

# **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 27, número 3, agosto 2024**



**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: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13375367>

## Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(3)

---

### Novedades sobre la Covid

---

- Acusan a Pfizer de ocultar datos sobre la vacuna covid -19**  
Salud y Fármacos 1
- El desenlace de la vacuna de AstraZeneca contra la covid-19: pasó de ser aclamada como un salvavidas a ser retirada del mercado. Repasamos lo sucedido.**  
Maryanne Demasi, 9 de julio de 2024 2

---

### Herramientas Útiles

---

- Una estrategia novedosa para evaluar los ensayos para el registro de productos hematológicos y oncológicos: el proyecto THEOREMM.**  
Olivier T, Haslam A, Burke P, Boutron I, Naudet F, Ioannidis JPA, Prasad V 7

---

### Globalización y Ensayos Clínicos

---

- CEPAL y CIF realizan seminario para fortalecer el impacto económico y social de los ensayos clínicos en América Latina y el Caribe**  
Naciones Unidas, 15 de julio de 2024| 7
- Informe revela que Chile es el país que más ensayos clínicos realiza en Latinoamérica**  
Cristina Pérez 9
- Países de Latinoamérica se interesan por el modelo de éxito de ensayos clínicos en España impulsado por Farmaindustria**  
PM Farma, 17 de junio de 2024 11
- México. AMIF pide eficiencia regulatoria para potenciar la inversión farmacéutica**  
Patricia Romo 13

---

### Ensayos Clínicos y Ética

---

- Conversación con el Profesor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacología y Terapéutica: “Hay manipulación y fraude en ensayos clínicos de la industria farmacéutica”**  
Revista AAJM N° 29 ABRIL 2024. 13
- 'Un "placebo" reactogénico y la ética del consentimiento informado en los ensayos clínicos de la vacuna Gardasil contra el VPH: un estudio de caso de Dinamarca'.**  
Tomljenovic, Lucija and McHenry, Leemon B 15
- La Declaración de Helsinki y la protección de los participantes en investigación**  
Salud y Fármacos 16
- Diseños de estudios oncológicos poco éticos: por qué los ensayos clínicos no siempre son los mejores para los pacientes**  
Manni Mohyuddin 16
- La FDA llama la atención a Mount Sinai por las biopsias de cerebro**  
Salud y Fármacos 17

---

### Comités de Ética en Investigación

---

- Los CEI no evalúan el mérito científico de las propuestas**  
Salud y Fármacos 22
- EE UU. Revisión por un solo CEI y tener en cuenta el contexto local: una revisión amplia**  
Morain SR, MK Singleton, K Tsiandoulas, J. Bollinger, J. Sugarman 23
- Panorama internacional de la revisión ética de la investigación biomédica**  
Mark A. Rothstein et al. 24
-

---

## Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

---

<b>Cuánto pierde la industria por el retraso de los ensayos clínicos</b> Salud y Fármacos	24
<b>Brasil promulga una nueva ley de ensayos clínicos</b> Salud y Fármacos	25
<b>Chile. ISP implementa nueva guía normativa para la realización de estudios clínicos</b> Instituto de Salud Pública de Chile, 14 mayo, 2024	26
<b>EE UU. La FDA promueve la innovación en ensayos clínicos</b> Hilary Marston, Kevin Bugin	26
<b>España. La AEMPS pone en marcha un procedimiento de evaluación acelerada de ensayos clínicos</b> AEMPS, 20 de mayo de 2024	28
<b>España. La AEMPS amplía su procedimiento de evaluación acelerada para los ensayos clínicos de bioequivalencia</b> AEMPS, 24 de julio de 2024	28
<b>Europa. Acceso más rápido a la información de los ensayos clínicos en Europa</b> EMA, 18 de junio de 2024	29
<b>México. Se presenta modelo de dictamen que optimiza y transparenta evaluación de ensayos clínicos, potenciando la investigación en nuestro país</b> Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Comunicado 66/ 2024, 14 de mayo de 2024	29
<b>Reino Unido. Guías más estrictas para los ensayos con medicamentos</b> Patricia Reaney	30
<b>Suiza actualiza la normativa de ensayos clínicos</b> Salud y Fármacos	31
<b>El uso de placebo para tratar 9 trastornos psiquiátricos aporta resultados diferentes: una revisión sistemática y metaanálisis</b> Bschor T, Nagel L, Unger J, Schwarzer G, Baethge C.	31
<b>Terapias puente utilizadas en ensayos son terapias CAR-T.</b> Vinay Prasad et al.,	32
<b>Calidad de vida relacionada con la salud en ensayos clínicos con altas tasas de censura temprana: se recomienda precaución</b> Olivier T, Haslam A, Prasad V.	33
<b>Actualización sobre el cumplimiento de los requisitos para informar los resultados de ensayos clínicos</b> Worst Pills, Best Pills. Julio de 2024	33

---

## Reclutamiento, Consentimiento Informado, Perspectivas e Impacto en los Pacientes

---

<b>Evaluación del riesgo, los beneficios y los resultados en los pacientes que participan en el desarrollo de fármacos: perspectivas de los ensayos clínicos con afatinib en diversas indicaciones de cáncer.</b> Hunter Hall R, Wright CL, Hughes GK et al.	35
<b>Beneficios de participar en ensayos clínicos con medicamentos oncológicos en la supervivencia: una revisión sistemática y metaanálisis</b> Iskander R, Moyer H, Vigneault K, Mahmud SM, Kimmelman J.	35
<b>Necesidad de un mayor apoyo posterior al ensayo para los participantes en ensayos clínicos que evalúan tratamientos de alto riesgo irreversibles</b> Harris A, Gilbert F	36
<b>La explicación del efecto placebo</b> Javier Sampedro	36
<b>FDA suspende ensayo en Fase I de terapia contra el cáncer tras muerte de tres pacientes</b> Nancy Polvo Rosales	37

<b>La FDA suspende parcialmente un ensayo de Salarius Pharmaceuticals</b> Salud y Fármacos	38
<b>La FDA de EE UU suspende parcialmente los estudios de fármacos de Zentalis contra el cáncer tras la muerte de un paciente</b> Reuters, 18 de junio de 2024	38
<b>Muere un participante en un ensayo clínico con una terapia génica de Pfizer</b> Salud y Fármacos	39
<b>MacroGenics cierra un ensayo tras la muerte de varios participantes</b> Salud y Fármacos	39

---

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

---

<b>Estándares para ensayos aleatorizados y controlados de eficacia de tratamientos psicológicos.</b> DC. Mohr	40
<b>Asociaciones entre los marcadores indirectos y los resultados clínicos de los tratamientos de enfermedades crónicas no oncológicas.</b> Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al.	40
<b>La integración de los ensayos clínicos en la práctica médica. Reparar una casa dividida</b> Derek C. Angus, Alison J. Huang, Roger J. Lewis et al, para el Summit de JAMA sobre participantes en ensayos clínicos	41

---

# Novedades sobre la Covid

## Acusan a Pfizer de ocultar datos sobre la vacuna covid -19

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags: pandemia, conducta de la industria farmacéutica, engaño de Pfizer, vacunas en embarazadas, desempeño agencias reguladoras, litigios contra Pfizer**

Kansas es el último estado de EE UU en presentar una demanda contra Pfizer, acusando al gigante farmacéutico de engañar al público sobre la seguridad y la eficacia de su vacuna contra la covid-19. Kansas afirma que las “tergiversaciones” de Pfizer violaron la Ley de Protección al Consumidor del estado, así como la capacidad de sus ciudadanos de dar su consentimiento informado al decidir “recibir o renunciar” a la vacuna de Pfizer, y por lo tanto solicita US\$20.000 en daños y perjuicios por cada violación [1].

El año pasado el fiscal general de Texas, Ken Paxton, presentó un caso similar, en el que también se alega que Pfizer engañó al público sobre la eficacia de su vacuna contra la covid-19. Esta demanda todavía está pendiente.

El fiscal general de Kansas, Kris Kobach, afirma que Pfizer conocía los riesgos asociados con su vacuna, “incluyendo la miocarditis y la pericarditis, los problemas en las mujeres embarazadas y las muertes”, pero no reveló esta información al público [1]. Jefferson y Heneghan añaden que nada de lo que dijo el fiscal general de Kansas era desconocido en diciembre de 2020, o no era fácil de prever [2].

La demanda de 179 páginas también alega que Pfizer hizo declaraciones “falsas y engañosas” sobre la capacidad de la vacuna para prevenir la transmisión viral, la disminución de su eficacia y su capacidad para proteger contra nuevas variantes del virus [1].

