su programa de aprobación acelerada, en la que expresa su preferencia porque las solicitudes de comercialización incluyan los resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Los que han presentado comentarios a este borrador de guía [3] solicitan más detalles sobre la posibilidad de utilizar diseños de un solo brazo, el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados, y el uso de datos o de evidencia procedente de la práctica clínica (*real world data o real world evidence*).

Según el borrador, los patrocinadores pueden llevar a cabo un único ECA que respalde tanto la aprobación acelerada como la verificación del beneficio clínico, o realizar ensayos separados para respaldar la aprobación y confirmar el beneficio.

La Asociación de Oncología Clínica, que es el brazo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) que defiende los intereses de la asociación, señaló que, si bien se debe fomentar el uso de ECA, los ensayos de un solo brazo "pueden ser importantes en el contexto de poblaciones con enfermedades raras o cuando las opciones de tratamiento estándar son subóptimas".

La Sociedad de Leucemia y Linfoma (LLS), que financia la investigación sobre el cáncer y defiende los intereses de los pacientes con cánceres hematológicos, comentó que los ECA

pueden ser especialmente difíciles de realizar en el caso de las neoplasias hematológicas. Por ejemplo, a medida que los investigadores puedan clasificar genómicamente a los pacientes con cáncer de la sangre, los subconjuntos de pacientes elegibles para inscribirse en un ECA serán cada vez más pequeños, escribió la LLS. La inscripción en los ensayos también se dificulta porque la FDA prefiere utilizar criterios de valoración a largo plazo, lo que aumenta la duración del ensayo y el número de pruebas. Para fomentar los ECA es importante que se permita el uso de criterios de valoración indirectos adecuados, dijo la directora ejecutiva de política pública de LLS.

La Organización Nacional de Enfermedades Raras (en inglés National Organization for Rare Disorders NORD) también mencionó el uso de criterios de valoración indirectos y solicitó que la FDA aclarara como este borrador de guía se cruza con el Programa Piloto de Avance de Criterios de Valoración de Enfermedades Raras (en inglés Rare Disease Endpoint Advancement RDEA).

La Organización de Innovación Biotecnológica (BIO) también solicitó más información sobre los criterios de valoración, finales e indirectos, y señaló la falta de inclusión de los resultados informados por los pacientes (PRO) en el borrador de guía. Bio dijo que esto es especialmente importante en los primeros estadios de la enfermedad, en los que puede haber pocos eventos [de supervivencia global], o en los que puede no ser factible o ético evaluar rigurosamente la supervivencia global.

El borrador de la guía destaca las limitaciones de los ensayos de un solo brazo, incluyendo las dificultades para identificar acontecimientos adversos poco frecuentes y para predecir el beneficio clínico, pero afirma que se pueden utilizar en algunas circunstancias. Friends of Cancer Research solicitó ejemplos sobre cuando se podrían usar los ensayos de un solo brazo y escribió "Incluir consideraciones en la guía sobre cuándo los datos de un ensayo de un solo brazo pueden ser suficientes para apoyar una aprobación acelerada frente a un ensayo de un solo brazo con un brazo de control externo puede ayudar a distinguir las limitaciones de un ensayo de un solo brazo de los que utilizan brazos control externos".

NORD pidió a la FDA que proporcionara más información sobre el uso de controles externos como parte de los ensayos de un solo brazo que apoyan la aprobación acelerada.

La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) destacó la posibilidad de utilizar datos de la práctica clínica (del inglés Real Word Data RWD) y evidencia de la práctica clínica (Real World Evidence RWE) como parte de un ensayo de un solo brazo para apoyar la aprobación acelerada y sugirió que la FDA aborde consideraciones sobre cuándo utilizar los datos de la práctica clínica para verificar el beneficio clínico

Friends of Cancer Research advirtió que el uso de un único ensayo para respaldar la aprobación y confirmar el beneficio clínico supone un riesgo para los patrocinadores. "Los patrocinadores pueden dudar a la hora de invertir recursos para llevar a cabo un único ensayo debido al gran número de pacientes necesarios para tener la potencia adecuada. Esta estrategia conlleva un mayor riesgo y requiere mayor inversión por adelantado que cuando se realizan dos ensayos, y puede ser

más apropiada para ciertas indicaciones por la disponibilidad de datos clínicos de apoyo (por ejemplo, solicitud original complementaria frente a la primera en su clase). En cambio, a BIO le gustó la idea de un solo ensayo, pero dijo que la guía no aclara si se permite el cruce con terapias posteriores y si se permite el desenmascaramiento en los análisis provisionales.

La Asociación de Oncología Clínica también pidió a la FDA que incluyera más detalles en la guía final sobre los ensayos confirmatorios, los planes de la agencia para establecer fechas límite para completar los estudios confirmatorios y el proceso para acelerar la retirada de fármacos cuando no se confirma que aporten un beneficio.

Fuente Original

1. Schneider ME. Accelerated approval trials: Commenters seek details on single-arm considerations. Regulatory News, 1 June 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/accelerated-approval-trials-commenters-seek-detail>

Referencias

2. <https://www.fda.gov/media/166431/download>
3. Public comments on draft guidance <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2023-D-0110/comments>

FDA anuncia medidas adicionales para modernizar los ensayos clínicos (FDA Announces Additional Steps to Modernize Clinical Trials)

FDA, 6 de junio de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-additional-steps-modernize-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

La Agencia solicita comentarios al borrador de recomendaciones y su aplicación a diferentes tipos de ensayos y fuentes de datos, que son cada vez más diversas (*Recommendations and How They Should Be Applied to Increasingly Diverse Trial Types and Data Sources*)

La FDA anuncia la disponibilidad de un borrador de guía [1] con recomendaciones actualizadas sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para modernizar el diseño y la realización de ensayos clínicos, para que sean más ágiles y no comprometan la integridad de los datos ni la protección de los participantes. Estas actualizaciones pretenden allanar el camino hacia ensayos clínicos más eficientes que faciliten el desarrollo de productos médicos. Este borrador de guía está basado en el borrador de guía E6(R3) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) [2], que se acaba de actualizar para permitir la incorporación de las innovaciones tecnológicas y metodológicas que se están desarrollando rápidamente en la realización de los ensayos clínicos.

“Un ecosistema de ensayos clínicos más sólido, capaz de producir evidencia confiable de manera más eficiente puede respaldar la toma más informada de decisiones para desarrollar productos médicos que ayuden a los pacientes”, dijo el comisionado de la FDA, Robert M. Califf. Para el Comisionado, este borrador de recomendaciones son un avance importante en esta línea. Para avanzar verdaderamente en los ensayos clínicos y generar resultados significativos es esencial "Incorporar la

calidad en el diseño y la realización de los ensayos, y fomentar el uso de diseños de ensayos y tecnologías de salud innovadoras”.

Las buenas prácticas clínicas son esenciales para ayudar a garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos y la integridad de los datos generados. A lo largo de los años se ha considerado que realizar ensayos clínicos era una actividad costosa, ineficaz y estaba limitada por la falta de colaboraciones adecuadas y por el uso insuficiente de tecnología, fuentes de datos e innovaciones en su diseño e implementación. La pandemia de covid-19 puso de manifiesto muchos de estos problemas, al tiempo que impulsó el desarrollo de nuevas estrategias.