“Pfizer instó a los estadounidenses a vacunarse para proteger a sus seres queridos, ya que afirmaron que”... su vacuna “detuvo la transmisión”. Sin embargo, los reguladores fueron bastante claros en que no se habían realizado estudios de interrupción de la transmisión. NINGUNO [2]. A principios de 2023, Pfizer negó que Comirnaty causara inflamaciones cardíacas, y afirmó que tenía un efecto protector contra las variantes cuando, según el Procurador General, de hecho, la protección era inferior al 50% [2].

Pfizer y las autoridades de salud hicieron lo posible para mantener los casos de miocarditis en secreto justo cuando los primeros datos mostraban que la miocarditis estaba ocurriendo con mayor frecuencia en hombres jóvenes (16 a 19 años), particularmente después de la segunda dosis, a una tasa de 1 en 6 600 [1]. “Para evitar que el público supiera la verdad, Pfizer trabajó para censurar el discurso en las redes sociales que cuestionaba las afirmaciones de Pfizer sobre su vacuna contra la covid-19”, alega la demanda [1].

De hecho, cuando Pfizer finalmente publicó los datos de sus ensayos clínicos, se hizo evidente que la compañía estaba exagerando enormemente los beneficios y minimizando los daños. Los documentos regulatorios mostraron que Pfizer sabía que la eficacia de su vacuna disminuía rápidamente, pero esperó meses antes de alertar al público [1].

La vacuna se comercializó como segura para las mujeres embarazadas [2], pero las mujeres embarazadas fueron excluidas de los ensayos originales y cuando el público protestó por la falta de datos, Pfizer inició un ensayo en 2021. Posteriormente se abandonó porque no pudieron reclutar el número necesario de embarazadas. Muchos meses después, cuando Pfizer publicó los pocos datos que tenía en mujeres embarazadas, quedó claro que el ensayo no tenía la potencia suficiente, estaba mal diseñado y era insuficiente para garantizar la seguridad de la vacuna durante el embarazo [1]. Vale la pena notar que entre las embarazadas que se inscribieron al ensayo que se abandonó, más de la mitad informaron un evento adverso grave y más del 10% de un aborto espontáneo. El fiscal de Kansas continúa citando el estudio 185350 de 77 páginas (disponible en el repositorio de Profesionales Médicos y de Salud Pública por la Transparencia (PHMPT)) [2].

El propio estudio farmacocinético de Pfizer indicó una alta concentración de nanopartículas lipídicas (LNP) en los ovarios de las ratas. Todos los reguladores estaban al tanto de esto, ya que los estudios farmacocinéticos formaban parte de los documentos que se entregaron a los reguladores. Dada esta amplia dispersión de las LNP y dada su propiedad de evadir la inmunidad, cada sistema del cuerpo humano era un objetivo potencial y, por lo tanto, estaba expuesto a posibles daños por una tecnología escasamente probada [2].

Según Jefferson y Heneghan, el efecto protector de Comirnaty aún no se ha probado hoy en día. El informe del estudio clínico del ensayo pivotal no proporciona evidencia de que pueda afectar la carga viral y crear "callejones sin salida" virales [2].

Estudios de observación posteriores realizados, por ejemplo, por los CDC, pueden mostrar ese efecto sobre la mortalidad. Sin embargo, esto podría deberse al sesgo inherente de los estudios de observación y a las disminuciones naturales de tipo Farr en la curva epidémica [2].

### Referencias

1. Maryanne Demasi. Pfizer in the crosshairs again. Kansas joins Texas in suing Pfizer, alleging the manufacturer "willfully concealed, suppressed, and omitted safety and efficacy data relating to its COVID-19 vaccine." Maryanne Demasi, 23 de junio de 2024, <https://blog.maryannedemasi.com/p/pfizer-in-the-crosshairs-again>
2. Tom Jefferson, Carl Heneghan. No due process. Regulators and public health bodies allowed their wards to stand into danger. Trust the Evidence, 22 de junio de 2024 <https://trusttheevidence.substack.com/p/no-due-process>

**El desenlace de la vacuna de AstraZeneca contra la covid-19: pasó de ser aclamada como un salvavidas a ser retirada del mercado. Repasamos lo sucedido.** (*The unravelling of AstraZeneca's covid-19 vaccine. It went from being hailed as a lifesaver to getting pulled from the market. I take a look back at what happened.*)

Maryanne Demasi, 9 de julio de 2024

<https://substack.com/home/post/p-145125053>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

**Tags: pandemia, vacuna covid, vacuna Oxford, promoción de vacunas, politización de la pandemia, exagerar beneficios de vacunas, efectos adversos de la vacuna covid, ensayo mal diseñado, juicios por efectos adversos de vacuna**

En mayo de 2024, la gran empresa farmacéutica AstraZeneca anunció que retiraría del mercado mundial su vacuna contra la covid-19 basada en vector de adenovirus, la cual había desarrollado en colaboración con la Universidad de Oxford.

Cuando surgió por primera vez como candidata a vacuna a finales de 2020, fue aclamada como un hito en la lucha contra la pandemia.

Pero en los años siguientes, la vacuna se enfrentó a numerosas dudas sobre su eficacia, régimen de administración y seguridad.

Se han planteado preguntas válidas sobre cómo fue posible que la vacuna contra la covid-19 de AstraZeneca llegara a comercializarse. Así que he decidido echar un vistazo a su evolución.

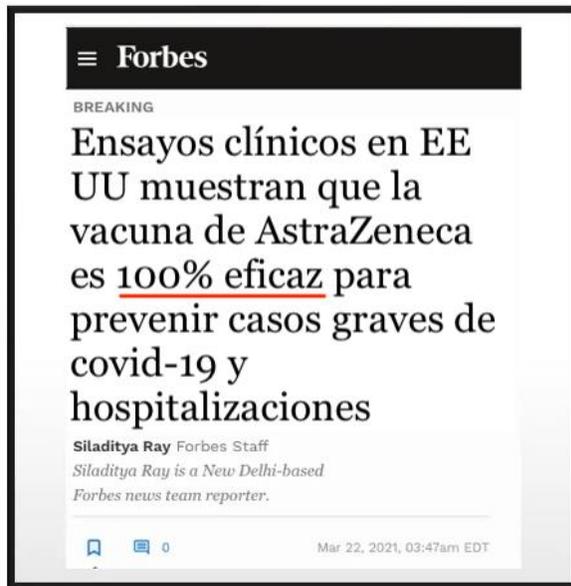
### Afirmaciones exageradas

La vacuna de AstraZeneca fue autorizada en el Reino Unido, Europa, Asia y Australia.

En febrero de 2021, AstraZeneca se jactó en un comunicado de prensa de que los primeros resultados de su ensayo clínico de fase III demostraron que la vacuna podía proporcionar una protección del 100% contra los casos graves de la enfermedad, la hospitalización y la muerte [1].



La noticia se divulgó por todos lados. Desde periódicos sensacionalistas hasta revistas médicas, todo el mundo estaba ansioso por informar sobre este extraordinario hallazgo que la empresa farmacéutica había mencionado en su comunicado de prensa.



Los políticos se unieron al coro.

El entonces ministro de salud australiano, Greg Hunt, se presentó ante la prensa para dar fe de la seguridad de la vacuna y animó a la gente a ponérsela [2].

El primer ministro, Scott Morrison, afirmó que los australianos podían tener "absoluta confianza" en la vacuna y se mostró entusiasmado por el hecho de que se fabricaran más de 50 millones de dosis en una instalación local de Melbourne [3, 4].

Pero ¿era demasiado buena para ser verdad?

En una inesperada amonestación, el Comité de Supervisión de Seguridad de Datos (*DSMB o Data Safety Monitoring Board*), que se encargaba de supervisar el ensayo clínico, reprendió a AstraZeneca por hacer públicos datos "seleccionados por conveniencia", que podrían haber dado la impresión de que la vacuna era más eficaz que lo que en realidad era [5].

"Decisiones como esta son las que merman la confianza del público en el proceso científico", comentó el Comité de Supervisión de Seguridad de Datos.

El Comité de Supervisión de Seguridad de datos también escribió a la agencia de Anthony Fauci, los Institutos Nacionales de Salud (NIH o *National Institutes of Health*) [6], preocupado porque AstraZeneca había hecho pública "información desactualizada de ese ensayo, que pudo haber proporcionado una visión incompleta de los datos sobre la eficacia de la vacuna".

Pero Fauci restó importancia a las preocupaciones diciendo a millones de espectadores en *Good Morning America* (Buenos Días América) que se trataba simplemente de "una equivocación" de AstraZeneca, y que el Comité de Supervisión de Seguridad de Datos estaba siendo "bastante duro".

"Es realmente lamentable que esto haya sucedido", dijo Fauci a los telespectadores [7]. "El hecho es que es muy probable que se trate de una vacuna muy buena, y este tipo de cosas... realmente arrojan algunas dudas sobre las vacunas y quizá contribuyen a la indecisión. No era necesario".

### Aparecen los coágulos de sangre

Poco después del lanzamiento de la vacuna empezaron a aparecer signos preocupantes.

Los sistemas de vigilancia europeos detectaron casos graves de una enfermedad de coagulación sanguínea llamada trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación, que estaban causando discapacidad grave, hospitalización y muerte.

Austria fue el primer país en actuar.

El 7 de marzo, las autoridades austriacas anunciaron que suspenderían un único lote de la vacuna de AstraZeneca [8], después de que dos mujeres (de 35 y 49 años) desarrollaran graves coágulos sanguíneos; una de ellas falleció.

Cuatro días después, tres países nórdicos —Dinamarca, Noruega e Islandia— suspendieron por completo la vacuna de AstraZeneca [9], hasta que se pudieran obtener más datos sobre su seguridad.

Uno por uno, los países europeos empezaron a abandonar la vacuna [10]: Alemania, Francia, España, Estonia, Lituania, Luxemburgo, Italia y Letonia.

Se estaba produciendo un desastre de relaciones públicas.

### Gestión de la crisis

Todos, desde los responsables políticos hasta los medios de comunicación y las sociedades académicas, entraron en acción para minimizar las dudas sobre la vacuna.

John Skerritt, jefe de la Agencia Reguladora de Medicamentos de Australia, la Administración de Bienes Terapéuticos (*TGA o Therapeutic Goods Administration*), declaró en la radio de Sydney que su agencia "no había encontrado ninguna evidencia de estos coágulos" entre los australianos [11].

Paul Kelly, director médico australiano, afirmó que "no había pruebas de que causara coágulos sanguíneos", y el primer ministro Morrison dijo que no había recibido "ningún consejo para pausar el lanzamiento en Australia" [12, 13].

En medio de toda la publicidad sobre los coágulos sanguíneos, AstraZeneca anunció su intención de reclutar a un nuevo "Especialista en Comunicaciones" que ayudara a transformar la narrativa negativa en positiva.

pharma in focus

22 Mar - 28 Mar 2021

Noticias

**El nuevo empleado de AZ devuelve el brillo a la vacuna**

Publicado el 26 de marzo de 2021 AM

**La vacuna covid-19 de AstraZeneca, plagada de mala publicidad sobre su eficacia, los coágulos sanguíneos y los datos desactualizados, está a punto de tomar impulso gracias a que la empresa ha creado un nuevo puesto en Australia para restablecer la confianza del público en la vacuna, en vísperas de un lanzamiento masivo a escala nacional.**

AstraZeneca está reclutando activamente a un Especialista en Comunicación Médica sobre Vacunas para producir materiales para "la gestión de cuestiones médicas clave y proporcionar apoyo en materia de publicaciones y relaciones con los medios".

Utilizando claramente la ciencia como herramienta para fortalecer el apoyo a la vacuna que recibirá la mayoría de los australianos, el objetivo de este puesto es apoyar tanto a los equipos internos como a los "socios externos", proporcionando información científica actualizada en relación con el programa de la vacuna covid-19.

"Se le pedirá que mantenga un monitoreo activo de los materiales desarrollados externamente en el dominio público, que asegure la alineación con las comunicaciones científicas internas y que identifique cualquier inconsistencia para mitigar el riesgo", dice la descripción del trabajo.

AstraZeneca también inició colaboraciones con celebridades internacionales como el músico y ganador de un Oscar, Jeff Bridges, que participó en la campaña "*Up The Antibodies*" ("Arriba

los anticuerpos") para fomentar la vacunación y otros tratamientos de AstraZeneca [14].

# Si decide ponerse la vacuna de AstraZeneca, el riesgo de muerte por STT es de **1 en un millón**

y el riesgo de desarrollar la enfermedad es menos de 30 en un millón.

El síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) es una enfermedad poco frecuente que se ha notificado en algunas personas que han recibido vacunas contra la covid-19 basadas en vector de adenovirus. El STT es diferente de otros trastornos más comunes de coagulación de la sangre, ya que se desencadena por una respuesta inmunitaria. Tener antecedentes de coágulos, o cualquier otro problema de salud, no aumenta el riesgo de padecer una STT producida por la vacuna de AstraZeneca.

El riesgo de muerte por anestesia general es de **18 en un millón.**



El riesgo de muerte por intoxicación accidental es de **55 en un millón.**



El riesgo de ser alcanzado por un rayo es de **2 en un millón.**



**Pero, ¿cómo se compara esto con otras situaciones?**

El riesgo de muerte por alpinismo es de **3 en un millón.**



El riesgo de muerte por dar a luz es de **67 en un millón.**



El riesgo de muerte por tomar aspirina a diario es de **100 entre un millón.**



**1 entre un millón es realmente raro.**

Si considera la posibilidad de vacunarse contra la covid-19, es importante recordar que los beneficios demostrados superan considerablemente los escasos riesgos.

Sin embargo, poco pudo hacer para frenar el flujo de informes de personas que estaban muriendo por coágulos sanguíneos graves, poco después de la vacunación.

En mayo de 2021, la agencia reguladora de medicamentos del Reino Unido informó sobre 242 casos de coágulos y 49 muertes, tras la inyección con la vacuna de AstraZeneca [16], lo que llevó al Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI o *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) a recomendar que se ofreciera una vacuna alternativa a los menores de 40 años.

El gobierno australiano actualizó discretamente los formularios de "consentimiento informado" que se entregaban a las personas que se querían vacunar, para incluir preguntas sobre sus antecedentes de coágulos sanguíneos.

El Grupo Australiano de Asesoramiento Técnico sobre Inmunización (ATAGI o *Australian Technical Advisory Group on Immunisation*) cambió sus recomendaciones y propuso que la vacuna se limitara a las personas mayores de 50 años [17].

Dos meses después, el ATAGI elevó [18] el límite de edad a por encima de los 60 años.

### **Ensayo clínico corrupto**

El ensayo clínico de fase III de AstraZeneca fue controvertido desde el principio. Se llevó a cabo en varios centros de investigación, y los participantes estuvieron en protocolos diferentes [19].

Algunos participantes recibieron una dosis, otros dos. Algunos recibieron placebos de solución salina, mientras que otros recibieron la vacuna meningocócica (MenACWY) como placebo, además de paracetamol para ayudar a "cegar" a los participantes.

Esto dificultó la evaluación de los efectos adversos de todo el ensayo y también dio lugar a errores de dosificación, ya que algunos participantes recibieron dosis más bajas de la vacuna que otros [20].

Para acabar de complicar las cosas, AstraZeneca tuvo que explicar por qué los que recibieron una dosis más baja de la primera inyección estaban mejor protegidos contra la infección que los que recibieron dos dosis completas [21].

Cuando por fin se publicaron los resultados del ensayo clínico en la revista médica, *New England Journal of Medicine*, uno de los participantes delató a los investigadores [22].

Brianne Dressen participó en el ensayo y se sintió mal casi inmediatamente después de su primera dosis. Empezó a sentir hormigueos y pinchazos en el brazo derecho, un trastorno denominado parestesia, el cual se extendió al brazo izquierdo y a otras partes del cuerpo

Esa misma noche aparecieron otros síntomas progresivamente preocupantes, como visión borrosa, visión doble, dolor de cabeza, sensibilidad al sonido, un fuerte zumbido en los oídos (tinnitus), náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos.

Los investigadores la retiraron del ensayo y desactivaron la aplicación de su teléfono inteligente con la que registraba todos sus síntomas, borrando así sus registros.

La publicación del ensayo en el *New England Journal of Medicine* tampoco incluía información sobre los daños que le había causado la vacuna, y cuando Dressen pidió al redactor jefe de la revista, Eric Rubin, que corrigiera la publicación para incluir sus datos, este se negó [23].

### **Demandas en curso**

En marzo de este año, docenas de pacientes y familiares iniciaron acciones legales contra AstraZeneca en la Corte Suprema del Reino Unido, después de que la vacuna terminara con la vida de sus seres queridos o les dejara secuelas catastróficas por STT [24].