"Estos borradores de recomendaciones se han elaborado con el objetivo de agilizar los ensayos, para que sean más eficientes y flexibles a medida que la forma en que se realizan los ensayos sigue evolucionando", declaró M. Khair ElZarrad, director de la Oficina de Política Médica del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Esperamos que estas recomendaciones, una vez finalizadas, fomenten acercamientos reflexivos para la realización de ensayos clínicos centrados en la seguridad de los participantes y en la integridad de los datos".

ElZarrad dirigió el Grupo de Trabajo de Expertos de la ICH que desarrolló el borrador de la guía ICH E6(R3). Expertos académicos en ensayos clínicos de varios países miembros de la ICH también desempeñaron un papel importante a la hora de informar sobre el trabajo del grupo de expertos.

Este borrador de guía, una vez finalizado, actualizará la guía titulada, E6(R2) Good Clinical Practice: Apéndice integrado a ICH E6(R1) (marzo de 2018) [3]. El nuevo borrador de recomendaciones está diseñado para aplicarse a una amplia gama de ensayos clínicos, incluidos aquellos con elementos de diseños innovadores. Estos elementos podrían lograr que los ensayos fueran más eficientes y menos onerosos. Además, las recomendaciones de BPC modernizadas fomentan el uso de tecnologías digitales de salud (DHT) innovadoras y adecuadas. Estas tecnologías, como los sensores portátiles, podrían facilitar una recopilación de datos digitales más ágil y contribuir a la captación de pacientes.

Recientemente, la FDA ha publicado otros documentos que complementan este borrador de recomendaciones. La agencia apoya la adopción de diseños de ensayos innovadores, cuando proceda, y en mayo publicó un borrador de guía [4] en el que se proponen recomendaciones para la realización de ensayos clínicos descentralizados. En cuanto a las tecnologías digitales de salud, la agencia también publicó recientemente un documento marco [5] para guiar el uso de datos obtenidos a través de sensores digitales en la toma de decisiones reguladoras para fármacos y productos biológicos.

Además de las recomendaciones que apoyan la modernización de los ensayos, el objetivo de los principios esbozados en el borrador de recomendaciones es hacer que los ensayos sean más eficientes y potencialmente acelerar la generación de evidencia para los productos médicos

- Haciendo hincapié en el uso de acercamientos proporcionados y basados en el riesgo a lo largo del ciclo de vida de un ensayo clínico (por ejemplo, recopilación de datos, seguimiento, gestión de la calidad). Con este enfoque, se anima a los investigadores a determinar qué datos y procesos del ensayo clínico son más importantes para la seguridad de los participantes y la integridad de los datos, y a centrar los esfuerzos en consecuencia. Esto ayuda a garantizar que los investigadores asignen recursos y esfuerzos a la recopilación y el análisis de datos clave para el ensayo; y
- Alentar a los patrocinadores a ser proactivos en lo que respecta a las consideraciones de calidad de un ensayo. Las consideraciones de calidad incluyen atributos de un ensayo que son fundamentales para la protección de los participantes, la confiabilidad de los resultados del ensayo y las decisiones tomadas en función de dichos resultados. Centrarse desde el principio en estos factores ayuda a garantizar que los ensayos se diseñen de forma eficiente, evitando posibles retrasos derivados de complejidades y cargas innecesarias.

Como parte del proceso establecido por la FDA, este borrador de guía estará abierto para recibir comentarios públicos durante 60 días. El Grupo de Trabajo de Expertos de la ICH revisará y tendrá en cuenta los comentarios sobre este borrador de guía para finalizar la guía ICH.

Referencias

1. <https://www.fda.gov/media/169090/download>
2. E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice <https://www.fda.gov/media/169090/download>
3. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
4. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices <https://www.fda.gov/media/167696/download>
5. Framework for the Use of Digital Health Technologies in Drug and Biological Product Development <https://www.fda.gov/media/166396/download>

Guía sobre la investigación clínica de medicamentos para tratar o prevenir la diabetes mellitus

(Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus)

EMA, 22 de junio de 2023

CPMP/EWP/1080/00 Rev.2

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en-0.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Resumen ejecutivo

Esta guía pretende abordar la posición reguladora de la UE sobre los principales temas del desarrollo clínico de nuevos medicamentos para el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

La última revisión es principalmente una actualización de la sección de seguridad y hace referencia a la seguridad cardiovascular (CV) (en referencia al documento de reflexión sobre la evaluación del perfil de seguridad cardiovascular de los medicamentos), pero también se han actualizado las

recomendaciones relativas a los estimandos, los requisitos para las indicaciones en monoterapia, los estudios en niños, los preparados de insulina de alta potencia, las definiciones de hipoglucemia y el desarrollo de tratamientos orales para pacientes con diabetes de tipo 1. Además, se han introducido cambios de redacción.

Nota de Salud y Fármacos: En mayo de 2023, la FDA también emitió una guía para los ensayos clínicos para tratar la diabetes, que hace hincapié en los criterios de valoración. Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products (mayo 2023) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetes-mellitus-efficacy-endpoints-clinical-trials-investigating-antidiabetic-drugs-and-biological>

Prescrire respondió a una consulta de la EMA [1] sobre su guía [2] con los siguientes comentarios.

En la respuesta de Prescrire a esta consulta, destacamos que el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con diabetes de tipo 2 es prevenir o retrasar las complicaciones clínicas de la diabetes, incluyendo las complicaciones a largo plazo [3].

En opinión de Prescrire, todo nuevo medicamento autorizado en la Unión Europea, sea cual sea su indicación, debe haber demostrado que representa un avance terapéutico, con el fin de ofrecer a los pacientes afectados una atención de mejor calidad que la ya disponible.

En una indicación como la diabetes de tipo 2, sólo se puede demostrar que un nuevo medicamento representa un avance terapéutico en comparación directa con un tratamiento estándar, utilizando criterios de valoración clínicos. La comparación con el placebo debe seguir siendo la excepción, ya que no sería ético negar a los pacientes un tratamiento eficaz cuando existe.

También es importante que todos los fármacos nuevos se evalúen en al menos dos ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, para limitar el impacto de cualquier posible sesgo en un ensayo individual.

Referencias

1. Rev Prescrire April 2023 Volume 43 N° 474 • Page 305
2. EMA “Reflection paper on data required in confirmatory studies of medicinal products for the treatment of type 2 diabetes” 10 May 2022: 7 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Submission of comments on ‘Reflection paper on data required in confirmatory studies of medicinal products for the treatment of type 2 diabetes’ (EMA/240473/2022)” 30 August 2022: 10 pages.