Jaime Scott es el principal demandante, quien sufrió un daño cerebral permanente por un coágulo de sangre, tras recibir la vacuna de AstraZeneca en abril de 2021.

El caso se ha presentado bajo la Ley de Protección al Consumidor del Reino Unido, para eludir la inmunidad legal que el Gobierno británico concedió a AstraZeneca en el momento en que se aprobaron las vacunas.

Los documentos judiciales de este caso revelan que AstraZeneca ha admitido que su vacuna contra la covid-19 puede, en casos muy raros, causar STT [25].

También en mayo de este año, Dressen presentó una demanda contra AstraZeneca, después de que la empresa se negara a cubrir sus gastos hospitalarios y las crecientes facturas médicas [26].

El formulario de consentimiento que firmó antes de participar en el ensayo clínico estipulaba que la empresa "cubriría los costes de los daños ocasionados por la investigación" y que "pagaría los gastos del tratamiento médico" [27].

Dado que AstraZeneca se ha negado a cumplir sus obligaciones, Dressen está buscando daños económicos y emocionales pasados y futuros.

### **Adiós a la vacuna**

En octubre de 2021, casi 12,5 millones de dosis de la vacuna de AstraZeneca se habían administrado a australianos.

Pero los temores persistentes de coágulos sanguíneos potencialmente mortales llevaron a las autoridades a recomendar otras marcas de vacunas contra la covid-19 (Pfizer y Moderna).

La fabricación de la vacuna de AstraZeneca en Australia cesó a finales de 2021, y en marzo de 2023 ya no estaba disponible [28].

Hasta la fecha, la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia afirma que la incidencia de STT, tras la vacuna de AstraZeneca, es de 1 entre 50.000.

A pesar de que se notificaron más de 1.000 muertes a la Administración de Bienes Terapéuticos tras la vacunación contra la covid-19, solo 13 muertes se han atribuido a la vacuna de AstraZeneca.

En 2021, se presentó una solicitud de libertad de información a la Administración de Bienes Terapéuticos, pidiendo detalles de su investigación sobre las más de 1.000 muertes notificadas, pero la agencia denegó la solicitud, lo que plantea serias dudas de que alguna vez se llevara a cabo una investigación exhaustiva e independiente sobre las muertes relacionadas con la vacuna covid-19 en Australia.

## Referencias

1. COVID-19 Vaccine AstraZeneca confirms 100% protection against severe disease, hospitalisation and death in the primary analysis of Phase III trials. AstraZeneca. February 3, 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/covid-19-vaccine-astrazeneca-confirms-protection-against-severe-disease-hospitalisation-and-death-in-the-primary-analysis-of-phase-iii-trials.html#>
2. Hunt, G. Second COVID-19 vaccine now in use in Australia. Department of Health and Aged Care. March 9, 2021. <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/second-covid-19-vaccine-now-in-use-in-australia>
3. Morrison, S. (February 15, 2021). #LIVE: Important vaccine update. [Video attached]. Facebook. <https://www.facebook.com/scom030/videos/1678890372283070/>
4. CSL Behring. CSL Reaffirms Commitment to Manufacture AstraZeneca COVID Vaccine into 2022. Global Newsroom | CSL. October 14, 2021. <https://newsroom.csl.com/2021-10-14-CSL-Reaffirms-Commitment-to-Manufacture-AstraZeneca-COVID-Vaccine-into-2022>
5. Neergaard, L. & Miller, Z. AstraZeneca accused of cherry-picking vaccine study data | AP News. AP News. March 23, 2021. <https://apnews.com/article/astrazeneca-may-have-used-outdated-info-vaccine-trial-a98ef616f4e861a4b7568891d06b7da8>
6. NIAID statement on AstraZeneca vaccine. National Institutes of Health (NIH). March 23, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/niaid-statement-astrazeneca-vaccine>
7. Vann, M. Fauci calls “outdated” data in AstraZeneca’s US vaccine trial “unfortunate.” ABC News. March 23, 2021. <https://abcnews.go.com/Politics/fauci-calls-outdated-data-astrazenecas-us-vaccine-trial/story?id=76629244>
8. Burger, L., & Shields, M. Austria suspends AstraZeneca COVID-19 vaccine batch after death. Reuters. March 7, 2021. <https://www.reuters.com/article/idUSKBN2AZ0AN/>
9. Reuters. (March 11, 2021). Denmark, Norway, Iceland halt use of AstraZeneca’s vaccine. [Video]. Youtube. [https://www.youtube.com/watch?v=X4K7gwCiBng&ab\\_channel=Reuters](https://www.youtube.com/watch?v=X4K7gwCiBng&ab_channel=Reuters)
10. Dean, G., & Schuster-Bruce, C. Sweden joins Germany, France, and 15 other countries in suspending AstraZeneca’s vaccine over possible side effects. Business Insider. March 16, 2021. <https://www.businessinsider.com/astrazeneca-covid-vaccine-countries-suspend-denmark-thailand-batch-blood-clots-2021-3?r=MX&IR=T>
11. Therapeutic Goods Administration Adj. Professor John Skerritt’s interview on 2GB Radio on 16 March 2021. Department of Health and Aged Care. March 17, 2021. <https://www.health.gov.au/news/therapeutic-goods-administration-adj-professor-john-skerritts-interview-on-2gb-radio-on-16-march-2021>
12. Chief Medical Officer, Professor Paul Kelly’s press conference on 16 March 2021. Department of Health and Aged Care. March 16, 2021. <https://www.health.gov.au/news/chief-medical-officer-professor-paul-kellys-press-conference-on-16-march-2021>
13. ABC News. Scott Morrison stands by AstraZeneca COVID vaccine rollout after blood clot concerns overseas. March 12, 2021. <https://www.abc.net.au/news/2021-03-12/scott-morrison-astrazeneca-pfizer-covid-vaccine-rollout-delays/13241496>
14. AstraZeneca Partners with Jeff Bridges, Kumail Nanjiani, and Emily V. Gordon to Educate the Immunocompromised Community about Added Protection Against COVID-19. AstraZeneca. September 15, 2022. <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2022/astrazeneca-partners-with-jeff-bridges-kumail-nanjiani-and-emily-gordon-to-educate-the-immunocompromised-community-about-added-protection-against-covid-19.html>
15. AstraZeneca vaccine: risk of death is 1 in a million, but what does that mean? Australian Academy of Science. January 13, 2022. <https://www.science.org.au/curious/people-medicine/astrazeneca-vaccine-risk-death-1-million-what-does-mean>
16. Gallagher, B. J. Under 40s to be offered alternative to AZ vaccine. BBC. May 7, 2021. <https://www.bbc.com/news/health-57021738>
17. ATAGI statement on AstraZeneca vaccine in response to new vaccine safety concerns. Department of Health and Aged Care. April 8, 2021. <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-on-astrazeneca-vaccine-in-response-to-new-vaccine-safety-concerns>
18. Patty, R. C. A. AstraZeneca vaccine age recommendation raised to 60. The Sydney Morning Herald. June 17, 2021. <https://www.smh.com.au/politics/federal/astrazeneca-vaccine-age-recommendation-raised-to-60-20210617-p581t3.html>
19. Supplementary appendix. The Lancet. August 13, 2020. [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4/attachment/c33b2928-2ef0-4fd8-a77f-31c3b2d80eb0/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(20)31604-4/attachment/c33b2928-2ef0-4fd8-a77f-31c3b2d80eb0/mmc1.pdf)
20. Samuelson, K. AstraZeneca’s vaccine dosing ‘mistake’ led to new dosage finding in mice. Northwestern Now. (n.d.). <https://news.northwestern.edu/stories/2021/10/astrazeneca-vaccine-dosing-mistake-new-dosage/>
21. Voysey, M., A Madhi, S., & Costa Clemens, S. A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. January 9, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
22. Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch, I., Sproule, S., et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (CHADOX1 NCOV-19) COVID-19 vaccine. New England Journal of Medicine. September 29, 2021; 385(25), 2348–2360. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105290>
23. Healy, D., & Healy, D. New England Journal of Misinformation. Dr. David Healy. November 25, 2021. <https://davidhealy.org/new-england-journal-of-misinformation/>
24. Dyer, C. Patients launch legal action against AstraZeneca over its covid-19 vaccine. BMJ. March 28, 2023; p725. <https://doi.org/10.1136/bmj.p725>
25. Team, I., & Mendick, R. AstraZeneca admits its Covid vaccine can cause rare side effect in court documents for first time. The Telegraph. May 3, 2024. <https://www.telegraph.co.uk/news/2024/04/28/astrazeneca-admits-covid-vaccine-causes-rare-side-effect/>
26. Dressen v. AstraZeneca Complaint. Document Cloud. May 13, 2024. <https://s3.documentcloud.org/documents/24661504/dressen-complaint.pdf>
27. Participant Information Sheet and Consent Form and Hipaa Authorization. Document Cloud. May 13, 2024. <https://s3.documentcloud.org/documents/24661537/dressen-consent-form.pdf>
28. Foster, A., Smith, R., & Brown, N. ‘Beginning of the end’ for AZ jab. News.com.au. October 13, 2021. <https://www.news.com.au/technology/science/australia-covid-news-live-cases-restrictions-and-vaccination-updates/news-story/a5ebcc33a7e6c65b093be0feafa3b465>

## Herramientas Útiles

### Una estrategia novedosa para evaluar los ensayos para el registro de productos hematológicos y oncológicos: el proyecto THEOREMM.