Guía de la FDA para los estudios en pediatría Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

La PREA (Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica), promulgada en 2003 y reautorizada y ampliada en 2007, permite que la FDA exija la realización de ensayos con ciertos productos farmacéuticos y biológicos en población pediátrica, para que se puedan redactar adecuadamente las etiquetas/fichas técnicas de los medicamentos para los menores de 18 años. Como incentivo para la realización de estos estudios, los fabricantes de fármacos

nuevos han gozado históricamente de seis meses adicionales de exclusividad antes de que se pudieran vender las versiones genéricas. Esta exclusividad fue establecida por la Ley de Mejores Medicamentos para los Niños (BPCA), promulgada en 2002 y, al igual que la PREA, reautorizada en 2007, PREA y BPCA se convirtieron en permanentes como parte de FDASIA, la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2012.

El 17 de mayo, la FDA publicó dos borradores de guía sobre su intención de aplicar los requisitos e incentivos de la PREA (Pediatric Research Equity Act) y la BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act).

- Pediatric Drug Development: Regulatory Considerations — Complying With the Pediatric Research Equity Act and Qualifying for Pediatric Exclusivity Under the Best Pharmaceuticals for Children Act Guidance for Industry (mayo 2023) <https://www.fda.gov/media/168201/download> (43 páginas)
- Pediatric Drug Development Under the Pediatric Research Equity Act and the Best Pharmaceuticals for Children Act: Scientific Considerations Guidance for Industry (mayo 2023) <https://www.fda.gov/media/168202/download> (19 páginas)

Los cambios más importantes a la guía de ensayos clínicos en pediatría se relacionan con la intención de la FDA de incrementar los requisitos de los ensayos clínicos para obtener el periodo de exclusividad por haber realizado estudios en pediatría.

Hasta ahora, la FDA ha concedido periodos adicionales de exclusividad en el mercado a los que realizaron los estudios exigidos por la PERA, aunque no aportaran otros beneficios para

la salud de las poblaciones pediátricas. Sin embargo, la FDA ha aclarado recientemente que no tiene previsto emitir o aprobar solicitudes de ampliación de la exclusividad en el mercado "para los estudios que se tengan que realizar en virtud de PREA", sino que reservará la elegibilidad para obtener la exclusividad en el mercado por hacer estudios pediátricos, para "aquellos patrocinadores que realicen estudios pediátricos adicionales -más allá de lo exigido en virtud de PREA- que puedan aportar beneficios para la salud infantil".

La nueva Guía amplía los temas tratados en la guía de la FDA de 2005, incluyendo (i) la evaluación pediátrica, (ii) el plan pediátrico, (iii) la obtención de exenciones y/o prorrogas PREA, (iv) problemas frecuentes de adherencia, y (v) aplicación de los estudios requeridos por PREA a la elegibilidad para la exclusividad comercial pediátrica.

Además, el documento Regulatory Considerations Guidance aclara el enfoque previsto por la FDA respecto a los siguientes requisitos legales, que no se codificaron hasta 2012 y, por lo tanto, no se abordaron en las guías previas de la FDA: i) notificación de acontecimientos adversos, ii) planes de estudios pediátricos, iii) prórrogas, y iv) repercusiones por incumplimiento de los requisitos PREA.

La Guía de Consideraciones Científicas amplía igualmente las guías de la FDA sobre PREA y BPCA al aclarar cuestiones clínicas, científicas y éticas relacionadas con el desarrollo de fármacos y productos biológicos pediátricos. Específicamente, la guía detalla los requisitos de la FDA con respecto al desarrollo de la formulación, la información clínica y no clínica, y de seguridad, y aclara las condiciones bajo las cuales los patrocinadores de medicamentos y productos biológicos pediátricos pueden extrapolar datos de estudios de medicamentos y productos biológicos realizados en población adulta.

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

La desigualdad en el acceso a la salud interviene en el reclutamiento de personas vulnerables para la investigación clínica (*Healthcare inequity is a factor in recruiting vulnerable people to research trials*)

Wilson, M

BMJ 2023; 381:945 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p945>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: vulnerabilidad en los ensayos clínicos, falta de acceso a servicios de salud facilita el reclutamiento en ensayos clínicos, sistemas de salud donde es fácil reclutar a participantes en ensayos clínicos, reclutar a vulnerables, problemas en el reclutamiento de participantes en ensayos clínicos, autonomía y ensayos clínicos

Nordling señala que la preocupación por la influencia indebida en el reclutamiento de personas vulnerables para participar en investigaciones no se limita a los países de bajos ingresos [1]. De hecho, para que no lo olvidemos, en Londres, en 2006, seis sujetos de investigación previamente sanos estuvieron a punto de morir en un ensayo de fase 1 [2]. A cada participante se le prometieron £2.000 libras al finalizar el ensayo [3].

Pero el dinero no es el único incentivo que suscita preocupación en el reclutamiento de participantes para la investigación. También está la cuestión de la desigualdad en el acceso cuando

los sistemas de salud están privatizados y basados en el mercado. Estados Unidos, por ejemplo, gasta bastante más en sanidad que cualquier otro país occidental rico [4]. Sin embargo, 30 millones de sus habitantes carecen de seguro médico y otros 100 millones tienen una deuda sanitaria estresante, que es una de las causas principales de bancarrota [5]. Como afirma Fisher, la participación en ensayos clínicos se vende con frecuencia al público estadounidense "como una forma de obtener visitas al médico, pruebas diagnósticas y medicamentos 'gratis'" [6].

La desigualdad en el acceso a servicios de salud, alimentada por unos servicios de salud impulsados por un mercado que quiere aportar beneficios a los inversores también se debe incluir en el marco de las preocupaciones sobre la influencia indebida en el reclutamiento para los ensayos clínicos. Sin duda, se trata de un campo ético y político.

Referencias

- Nordling L. When science goes wrong-misrepresentation, coercion, and undue influence when paying research participants. *BMJ*2023;380:p686. doi:10.1136/bmj.p686 pmid:36977513
- McKie R, Revill J. Medical disaster stirs fears over drug trial rules. *Guardian*. March 2006. www.theguardian.com/society/2006/mar/19/health.medicinelandhealth
- Parexel International informed consent form. www.circare.org/foia5/tgn1412_consentform.pdf.
- Commonwealth Fund. Mirror, mirror 2021: reflecting poorly. August 2023. www.commonwealthfund.org/publications/fund-reports/2021/aug/mirror-mirror-2021-reflecting-poorly.
- Levey N, Pattani A, Noguchi Y, Sable-Smith B. Medical debt upended their lives. Here's what it took from them. NPR. 21 December 2021. www.npr.org/sections/health-shots/2022/06/16/1104969627/medical-debt-upended-their-lives-heres-what-it-took-from-them.
- Fisher JA. Coming soon to a physician near you: medical neoliberalism and pharmaceutical clinical trials. *Harvard Health Policy Rev*2007;8:61-70.pmid:21572938

Comprensión por parte de los pacientes de los criterios de valoración de los ensayos clínicos oncológicos que se mencionan en los anuncios de la televisión y que van dirigidos al consumidor

(*Patient Understanding of Oncology Clinical Trial Endpoints in Direct-to-Consumer Television Advertising*).

Sullivan HW et al.,

The Oncologist, 2023;28 (7): e542–e553, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad064>

<https://academic.oup.com/oncolo/article/28/7/e542/7133647> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: engaño a los participantes en ensayos clínicos, mejorar el consentimiento informado, informar adecuadamente a los participantes en ensayos clínicos

Resumen

Antecedentes: Este estudio analizó cómo la gente interpreta los criterios de valoración: la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) que se mencionan en los anuncios televisivos dirigidos al consumidor. Aunque se ha investigado poco sobre este tema, la evidencia inicial sugiere que las personas pueden malinterpretar estos criterios de valoración. Planteamos la hipótesis de que la comprensión de la TRG y la SLP mejoraría si se añadiera una declaración ("Actualmente no sabemos si [el fármaco] ayuda a los pacientes a vivir más tiempo") cuando se mencionan los indicadores de TRG y SLP.

Métodos: Se realizaron dos estudios online en los que adultos estadounidenses analizaron los anuncios televisivos de medicamentos ficticios de prescripción médica que se recomendaban para tratar el cáncer de pulmón (N = 385) o el mieloma múltiple (N = 406). Los anuncios incluían afirmaciones sobre SG, TRG con y sin aclaración, o SLP con y sin aclaración.

Para cada experimento, asignamos aleatoriamente a los participantes a una de las cinco versiones del anuncio de televisión. Después de ver el anuncio dos veces, los participantes rellenaron un cuestionario que medía su comprensión, percepciones y otros resultados.

Resultados: En ambos estudios, los participantes diferenciaron correctamente entre SG, TRG y SLP al responder a preguntas abiertas; sin embargo, los participantes que evaluaron la SLP (frente a la tasa de respuesta global o TRG) eran más propensos a hacer inferencias incorrectas sobre la SG. En apoyo a la hipótesis, la adición de una frase explicativa hizo que las expectativas en torno a vivir más tiempo y las mejoras en la calidad de vida fueran más precisas.

Conclusión: Incluir información aclaratoria podría ayudar a reducir el grado en que las personas malinterpretan criterios de valoración como la TRG y la SLP. Hay que hacer más investigaciones para establecer cuáles son las mejores prácticas de uso de aclaraciones para que los pacientes mejoren la comprensión de la eficacia de los fármacos, sin cambiar su percepción del fármaco de forma no intencionada.

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

Investigación y desarrollo de nanomedicinas:

de Souza PB, Fernandes Ramos D, Gilberto Gubert P, Cigognini E, Teixeira Primo F

Rev. Bioét. 2023; 31 <http://dx.doi.org/10.1590/1983-803420233014PT>

https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/3014 (de libre acceso en español, portugués e inglés)

Resumen

La nanotecnología utiliza materiales nanométricos, en que estos adquieren características propias. El área de investigación y desarrollo de nuevas nanomedicinas es una de las más prometedoras en la actualidad, sin embargo, estas partículas requieren de una evaluación particular y aún no existe consenso en cuanto a las pruebas específicas que seguir, lo que dificulta establecer una legislación que garantice la seguridad y eficacia de estos medicamentos, además de un proceso de registro más

efectivo. Por lo tanto, se necesita un enfoque bioético de la nanotecnología y su uso en medicamentos para garantizar que el avance científico no tenga impactos irreversibles. Ante esta problemática, se pretende promover el debate sobre la nanoética en el proceso de investigación y desarrollo de nanomedicinas a partir de un estudio cualitativo, exploratorio-descriptivo y analítico, que utiliza como técnicas de investigación la revisión bibliográfica, el análisis de documentos y los datos cuantitativos disponibles.

INFAC Metodología: Ensayos de No Inferioridad, Análisis de Subgrupos

INFAC 2023; 31(1)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_1_Metodologia_ES.pdf

(disponible en español)

Introducción

La investigación clínica con fármacos permite generar conocimiento de calidad. De entre las diferentes formas de investigación clínica, el ensayo clínico aleatorizado y controlado (ECA) es el que genera una evidencia científica más robusta.

Clásicamente, los ensayos clínicos se han diseñado para demostrar que un nuevo tratamiento es superior al tratamiento que se utiliza como comparador o a un placebo. Durante los últimos años ha aumentado el número de ensayos clínicos de no inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el tratamiento en estudio no es peor que el comparador tomando como referencia unos valores preespecificados de la variable estudiada. Este incremento se explica, probablemente, por la dificultad de desarrollar fármacos que aporten un valor terapéutico añadido en términos de eficacia respecto a los ya disponibles y por los criterios de autorización de nuevos medicamentos por parte de las agencias reguladoras, que exigen demostrar un balance beneficio-riesgo positivo independientemente de si aportan o no un beneficio incremental ante otras opciones terapéuticas ya autorizadas. Sin embargo, los ensayos de no inferioridad han sido también criticados y, en opinión de algunos autores, la exposición de los pacientes a un tratamiento que no va a ser mejor que otros ya existentes no tiene justificación ética. Si se supone que el fármaco presenta ventajas en tolerancia y/o sencillez de uso, para demostrarlo, debería realizarse un estudio de superioridad ya que cualquier supuesta ventaja debería traducirse en un mejor cumplimiento y en un resultado superior en lugar de no inferior.

Por otro lado, cada vez es más frecuente que los ensayos clínicos y metaanálisis incluyan el análisis de subgrupos. Este análisis de

subgrupos se realiza cuando interesa evaluar los resultados de algún grupo especial de sujetos del ECA, habitualmente en función de su edad, sexo, gravedad, comorbilidad, etc. En estos análisis, la probabilidad de encontrar un resultado significativo debido al azar aumenta con el número de análisis que realicemos y su uso puede ser aún más controvertido, cuando el tratamiento no demuestra los efectos esperados, ya que podría tratarse de «encontrar a toda costa» algún grupo de pacientes a los que el tratamiento beneficie.

El objetivo de este INFAC es ofrecer a los lectores herramientas para realizar una lectura crítica de los ensayos de no inferioridad y de análisis de subgrupos.

Conclusiones

Los análisis de subgrupos tratan de identificar las poblaciones específicas que pueden beneficiarse más (o menos) de un determinado tratamiento. Son exploratorios y permiten generar hipótesis que siempre deben ser confirmadas mediante otros ensayos clínicos. Para que los resultados de estos análisis sean relevantes, se deben cumplir las siguientes características:

- El análisis se debe restringir a un número limitado de subgrupos previamente definidos y justificados. En general, los análisis post-hoc deben ser tratados con escepticismo independientemente de su trascendencia
- Debe existir interacción estadísticamente significativa (p de interacción)
- Debe tener plausibilidad biológica
- Debe existir consistencia con los resultados de estudios similares

¿Las evaluaciones de la calidad de vida en los ensayos clínicos aleatorizados de oncología reflejan la toxicidad económica?

(*Is financial toxicity captured in quality of life assessments in oncology randomized clinical trials?*)

Olivier T, Haslam A, Prasad V.

J Cancer Policy. 2023;36:100423. doi: 10.1016/j.jepo.2023.100423. (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: calidad de vida de los participantes en ensayos clínicos, ensayos clínicos oncológicos, costos de participar en ensayos clínicos

Puntos destacados

- Las dificultades financieras relacionadas con el cáncer se denominan toxicidad financiera y afectan la calidad de vida (CdV).
- Se observó que la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados no reflejan la toxicidad económica que experimentan los pacientes en la vida real.
- Las razones fueron: fármacos suministrados por patrocinadores, la falta de preguntas financieras en los cuestionarios de calidad de vida y la remuneración para los pacientes inscritos.