(A novel framework to assess haematology and oncology registration trials: The THEOREMM project).

Olivier T, Haslam A, Burke P, Boutron I, Naudet F, Ioannidis JPA, Prasad V

*Eur J Clin Invest.* 2024 Jun 27:e14267. doi: 10.1111/eci.14267. Epub ahead of print. PMID: 38934596.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.14267> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** problemas metodológicos en ensayos clínicos, evaluar el diseño de los ensayos clínicos, ESMO-MCBS, ASCO Value Framework, ensayos clínicos oncológicos, ensayos clínicos en hematología

#### Resumen

**Antecedentes:** Un número significativo de ensayos oncológicos y hematológicos tienen limitaciones metodológicas, por lo que preocupa la aplicabilidad de sus resultados. Por ejemplo, incluyen un grupo control subóptimo o proveen acceso limitado a la mejor atención después de la progresión de la enfermedad, pudiendo sesgar los resultados del ensayo y beneficiar el grupo experimental. A parte de que estas limitaciones no impiden la comercialización de estos medicamentos, otras herramientas de evaluación, como las desarrolladas por las sociedades profesionales -*ESMO-MCBS* y *ASCO Value Framework*- no tienen en cuenta estas importantes deficiencias.

**Métodos:** Proponemos la creación de una estrategia novedosa para evaluar los ensayos clínicos pivotaes en oncología y hematología (aleatorizados o de un solo brazo), es decir, de los ensayos que conduzcan a una autorización de comercialización. Las etapas principales de la metodología son:

(1) Forma un comité científico;

(2) Definir el alcance, el objetivo y los métodos, utilizando una metodología preespecificada, pre-registrada y protocolizada;

(3) Registrar previamente el protocolo;

(4) Hacer una revisión exploratoria de las limitaciones y sesgos que afectan a los ensayos oncológicos y evaluar las puntuaciones o métodos existentes;

(5) Desarrollar una lista de características que se deben incluir y evaluar como parte de la estrategia;

(6) Evaluar cada característica a través de un cuestionario enviado a hematólogos y oncólogos que participan en ensayos clínicos y se citan con frecuencia; y

(7) Finalizar la primera versión de la estrategia.

**Resultados:** No aplicable.

**Conclusiones:** Nuestra propuesta surgió en respuesta a que cuando se evalúan los ensayos no se tienen en cuenta limitaciones clave. El objetivo es definir un marco diseñado específicamente para evaluar cada uno de los ensayos que se utilicen para solicitar el permiso de comercialización de productos oncológicos y la hematológicos

## Globalización y Ensayos Clínicos

### CEPAL y CIF realizan seminario para fortalecer el impacto económico y social de los ensayos clínicos en América Latina y el Caribe

Naciones Unidas, 15 de julio de 2024|

<https://www.cepal.org/es/notas/cepal-cif-realizan-seminario-fortalecer-impacto-economico-social-ensayos-clinicos-america>

En el evento se abordó el potencial de la investigación clínica como motor de la inversión en I+D y los desafíos pendientes para generar una política de atracción en esta materia.

El jueves 13 de junio, en la sede principal de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) en Santiago de Chile, se llevó a cabo el seminario “Ensayos clínicos en América Latina y el Caribe: ¿cómo aumentar su impacto económico y social?”. El evento, en colaboración con la Cámara de Innovación Farmacéutica de Chile (CIF), buscó resaltar los impactos económicos y sociales de los ensayos clínicos, así como identificar desafíos y estrategias conjuntas para fomentar su desarrollo en Chile y en la región.

Esta iniciativa se enmarca en el programa de trabajo y asistencia técnica de la CEPAL que apoya a los países de la región a

diseñar mejores políticas de desarrollo productivo en la industria manufacturera de la salud.

Los ensayos clínicos son una parte fundamental dentro del proceso de generación de nuevos medicamentos y representan la mayor parte de los costos totales de investigación y desarrollo asociados a dicho proceso. La posibilidad de que un país participe activamente en ensayos clínicos no sólo facilita su acceso a tecnologías y medicamentos de vanguardia, sino que además abre oportunidades a los investigadores e instituciones siendo parte de redes internacionales de colaboración y fortaleciendo sus capacidades en I+D.

Marco Llinás, director de la División de Desarrollo Productivo y Empresarial de la CEPAL, inició la jornada destacando el bajo crecimiento y la estancada productividad de la región en la última década, para luego indicar que “el sector de salud en

general, y el sector farma en particular, incluyendo el segmento de ensayos clínicos, aparecen como una gran oportunidad en nuestros países. Más aún, ya varios países vienen priorizando el sector salud y el sector de farma como parte de sus apuestas estratégicas en el marco de sus políticas de desarrollo productivo”. Y agregó que “esperamos que de aquí salga una hoja de ruta para trabajar en este sector de farma y en este segmento de ensayos clínicos para que se convierta en un motor de productividad para Latinoamérica y el Caribe”.

En esa misma línea, Mónica Assef, presidenta de la CIF indicó que “creemos en la importancia de fomentar y fortalecer la innovación biomédica y por ello en septiembre de 2021 llevamos a cabo el estudio de Inversión en Investigación Clínica junto a InvestChile y en colaboración con el Centro UC de Encuestas y Estudios Longitudinales. Y en julio de 2023 establecimos la Mesa de Colaboración para la Investigación Clínica en Chile, en la que diversos actores del ecosistema e investigación clínica han trabajado juntos para desarrollar recomendaciones concretas para una política pública de atracción de ensayos clínicos”.

El seminario inició con una presentación de David Bravo, director del Centro UC de Encuestas y Estudios Longitudinales, sobre la inversión en investigación clínica en la industria farmacéutica. Dando paso al primer panel “El potencial de los ensayos clínicos como motor de inversión en I+D”, moderado por Yaneth Giha, Directora Ejecutiva de la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), el cual contó con la participación de Nicolo Gligo, oficial de asuntos económicos de la División de Desarrollo Productivo y Empresarial de la CEPAL, Jorge Katz, profesor titular del Departamento de Economía de la Universidad de Chile y consejero del Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación para el Desarrollo, Francesca Carvajal, vicepresidenta asociada y jefa de operaciones globales de ensayos clínicos para América Latina, MSD y Felipe Reyes, oncólogo clínico de la Fundación Arturo López Pérez.

En su intervención, Nicolo Gligo, informó sobre las distintas formas en que la CEPAL está apoyando a los países de la región a diseñar políticas para fortalecer la industria manufacturera de la salud, que incluye a productos farmacéuticos y dispositivos médicos. Subrayó además que uno de los grandes desafíos es lograr la coordinación efectiva entre los objetivos de las políticas de salud y las de desarrollo productivo

Para responder a las interrogantes planteadas inicialmente en el seminario, se analizaron diversos casos de éxito en el mundo, así como la estrategia implementada por FarmaIndustria en España, que se ha convertido en un referente a nivel internacional. Esta presentación estuvo a cargo de Amelia Martín, directora del Departamento de Investigación Clínica y Traslacional, quien expuso sobre el éxito que tuvo este país al invertir en ensayos clínicos: “hemos aprendido que el sector farmacéutico es un sector estratégico, ayuda a los pacientes, a los hospitales y es algo que se demostró con la pandemia” afirmó la directora.

El segundo panel, “Desafíos para una política de atracción de ensayos clínicos”, moderado por Juan Alberto Lecaros, Director

del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad del Desarrollo de Chile, contó con la participación de Nicolás Gutiérrez, jefe de la Sección Estudios Clínicos del Instituto de Salud Pública de Chile, Miguel O’Ryan, decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Jorge Fernández, director Ejecutivo de Fundación Vi-Da y representante de organizaciones de pacientes en la Comisión Nacional del Cáncer, Francisca Rodríguez, gerente de Innovación y Salud de la Cámara de Innovación Farmacéutica de Chile y Francisco Chahuán, senador de la República de Chile.