- Debido a estas limitaciones, las evaluaciones de la CdV de los ensayos clínicos aleatorizados de oncología carecen de generalizabilidad a entornos del mundo real.

Resumen

Antecedentes. Las dificultades financieras relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer afectan su calidad de vida (CdV). El objetivo es describir la forma en que la toxicidad financiera se vio reflejada en los ensayos clínicos aleatorizados de oncología, y estimar la frecuencia con la que los patrocinadores cubrieron los medicamentos del estudio u otros gastos.

Métodos. Se hizo un análisis transversal de los artículos publicados en seis revistas de alto impacto (The New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA, The Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology y JAMA Oncology). Los artículos

seleccionados debían informar sobre un ensayo clínico aleatorizado publicado entre enero de 2018 y diciembre de 2019, estudiar un medicamento contra el cáncer y haber informado los resultados de CdV. Hicimos una síntesis de los cuestionarios de CdV utilizados; si la encuesta evaluaba las dificultades financieras directamente; si se informó de una diferencia en la toxicidad financiera entre los brazos; y si el patrocinador suministró el fármaco del estudio clínico o cubrió otros gastos.

Resultados. De los 73 estudios clínicos que cumplieron los criterios de inclusión, 34 estudios (47%) utilizaron cuestionarios de CdV sin evaluar directamente las dificultades económicas. El fármaco del estudio clínico fue proporcionado por el patrocinador en al menos 51 ensayos (70%), se proporcionó según las normas locales en 3 ensayos (4%) y no se pudo determinar en los 19 ensayos clínicos restantes (26%). Encontramos 2 ensayos clínicos (3%) con pagos o remuneraciones a los pacientes inscritos.

Servir a dos señores: resolviendo el dilema entre los metaanálisis de los ensayos clínicos con estatinas que utilizan datos individuales y los que usan datos agregados. (*Serving Two Masters: Resolving the Dilemma between Individual Patient Data Meta-Analysis and Aggregate Data Meta-Analysis from Statin Trials*)

Tramujas L, Medrado Júnior FA, Cavalcanti AB, Pompilio CE

Arq Bras Cardiol. 2023;120(4):e20220539. doi: 10.36660/abc.20220539. PMID: 37098989

<https://doi.org/10.36660/abc.20220539> Disponible en inglés y portugués

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: meta-análisis con resultados contradictorios, meta-análisis de datos individuales, estatinas, meta-análisis con datos agregados

Introducción

Los niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se consideran un factor de riesgo importante

para el desarrollo de aterosclerosis. Consecuentemente, se han desarrollado estrategias centradas en las LDL que se basan en el uso de estatinas y otros medicamentos capaces de reducir los niveles de LDL-C y el riesgo cardiovascular.

Cuadro resumen de las ventajas y desventajas de los meta-análisis de datos agregados y los de datos individuales

	Ventajas	Desventajas
Metaanálisis de datos agregados	Más fácil Requiere menos tiempo Es más barato	Depende de la calidad de los datos originales y de cómo los describen los autores Los criterios de valoración primarios y secundarios de los estudios podrían ser diferentes a los analizados en el meta-análisis Poder limitado para analizar los efectos del tratamiento en subgrupos específicos que difieren de los estudiados en los estudios primarios
Metaanálisis con datos de pacientes individuales	Se pueden incluir datos preliminares y no publicados, con lo que se reduce el riesgo de sesgo de publicación Evaluación comprehensiva del protocolo, los métodos y la calidad general del estudio Permite hacer análisis de subgrupos para entender mejor el impacto de la intervención en el paciente En caso necesario, los análisis pueden ajustar las diferencias en la línea de base	Se requiere tiempo para importar los datos, extraerlos, hacer el análisis y hay que colaborar con otros Acceder a los datos de algunos estudios, especialmente los más antiguos podría ser difícil Más caro Se requiere más experiencia

La *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, en su metaanálisis de datos de pacientes individuales encontró una relación log-lineal entre el grado de reducción del LDL-C y los eventos cardiovasculares. En base a esto, las guías de los expertos para prevenir las enfermedades cardiovasculares recomiendan el uso de estatinas para la prevención primaria y secundaria.

Por otro lado, un metaanálisis de datos agregados publicado por Byrne et al. sobre la asociación entre la reducción en los niveles de LDL-C inducida por las estatinas y las reducciones absolutas y relativas en los indicadores clínicos individuales ha mostrado resultados discrepantes. Los autores concluyeron que el tratamiento con estatinas lograba reducciones absolutas modestas

en la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio y el ictus.

El metaanálisis también sugiere que hay una asociación no concluyente entre las reducciones inducidas por las estatinas en los niveles de LDL-C y los resultados clínicos.

A continuación, describiremos las principales diferencias entre los metaanálisis de datos de pacientes individuales y los metaanálisis de datos agregados y cómo se deben interpretar esos resultados para evitar sesgos en la toma de decisiones médicas, teniendo en cuenta el ejemplo de los metaanálisis de ensayos con estatinas.

La revisión por pares previa a la realización del ensayo podría aumentar el valor de la investigación y reducir el despilfarro

(Peer review before trial conduct could increase research value and reduce waste)

Siebert M, Naudet F, Ioannidis JPA.

J Clin Epidemiol. 2023 Jun 5:S0895-4356(23)00137-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.05.024.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435623001373>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Tags: revisar por pares los protocolos de los ensayos clínicos, revisión previa a la implementación de ensayos clínicos, despilfarro en la investigación clínica

Puntos destacados

- La revisión por pares tradicional de los ensayos clínicos ocurre cuando éstos ya se han realizado.
- En este artículo, analizamos varias opciones para revisar y mejorar los ensayos antes de que se lleven a cabo.
- Se necesitan ideas innovadoras para mejorar la calidad de los ensayos clínicos y reducir la carga de los pares que los revisan.

Conclusiones principales

- Los esfuerzos por mejorar los ensayos clínicos se deben centrar en la revisión e inclusión temprana de los cambios necesarios, antes de que se lleven a cabo los ensayos.

Qué aporta este estudio a lo que se sabe

- Demostramos cómo diversas intervenciones para mejorar el proceso de revisión a menudo se producen de forma fragmentada y demasiado tarde.
- Destacamos las limitaciones de los actuales procesos de revisión por los pares, patrocinadores, autoridades reguladoras y comités de ética, y debatimos opciones para mejorar el statu quo.

¿Cuáles son las implicaciones y qué se debería cambiar ahora?

- La revisión por pares previa a la realización del ensayo se podría mejorar conectando a las partes interesadas, incluyendo a los financiadores y a las revistas.
- Poner a disposición de los interesados los protocolos revisados por pares y los comentarios de los patrocinadores reduciría la

carga de trabajo para los revisores y mejoraría la confianza del público.