El seminario hizo un llamado al trabajo conjunto entre el sector público, privado, académico y la sociedad civil para fortalecer la innovación biomédica. Los participantes resaltaron la importancia de crear políticas que faciliten la realización de ensayos clínicos, considerando su alto valor para la población. Este esfuerzo colaborativo busca convertir a la región en un motor de productividad, avanzando en salud y bienestar social.

Las presentaciones y grabaciones del seminario se encuentran en [este enlace https://www.cepal.org/es/eventos/ensayos-clinicos-america-latina-caribe-como-aumentar-su-impacto-economico-social](https://www.cepal.org/es/eventos/ensayos-clinicos-america-latina-caribe-como-aumentar-su-impacto-economico-social)

**Nota de Salud y Fármacos:** Aunque hay gobiernos y organizaciones internacionales que promueven la realización de ensayos clínicos para promover el desarrollo económico y la ciencia en los países de medianos ingresos, los estudios que hemos realizado en América Latina refutan esas afirmaciones. Según cifras de la misma industria, no están invirtiendo más que entre US\$1 o 2 millones por ensayo clínico que se realiza en cada país, que es una cifra irrisoria comparado con lo que los países ingresan a través de otras actividades económicas. Las contribuciones de los ensayos clínicos al desarrollo científico también son mínimas, pues no capacitan a los investigadores en el diseño de los experimentos ni en el análisis de los datos recabados. En otras palabras, los investigadores locales lo único que hacen es recabar datos siguiendo las instrucciones que les ha dado la industria.

Dadas las crecientes críticas a los diseños de los experimentos y a la forma en cómo se analizan los datos, pensamos que no se debe promover la realización de ensayos clínicos en la región hasta que se pueda verificar la validez científica de los diseños y el potencial del producto en experimentación para mejorar las opciones terapéutica disponibles, y las empresas promotoras se comprometan a comercializar los productos exitosos a precios asequibles. No es ético que los latinoamericanos acepten los riesgos de participar en un ensayo clínico y no se beneficien de los resultados. También hay evidencia de que los gobiernos y los participantes en los experimentos subsidian parte del costo de realizar los ensayos clínicos en América Latina. No hemos identificado estudios que documenten el monto que invierten los países para poder hacer los experimentos de la industria que permita determinar cuál es el aporte económico neto de las empresas farmacéuticas vinculado a la realización de los ensayos clínicos.

## Informe revela que Chile es el país que más ensayos clínicos realiza en Latinoamérica

Cristina Pérez

La Tercera, 31 de mayo de 2024

<https://www.latercera.com/que-pasa/noticia/informe-revela-que-chile-es-el-pais-que-mas-ensayos-clinicos-realiza-en-latinoamerica/3HNPELLJENHGDFSK4SULRPZKHJ/#>

Informe revela que Chile es el país que más ensayos clínicos realiza en Latinoamérica y muestra que actualmente se están desarrollando 408 ensayos clínicos y que entre 2012 y 2023 se aprobaron 1.107 de estas pruebas médicas en el país.

Aunque no existen estudios sobre la experiencia de participantes en este tipo de pruebas, según el Estudio de Opinión sobre los Ensayos Clínicos en Chile, elaborado por el [Centro Basal IMPACT de la Universidad de los Andes](#), un 28% de los chilenos admite que participaría de estos ensayos, porcentaje que aumenta casi el doble si el voluntario dispusiera de información completa sobre el tema.

Un 89% de los encuestados cree que es muy importante y extremadamente importante la realización de estas pruebas, y a medida que aumenta la edad de quienes participaron en el sondeo, sube el porcentaje que opina que son muy importantes.

### Informe revela que Chile es el país que más ensayos clínicos realiza en Latinoamérica

Para fortalecer la ejecución de estas pruebas, la [Cámara de la Innovación Farmacéutica \(CIF\)](#), que agrupa a los principales laboratorios y fabricantes de fármacos que operan en el país, creó la Mesa de Colaboración para la Investigación Clínica en Chile, instancia que involucra a diversos actores para impulsar políticas que faciliten y aumenten los ensayos clínicos en el país.

Ahora, un informe de esta Mesa indica que hay 123 países con al menos un ensayo clínico en ejecución financiado por la industria, una lista que encabeza Estados Unidos, seguido por China, España, Francia y Reino Unido.

Chile se encuentra en el puesto 31, con 408 ensayos clínicos en marcha hasta mayo de 2023. De acuerdo al informe, el país registra 20,8 estudios por millón de habitantes, liderando la realización de estos ensayos per cápita en Latinoamérica, los que demandaron una inversión de US\$ 122 millones en 2021.

### Chile es el país que más ensayos clínicos realiza en la región

De acuerdo al documento, este liderazgo fue especialmente valioso [durante la pandemia](#). En 2020, el Covid-19 llevó a Chile a crear leyes especiales que flexibilizaron las restricciones de la Ley Ricarte Soto [para tratamientos contra el coronavirus](#), convirtiendo a Chile en el país con más ensayos clínicos del Sars-CoV-2 en la región, dándole una ventaja significativa en el manejo de la pandemia.

Sin embargo, pese a estas ventajas, Francisca Rodríguez, gerenta de Innovación y Salud de la CIF, dice que el país enfrenta desafíos para competir a nivel internacional. “El principal desafío son las barreras regulatorias de la Ley Ricarte Soto”, señala.

Esto, asegura, ya que la ley obliga al patrocinador a proporcionar tratamiento post ensayo indefinidamente y asumir responsabilidad a priori por cualquier daño futuro. Esto aumenta los costos de seguros y encarece las investigaciones. Además, dice Rodríguez, se necesita una política estatal que fomente estos ensayos mediante la difusión, aceleración de procesos y generación de incentivos para la participación de hospitales.

Para agilizar la aprobación de ensayos clínicos en Chile, señala la gerenta, se necesitan más profesionales y mejor tecnología en el ISP y comités de ética. También, es crucial permitir revisiones simultáneas por el Comité de Ética y el ISP, manteniendo una comunicación fluida entre ambos, explica Rodríguez.

### Crecimiento de ensayos clínicos en Chile

Para abordar la falta de datos específicos sobre la inversión en ensayos clínicos en Chile, la CIF, junto con [InvestChile](#) y la Universidad Católica realizó una encuesta entre las compañías socias de la CIF, que representan el 90% de la innovación farmacéutica en el país.

Los datos muestran que entre 2012 y 2023, se aprobaron 1.107 ensayos clínicos en Chile, de los cuales el 95% fueron financiados por la industria farmacéutica. El año 2023 fue notable, con 127 estudios aprobados por el ISP, lo que representa un incremento promedio del 13,5% anual desde 2012. Además, entre 2019 y 2021, se observó un crecimiento del 29% en el número total de ensayos, alcanzando 72 estudios en ese periodo.

Estos ensayos incluyen medicamentos, dispositivos, suplementos alimenticios, radioterapia y tratamientos conductuales. A nivel mundial, el 57% de estos estudios son financiados por universidades, hospitales u organizaciones relacionadas, mientras que el 36% son financiados por la industria farmacéutica.

Asimismo, la encuesta mostró que, los laboratorios farmacéuticos en Chile valoran positivamente la infraestructura física, la capacidad de recursos humanos, las condiciones epidemiológicas y geográficas para realizar ensayos clínicos en el país. Sin embargo, existen opiniones mixtas sobre las condiciones regulatorias, la coordinación entre instituciones, la certidumbre de los costos asociados y el tamaño de la población. Las peores evaluaciones se dan en el tiempo de aprobación de los comités de ética y la adopción de medicamentos por el sistema de salud.

Otros desafíos incluyen los requerimientos post estudios, el conocimiento general de los estudios y el elevado costo comparado con otros países de la región, lo que reduce la competitividad de Chile para la inversión en ensayos clínicos.