Comentarios adicionales que aparecen en el artículo

A pesar de todos los esfuerzos que se han hecho por mejorar el rigor y la transparencia en los ensayos clínicos, sigue habiendo problemas, incluyendo la publicación selectiva y el uso de métodos inapropiados. Según Chalmers y Glasziou, aproximadamente el 85% de la investigación clínica se despilfarra porque la pregunta de investigación no era adecuada o por problemas de diseño [1]. Las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2022 también enfatizan la necesidad de mayor transparencia, calidad y seguridad en la implementación de ensayos clínicos [2].

Se han sugerido muchas ideas para mejorar los ensayos clínicos, pero muchas (por ejemplo: la revisión por expertos especializados, y el uso de formatos para informar los resultados) se implementan cuando ya se ha terminado el ensayo clínico, y para entonces es muy difícil rescatar los ensayos problemáticos, lo máximo que se puede conseguir es que los resultados se informen con precisión. La comunidad de investigadores debería tener la posibilidad de revisar y mejorar los ensayos antes de que se lleven a cabo. En el artículo se analizan las opciones sobre quién, cuándo y cómo realizar dicha revisión temprana.

Opciones para revisar e introducir mejoras antes de la puesta en marcha de los ensayos.

En este momento, los ensayos clínicos suelen ser revisados por los pares, los patrocinadores, los organismos de financiación y los comités de ética en investigación (CEI), pero estas evaluaciones no son públicas y su rigor no está garantizado. Los patrocinadores de los ensayos pueden o no compartir sus ideas con sus colegas, y pueden seleccionar el tipo de información que quieren compartir. Algunos patrocinadores podrían tener mejores procesos de revisión que otros, y muchos de ellos, especialmente los privados, pueden incluso tener incentivos para sesgar los ensayos.

Los CEI suelen carecer de experiencia, recursos y el tiempo para analizar los ensayos en profundidad. La FDA suele revisar el protocolo antes de que el patrocinador pueda comenzar el ensayo, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos puede asesorar al patrocinador, cuando este lo solicita. Sin embargo, estos procesos consultivos entre el patrocinador y el regulador no suelen ser adecuados, porque una vez el ensayo ha sido autorizado, las empresas farmacéuticas pueden saltar las recomendaciones [3].

Ahora es mucho más frecuente que se registren los ensayos clínicos, y en muchos sitios es incluso obligatorio, pero nadie verifica la información, que puede ser errónea o poco precisa. Además, es poco probable que las categorías de registro ayuden al investigador a mejorar el diseño del ensayo.

La publicación de protocolos y planes de análisis estadístico (PAE) es cada vez más frecuente. Se está popularizando la práctica de publicar protocolos revisados por pares antes de iniciar el ensayo. Un estudio de meta-investigación identificó sólo 596 protocolos de ECAs publicados en PubMed [4] entre los años 2001-2011, cuando durante ese mismo periodo el número de publicaciones de ECA indexados en PubMed ("randomized controlled trial [pt]") fue de 179.924, es decir, 300 veces mayor que el número de protocolos publicados. La publicación de protocolos se ha acelerado mucho desde entonces, pero probablemente la gran mayoría (>90%) siguen sin publicarse en revistas.

La publicación de protocolos podría ser más frecuente para los ensayos importantes, que acaban publicándose en revistas de renombre y tienen un mayor impacto, tanto en la ciencia como en la práctica. Sin embargo, no se sabe si esos protocolos fueron revisados por pares después del inicio de los ensayos y cuán meticulosas y útiles fueron esas revisiones por pares. Otro estudio de meta-investigación encontró que, en 2016, había protocolos disponibles para el 82% de los ECA publicados en revistas médicas de alto impacto. El 44% de los ECA pusieron a disposición del público los protocolos antes de que se iniciara el estudio, y para el resto de los ECA, los primeros protocolos disponibles se publicaron alrededor de 2 años después del inicio del ensayo [5].

Es importante destacar que, aunque se espera que la disponibilidad de protocolos dificulte el sesgo de selección de resultados y el sesgo de publicación, todavía es frecuente encontrar discrepancias entre los criterios de valoración que se mencionan en los protocolos y los que aparecen en los artículos publicados. Se han documentado discrepancias en hasta el 62% [6, 7]. Más recientemente, Goldacre et al. [8] sugieren que la prevalencia de desviaciones (por ejemplo, cambio de criterios de valoración, adición de resultados) en los ensayos publicados en las principales revistas de alto impacto es alto.

Publicar los PAE de los datos recabados permite que los lectores distingan entre los análisis planificados y los no planificados, pero su divulgación es escasa, oscilando entre el 1 y el 5% [9-11], excepto en el caso de algunas revistas médicas importantes en las que los PAE estaban disponibles en un 50% (oscilando entre <10% para *Annals of Internal Medicine*, *BMJ* y *Lancet* y 92% para *NEJM*) [12]. La publicación de PAE en revistas sigue siendo infrecuente.

Las modificaciones a los protocolos y los PAE pueden ponerse fácilmente a disposición del público a través de las páginas de Internet, junto con explicaciones de los cambios que se tuvieron que hacer y en qué momento se hicieron los cambios. Actualmente esto sólo se hace para una minoría de ensayos.

Los registros de informes de ensayos clínicos pueden complementar las iniciativas existentes. Los registros de informes tienen un formato de publicación que valora la importancia de la pregunta y el diseño de la investigación, e incluye la revisión por pares del protocolo antes de iniciar la recopilación de datos [13]. Su implementación consta de dos etapas. Durante la primera, el protocolo de investigación se envía a la revista para su revisión por pares. Esta revisión evalúa tanto la pertinencia de la pregunta de investigación como la idoneidad de los métodos. Si el protocolo supera esa etapa, se acepta y puede comenzar la recogida de datos. Los informes registrados no publican los artículos hasta que el estudio se haya concluido. En principio, la revista publicará el artículo sobre la investigación, sean cuales sean los resultados finales.

La etapa 2 involucra la publicación de un artículo con los resultados y las conclusiones del estudio. La revisión por pares de la etapa 2 pretende comprobar que los resultados se ajustan al protocolo aceptado [14]. Hasta la fecha más de 300 revistas ofrecen el formato de registros de informes; la mayoría provienen del campo de la psicología [15]. Hay alguna evidencia de su eficacia para reducir la información selectiva de resultados en el campo de la psicología, pero se desconoce el impacto que podrían tener en el caso de los ensayos clínicos.

Pocas revistas médicas han adoptado el registro de informes. *BMC Medicine* fue la primera revista médica que lo hizo en 2017 [16], pero solo ha publicado 3 informes registrados, y ninguno era de un ensayo clínico [17-19]. Otras revistas incluyen al *British Journal of General Practice*, *PLOS ONE* [20], y revistas afiliadas al *Journal of Medical Internet Research (JMIR)* [21]. Para *PLOS One* se encontraron más de 20 protocolos de informes registrados, pero no son ensayos clínicos [22]. Casi 100 informes de ensayos clínicos identificados por el *International Registered Report Identifier (IRRID)* fueron publicados por las revistas *JMIR*, pero ninguno de esos trabajos era realmente un registro de informe. Se trataba más bien de ensayos clínicos que han publicado el protocolo. A menudo, los protocolos se publicaron después de la inclusión del primer paciente, y los informes finales con frecuencia se desviaban de los protocolos iniciales [23].

Es decir, en este momento, casi no hay informes registrados que correspondan a ensayos clínicos, aunque irónicamente, el campo de los ensayos clínicos lideró estos esfuerzos hace 25 años. En la década de 1990 -muchos años antes de que los informes registrados hicieran su aparición formal- *The Lancet* ofreció una vía a través de la cual los ensayos clínicos importantes se podían presentar para su revisión por pares y antes de su realización la revista se comprometía provisionalmente a publicarlos, en base al protocolo. El programa funcionó entre 1997 y 2015. En 2008 se hizo un análisis provisional de la iniciativa que informó sobre 358 protocolos de ensayos que habían sido presentados y revisados, de los cuales 85 fueron aceptados para ser publicados en forma resumida en el sitio web y 34 se publicaron después de completar el estudio y someterlo a revisión por pares. En 2015, el

programa cerró después de 153 protocolos aceptados [24]. La implementación del programa enfrentó varios desafíos: dificultades para identificar revisores, los ensayos se desviaron del protocolo, no se completaron los ensayos, se agotó el financiamiento y, a veces, la investigación tardó tanto tiempo que la ciencia/evidencia ya había avanzado [25].

Formas de avanzar. Cualquier iniciativa prospectiva para mejorar la revisión temprana de los ensayos se debe ajustar a las prácticas actuales. Los ensayos clínicos se suelen someter a varias revisiones, pero se hacen de forma aislada, desconectada y poco transparente, incluyendo las revisiones de los financiadores, los CEI y las autoridades reguladoras, y posteriormente antes de la publicación de resultados. Por lo tanto, se podrían aprovechar todas estas revisiones ya existentes, mejorando su transparencia y compartiendo la información. Esto podría simplificar el proceso, reduciendo así la carga total. La innovación tecnológica (por ejemplo, verificando protocolos mediante inteligencia artificial) puede ayudar en algunos de estos procesos, pero la revisión humana probablemente seguirá siendo importante.

Para mejorar la revisión por pares previa a la realización del ensayo, las partes interesadas, desde los financiadores hasta las revistas, deben estar mejor conectadas. Como ejemplo, BMJ Open está publicando protocolos sin más revisión, a condición de que hayan recibido la aprobación del CEI y una revisión por pares que sea independiente de los financiadores [26].

Otros han propuesto publicar en línea, por separado, los problemas de investigación, hipótesis, protocolos, datos, análisis, interpretaciones o implicancias para la práctica clínica [27]. No está claro, si este proceso puede aumentar la carga de la revisión por pares, y si resultará en mejor evidencia o en mayor fragmentación.

Otra cosa que podría aliviar la carga de la revisión sería poner a disposición del público los protocolos revisados por pares que se hayan hecho y los comentarios de los patrocinadores. Esto también aumentaría la confianza del público y se detectarían más fácilmente las desviaciones. El registro obligatorio de los ensayos clínicos por parte del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en 2005, y el posterior requisito de compartir los datos 13 años después, han demostrado que es posible lograr que las prácticas de investigación se adopten ampliamente cuando varias revistas coordinan sus estrategias para lograr un objetivo común [28, 29].

También puede ser útil que varias partes interesadas hagan un esfuerzo concertado para que se adopten las recomendaciones de los revisores; de lo contrario, muchos patrocinadores de ensayos podrían seguir buscando a los que les impongan requisitos menos estrictos.

Para instaurar los registros de informes en el ámbito de los ensayos clínicos, podrían tener que participar las revistas, los financiadores, los investigadores e incluso las autoridades de salud [30]. Desde 2022, Cancer Research UK colabora con 13 revistas para poner a prueba un consorcio de informes registrados. Los investigadores pueden optar por este formato de revisión en dos subprogramas de financiación. Parte de esta joven iniciativa puede incluir ensayos clínicos [31].

Por último, la revisión por pares previa a su realización podría tener que ser más audaz a la hora de dar forma a los programas generales de ensayos clínicos. Muchos ensayos clínicos son demasiado pequeños, redundantes, inútiles desde su inicio o están abiertamente sesgados. Lograr que los planes sean transparentes durante las primeras etapas puede ayudar a reducir el despilfarro y mejorar los ensayos que tienen el potencial de aportar evidencia valiosa.

Referencias

- Chalmers I., Glasziou P.: Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: pp. 86-89.
- World Health Organisation: Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination [internet]. Available at https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_R8-en.pdf
- Cristea I.A., Naudet F.: US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: pp. 975-977.
- van Rosmalen B.V., Alldinger I., Cieslak K.P., Wennink R., Clarke M., Ali U.A., et. al.: Worldwide trends in volume and quality of published protocols of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12:
- Spence O., Hong K., Onwuchekwa Uba R., Doshi P.: Availability of study protocols for randomized trials published in high-impact medical journals: a cross-sectional analysis. *Clin Trials* 2020; 17: pp. 99-105.
- Chan A.W., Hróbjartsson A., Haahr M.T., Gøtzsche P.C., Altman D.G.: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: pp. 2457-2465.
- Redmond S., von Elm E., Blümle A., Gengler M., Gsponer T., Egger M.: Cohort study of trials submitted to ethics committee identified discrepant reporting of outcomes in publications. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: pp. 1367-1375.
- Goldacre B., Drysdale H., Powell-Smith A., Dale A., Milosevic I., Slade E., et. al.: The COMPare trials project. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A [internet]. Available at www.COMPare-trials.org
- Kahan B.C., Ahmad T., Forbes G., Cro S.: Public availability and adherence to prespecified statistical analysis approaches was low in published randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2020; 128: pp. 29-34.
- Campbell D., McDonald C., Cro S., Jairath V., Kahan B.C.: Access to unpublished protocols and statistical analysis plans of randomised trials. *Trials* 2022; 23: pp. 674.
- Cro S., Forbes G., Johnson N.A., Kahan B.C.: Evidence of unexplained discrepancies between planned and conducted statistical analyses: a review of randomised trials. *BMC Med* 2020; 18: pp. 137.
- Spence O., Hong K., Onwuchekwa Uba R., Doshi P.: Availability of study protocols for randomized trials published in high-impact medical journals: a cross-sectional analysis. *Clin Trials* 2020; 17: pp. 99-105.
- Munafò M.R., Nosek B.A., Bishop D.V.M., Button K.S., Chambers C.D., Percie du Sert N., et. al.: A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* 2017; 1: pp. 1-9.
- Chambers C.: What's next for Registered Reports?. *Nature* 2019; 573: pp. 187-189.
- Center for Open Science: Registered Reports [internet]. Available at <https://www.cos.io/initiatives/registered-reports>
- BMC Medicine becomes the first medical journal to accept Registered Reports - research in progress blog [internet]. Available at <https://blogs.biomedcentral.com/bmcblog/2017/08/24/bmc-medicine-becomes-the-first-medical-journal-to-accept-registered-reports/>
- Siebert M., Gaba J., Renault A., Laviolle B., Locher C., Moher D., et. al.: Data-sharing and re-analysis for main studies assessed by the European Medicines Agency—a cross-sectional study on European Public Assessment Reports. *BMC Med* 2022; 20: pp. 177.