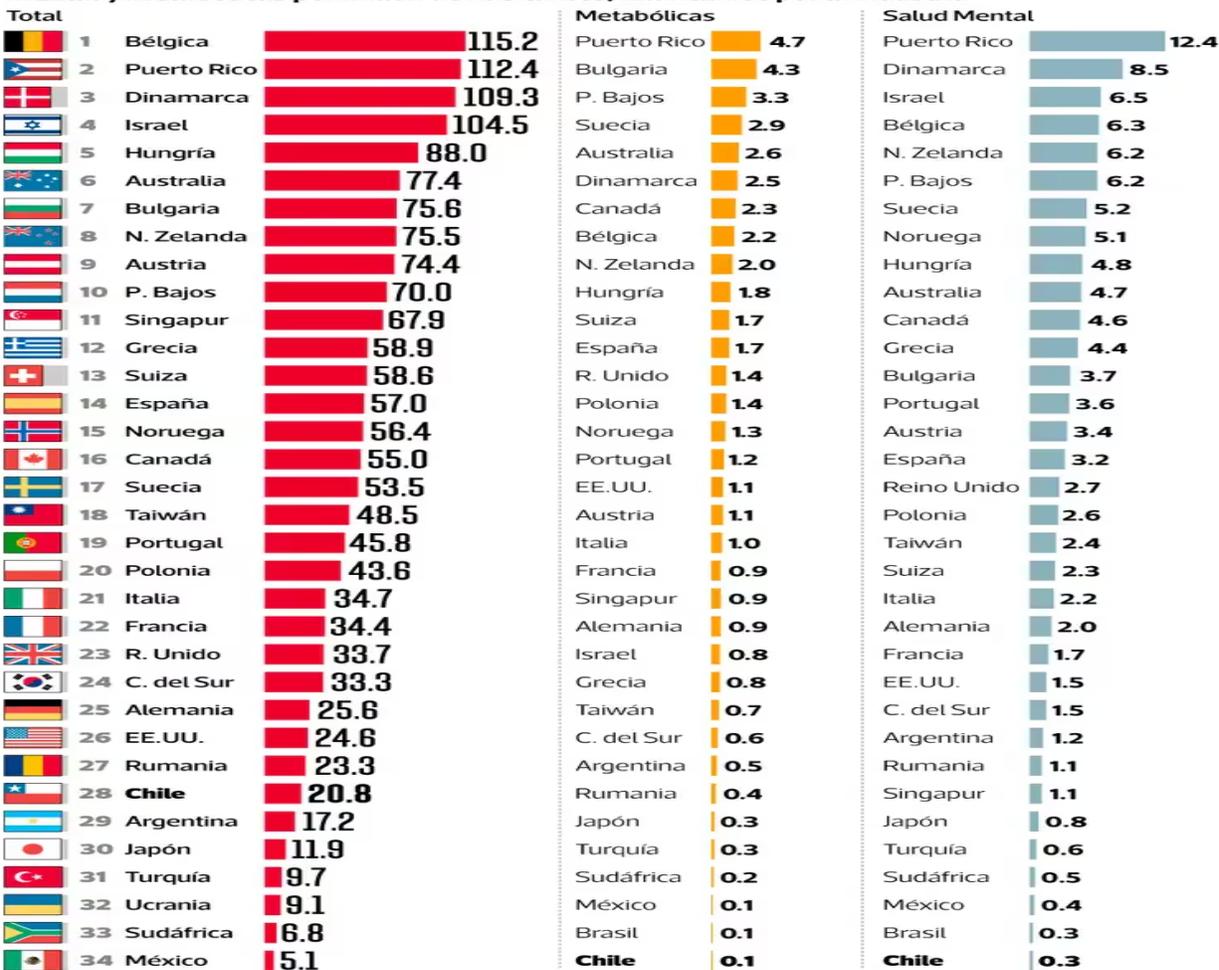
**LOGROS ENSAYOS CLÍNICOS EN CHILE**

A pesar de estar dentro de los países latinoamericanos, el país enfrenta grandes desafíos para alcanzar estándares internacionales.

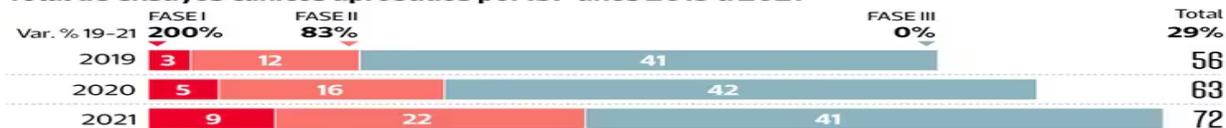
**Número de ensayos clínicos en ejecución por millón de habitantes en Latinoamérica**



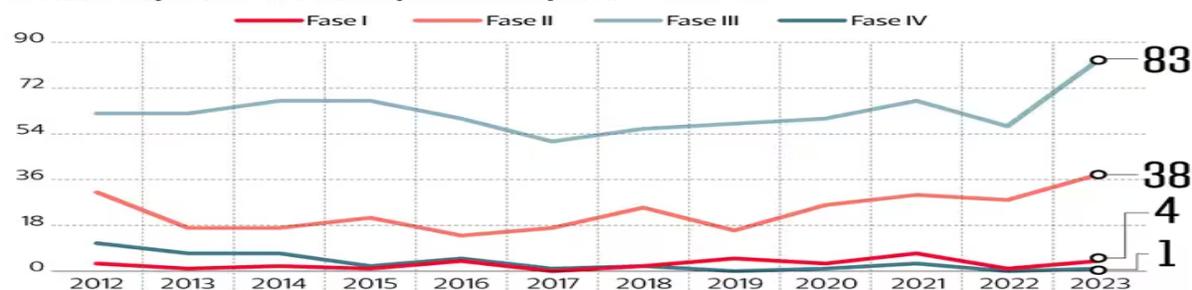
**Países con mayor número de ensayos clínicos en ejecución en total, enfermedades de salud mental y metabólicas por millón de habitantes, financiados por la industria**



**Total de ensayos clínicos aprobados por ISP años 2019 a 2021**



**Evolución aprobación de ensayos clínicos por fase en Chile**



### Mayor inversión y publicidad

Diferentes países han implementado políticas para atraer ensayos clínicos, mejorando su posición en términos de estudios e inversión en I+D. Australia se ha destacado en ensayos de fase I y España aumentó su inversión de 479 millones de euros en 2012 a 834 millones en 2022. Estos avances fueron logrados mediante la colaboración entre diversos actores y la implementación de acciones para agilizar procesos, aumentar la difusión y homologar regulaciones.

Por lo que es importante que el país pueda aprender lecciones de otros países como Australia y España, de donde se puede mirar la importancia de un mandato gubernamental claro para fortalecer el ecosistema de investigación clínica. Este fortalecimiento se logra a través de la colaboración público-privada, involucrando a todos los actores del sector.

“La clave está en combinar un marco regulatorio eficiente, incentivos económicos, promoción, una infraestructura de investigación robusta, y un enfoque en la colaboración y capacitación” añade Rodríguez.

El Dr. Christian Caglevic, director Científico Departamento de Investigación del Cáncer y Jefe Unidad de Estudios Clínicos de la FALP, quien participó del informe CIF, añade que en otros países como Estados Unidos y Europa, existen estrategias efectivas de difusión de ensayos clínicos que pueden ayudar también a fortalecer este rubro en el país.

Esto incluye publicidad en televisión, revistas, y páginas web especializadas en centros médicos y oncología. Además, personalidades públicas y celebridades comparten sus experiencias y animan a la participación en este tipo de pruebas.

Implementar estas estrategias en Chile podría aumentar la conciencia pública y la participación en estudios clínicos, “porque ellos saben que a veces la mejor opción para un paciente es participar de un ensayo” comenta Caglevic.

El estudio UC también muestra que la industria farmacéutica de innovación invirtió US\$122 millones de dólares en 2021 en Chile, lo que se estima equivale al 10,7% del gasto en I+D a nivel nacional y 26% del gasto del sector empresas.

Aunque ha subido la inversión, el informe hace hincapié en que el país tiene la capacidad de crecer dos o tres veces, por lo que dejar de recibir ensayos o no aumentar su número, incide en brechas de conocimiento científico, inversión en I+D, desarrollo de capacidades, de infraestructuras, etc.

### Países de Latinoamérica se interesan por el modelo de éxito de ensayos clínicos en España impulsado por Farmaindustria

PM Farma, 17 de junio de 2024

<https://www.pmfarma.com/app/noticias/56904-paises-de-latinoamerica-se-interesan-por-el-modelo-de-exito-de-ensayos-clinicos-en-espana-impulsado-por-farmaindustria>

La Asociación (*Farmaindustria*) ha participado en el Foro sobre ensayos clínicos organizado por Naciones Unidas en la región de América Latina y el Caribe junto a la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica y la Cámara de Innovación Farmacéutica de Chile.