18. Butler J., Black C., Craig P., Dibben C., Dundas R., Hilton Boon M., et. al.: The long-term health effects of attending a selective school: a natural experiment. *BMC Med* 2020; 18: pp. 77.
19. Kappelmann N., Rein M., Fietz J., Mayberg H.S., Craighead W.E., Dunlop B.W., et. al.: Psychotherapy or medication for depression? Using individual symptom meta-analyses to derive a Symptom-Oriented Therapy (SOrT) metric for a personalised psychiatry. *BMC Med* 2020; 18: pp. 170.
20. What we publish | PLOS ONE [internet]. Available at <https://journals.plos.org/plosone/s/what-we-publish#loc-registered-reports>
21. What is an International Registered Report Identifier (IRRID)? [internet]. JMIR Publications. Available at <https://support.jmir.org/hc/en-us/articles/360003797672-What-is-an-International-Registered-Report-Identifier-IRRID->
22. PLOS ONE [internet]. Available at https://journals.plos.org/plosone/search?filterJournals=PLoSONE&filterSubjects=Medicine%20and%20health%20sciences&filterArticleTypes=Registered%20Report%20Protocol&resultsPerPage=60&q=Registered%20Report%20%26%20trial&page=1&utm_content=a&utm_campaign=ENG-467
23. Anthony N., Tisseaux A., Naudet F.: Published registered reports are rare, limited to one journal group, and inadequate for randomized controlled trials in the clinical field. *J Clin Epidemiol* 2023; Epub ahead of print
24. Accepted protocol summaries [internet]. Available at <https://www.thelancet.com/protocol-reviews-list>
25. Kleinert S.: Protocol review of The Lancet.2022.
26. Authors [internet]. *BMJ Open*. Available at <https://bmjopen.bmj.com/pages/authors/undefined/pages/authors>
27. Octopus [internet]. Available at <https://octopus.ac>
28. De Angelis C., Drazen J.M., Frizelle F.A., Haug C., Hoey J., Horton R., et. al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ* 2004; 171: pp. 606-607.
29. Taichman D.B., Sahni P., Pinborg A., Peiperl L., Laine C., James A., et. al.: Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2017; 317: pp. 2491-2492.
30. Naudet F., Siebert M., Boussageon R., Cristea I.A., Turner E.H.: An open science pathway for drug marketing authorization—registered drug approval. *PLoS Med* 2021; 18:
31. Improving research with registered reports [internet]. Cancer Research UK - Cancer News. Available at <https://news.cancerresearchuk.org/2022/05/16/improving-research-with-registered-reports/>

Las farmacias y los ensayos clínicos descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)

Tags: ensayos clínicos en farmacias, diversificar el reclutamiento en los ensayos clínicos, acercar los ensayos clínicos a la comunidad

Nota de Salud y Fármacos: Resumimos esta noticia porque nos parece importante que los lectores de Salud y Fármacos sepan cómo está evolucionando la implementación de los ensayos clínicos. Salud y Fármacos no favorece este modelo de implementación sino todo lo contrario, pensamos que puede contribuir a que se violen principios éticos y la integridad de los datos recabados.

Un artículo reciente publicado en *Applied Clinical Trials* [1] discute como las farmacias comunitarias pueden participar en la implementación de los ensayos clínicos descentralizados. En EE UU ya lo están haciendo, y mientras algunas apuestan por esta oportunidad (Walgreens, Kroger, Walmart), CVS acaba de cerrar su unidad de ensayos clínicos.

Los autores de este artículo afirman que las farmacias comunitarias pueden contribuir a promover la diversidad y la inscripción en los ensayos clínicos, mejorar la accesibilidad de los pacientes, utilizar la tecnología para la atención virtual y dar prioridad a los pacientes en los ensayos clínicos.

Según las guías de la FDA, es preferible utilizar proveedores de servicios de salud locales para que la evaluación y el seguimiento de los ensayos clínicos sea más accesible. Las farmacias están repartidas por todo el territorio nacional, por ejemplo, la mayoría de los estadounidenses viven a menos de 16 km de un Walmart, y por lo tanto pueden reducir la necesidad de que los participantes tengan que desplazarse a lugares lejanos y así facilitar la retención de pacientes.

Los usuarios de las farmacias representan una amplia gama de niveles socio-económicos y etnias, por lo que las farmacias

podrían contribuir a obtener muestras de participantes más diversas que las que se reclutan por los medios habituales.

Las guías de la FDA recomiendan el uso del consentimiento informado electrónico (eConsent) para facilitar la toma de decisiones informadas por parte de los participantes en el ensayo, al tiempo que se garantiza que el proceso cumpla los requisitos normativos. Las farmacias pueden proporcionar la infraestructura necesaria para el eConsent, haciendo más cómoda la participación de los pacientes en los ensayos.

Las guías de la FDA subrayan la importancia de las tecnologías eClinical en la gestión de diversas actividades relacionadas con los ensayos. Las farmacias pueden aprovechar su infraestructura para la atención virtual y pueden ayudar a agilizar la implementación de los ensayos descentralizados para que sea más eficiente.

El reciente cierre de la unidad de ensayos clínicos de CVS Health podría deberse a factores que no están directamente relacionados con su experiencia en la implementación de ensayos clínicos, entre ellos el reajuste estratégico, la competencia, los obstáculos operativos, las implicaciones financieras y las tendencias del sector.

Las guías de la FDA sobre ensayos clínicos descentralizados destacan la importancia de incorporar tecnología y enfoques innovadores para que los ensayos clínicos estén más centrados en el paciente y sean más eficientes. Las farmacias se encuentran en una posición única para apoyar estos esfuerzos, especialmente en lo que se refiere a la atención virtual.

La clave del éxito reside en tener un compromiso a largo plazo con la investigación clínica, una inversión significativa en infraestructura y formación, y un enfoque centrado en el

paciente. Desde nuestro punto de vista lo importante es saber quién va a supervisar que esta estrategia no se utilice simplemente para reclutar más rápido y reducir costos, y cómo se controlará que la capacidad del recurso humano que contraten las farmacias sea la que se requiere, porque las farmacias carecen de experiencia en este campo. Existe la posibilidad de que se centren más en responder a la industria, que es quien contrata los servicios, que en proteger a los participantes.

Las farmacias minoristas deben equilibrar sus operaciones comerciales básicas con los rigurosos requisitos de los ensayos

clínicos. También deben estar preparadas para hacer frente a la competencia de los centros de ensayos clínicos tradicionales, como hospitales y centros médicos académicos con infraestructuras establecidas y equipos especializados.

Fuente original

1. Alsumidaie M. Retail Pharmacies and Decentralized Clinical Trials: The Path Forward Despite Challenges. Applied Clinical Trials, May 31, 2023 <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/retail-pharmacies-and-decentralized-clinical-trials-the-path-forward-despite-challenges>