Según Rodríguez, además de mitigar el impacto negativo de la Ley Ricarte Soto, dice que es necesario revisar y alinear la legislación con las normativas internacionales. Esto incluye retomar la discusión del proyecto de ley sobre regulación de ensayos clínicos de productos farmacéuticos (boletín N° 13.829-11) para hacer a Chile más competitivo en la atracción de estas pruebas y diversificar las áreas terapéuticas investigadas.

“Adicional y posterior al cambio legal, es necesario elaborar una regulación más clara, definida y específica para ensayos clínicos, donde se promueva la ejecución en sus diferentes fases y se aborde el proceso de ejecución, condiciones y responsabilidad de los diferentes actores”, añade Rodríguez.

### ¿Cómo funcionan los ensayos clínicos en Chile?

En Chile, según la normativa de buenas prácticas clínicas, [sólo se puede participar de ensayos clínicos siendo voluntario](#). No obstante, las instituciones patrocinadoras de los ensayos podrán compensar los gastos de traslado y cubrir los costos de exámenes relacionados con la participación del estudio.

Para que un paciente participe de un ensayo clínico, debe firmar un consentimiento informado, en el que se le explica detalladamente acerca del tratamiento, procedimientos, el tiempo de participación y el resguardo de la información personal. Durante la ejecución del estudio se evalúan posibles contraindicaciones que resguarden la seguridad del paciente.

Los ensayos clínicos son estudios en personas voluntarias para evaluar la eficacia y seguridad de métodos diagnósticos, medicamentos, vacunas y otras intervenciones. Estos estudios pueden durar entre 10 y 15 años, con menos del 1% de los descubrimientos obteniendo aprobación regulatoria. [Nota de SyF: en realidad la tasa de moléculas que se testan en humanos y acaban siendo aprobadas por las agencias reguladoras es de alrededor del 10%, dependiendo de la especialidad clínica – pero las que son más efectivas y seguras que los tratamientos existentes son muy pocas).

Un estudio clínico comienza cuando una empresa, universidad o investigador busca probar un producto para su comercialización. El patrocinador del estudio asume responsabilidades legales y financieras, pero puede delegar tareas como la solicitud de autorización al ISP, la aprobación de comités de ética y la gestión del estudio.

Una vez aprobados, el estudio se ejecuta en establecimientos de salud y se considera activo desde el reclutamiento del primer paciente hasta la última visita del último paciente reclutado.

Tras años de trabajo colaborativo entre autoridades sanitarias, hospitales investigadores, pacientes y compañías farmacéuticas, España se ha convertido en una referencia internacional en ensayos clínicos con nuevos medicamentos. De hecho, nuestro país es actualmente el primero de Europa en número de participaciones en ensayos clínicos de nuevos medicamentos y,

para muchas compañías España es el segundo o tercer país del mundo en actividad de ensayos clínicos, solo por detrás de EE UU o China.

Este modelo de éxito español ha sido objeto de estudio en el Seminario Ensayos clínicos en América Latina y el Caribe, organizado por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) de Naciones Unidas junto a la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) y la Cámara de Innovación Farmacéutica de Chile, que se ha celebrado recientemente en Santiago de Chile. En concreto, la directora del Departamento de Investigación Clínica y Traslacional de Farmaindustria, Amelia Martín Uranga, explicó durante el foro el modelo de colaboración público-privada de ensayos clínicos en nuestro país impulsado por Farmaindustria en una jornada en la que hubo más de 300 asistentes entre profesionales académicos, investigadores, comités de ética, representantes de la industria farmacéutica, parlamentarios y autoridades de salud.

Según se puso de relieve durante las jornadas -celebradas en la sede de Naciones Unidas en Santiago de Chile- de los 123 países que actualmente realizan ensayos clínicos con medicamentos en todo el mundo, EE UU lidera el número de estudios a nivel mundial, seguido por China, España, Francia y Reino Unido. En el caso de Latinoamérica, lideran Brasil, Argentina, México y Chile, pero la cifra de investigaciones en estos países es significativamente menor en comparación con las naciones europeas de poblaciones similares.

El foro dedicó una de sus mesas principales a analizar el modelo español como ejemplo a seguir para conseguir aumentar la apuesta de estos países por la investigación clínica. Así, durante el seminario los diferentes ponentes destacaron el caso español desde el punto de vista científico, social y económico y cómo nuestro modelo de colaboración en investigación clínica puede inspirar a otros países en el mundo.

En su intervención, la representante de Farmaindustria destacó la solidez del sistema sanitario en España, la alta cualificación de los profesionales sanitarios, la creciente implicación de los pacientes y la fuerte apuesta de las compañías farmacéuticas como las principales claves del modelo de éxito español. “La estrecha colaboración durante años entre todos los agentes implicados, públicos y privados, ha sido y debe ser la base del éxito en el campo de la investigación, de la innovación biomédica, en el que estamos todos involucrados”, señaló Amelia Martín Uranga.

Por ello, añadió, desde Farmaindustria se puso en marcha en España en el año 2006 el Proyecto BEST, una plataforma estratégica en la que se integran todos los agentes públicos y privados para fomentar excelencia en investigación clínica de medicamentos. “La plataforma comparte y monitoriza métricas

de tiempos y reclutamiento de los ensayos clínicos que se realizan en España, lo que permite detectar posibles cuellos de botella y proponer soluciones”, aseguró. Actualmente forman parte del proyecto BEST un total de 59 compañías farmacéuticas, 55 hospitales, 13 comunidades autónomas, 6 grupos de investigación clínica independiente y una compañía CRO. “Esta plataforma se ha convertido en una referencia internacional como ejemplo de éxito para potenciar la investigación biomédica”.

En su presentación también detalló el trabajo realizado en Farmaindustria en los últimos años para conseguir este liderazgo, logrado según destacó “gracias al trabajo intenso y constante de generación de confianza con los diferentes agentes que participan en la investigación, en un ambiente de colaboración público-privada y con una gran cohesión por parte de las compañías asociadas”, afirmó Martín Uranga.

### **Posibilidad de acceder a los medicamentos del futuro**

Participar en un ensayo clínico permite que los pacientes accedan a los medicamentos del futuro de forma temprana, que en muchos casos es la única opción para tratar su enfermedad o mejorar su calidad de vida. Además, como resaltó la representante de Farmaindustria, los ensayos clínicos generan un círculo virtuoso en los sistemas sanitarios, porque abren nuevas oportunidades para los pacientes, especialmente relevantes en casos graves que no responden al arsenal terapéutico disponible; facilitan la equidad en el acceso a los medicamentos en fases iniciales de investigación, al tiempo que permiten que los profesionales sanitarios participen de la vanguardia científica y puedan aplicarla también a su labor asistencial. A su vez, atraen financiación de las compañías farmacéuticas promotoras a los centros participantes, y proporcionan ahorros e ingresos a las administraciones y a los sistemas sanitarios públicos.

“Potenciar la investigación biomédica es una garantía para el futuro sanitario, económico y social de los países y participar en los ensayos clínicos internacionales más punteros puede salvar la vida a miles de personas”, concluyó.

Durante el seminario también se organizaron reuniones de trabajo con los responsables de investigación clínica de las compañías asociadas a la Cámara de Innovación Farmacéutica de Chile con la finalidad de elaborar una hoja de ruta que ayude a una mayor atracción de ensayos clínicos no solo en el país chileno, sino a toda la región latinoamericana a través de la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. Además, los participantes acordaron estrechar la colaboración entre FIFARMA y Naciones Unidas-CEPAL, que mostró su interés en aumentar el impulso a la inversión en investigación clínica.

**Nota de Salud y Fármacos:** Ver nota en el primer artículo de esta sección.

**México. AMIIF pide eficiencia regulatoria para potenciar la inversión farmacéutica**

Patricia Romo

*El Economista*, 19 de junio de 2024

<https://www.economista.com.mx/estados/AMIIF-pide-eficiencia-regulatoria-para-potenciar-la-inversion-farmacautica-20240619-0065.html>

La inversión en investigación clínica en México podría aumentar a los US\$4,000 millones, si el gobierno federal prioriza la eficiencia regulatoria, dijo la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica.

Guadalajara, Jal. La inversión en investigación clínica en México podría aumentar de los US\$200 millones actuales, a más de US\$4,000 millones, si el gobierno federal prioriza la eficiencia regulatoria en la materia, comentó a *El Economista*, el director Ejecutivo de la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), Larry Rubin.

Rubin detalló que Jalisco, Baja California, Ciudad de México y las entidades del centro del país, podrían atraer la mayor cantidad de esas inversiones debido a su innovación y talento calificado.

"Investigación clínica que hoy por hoy, por no tener la eficiencia regulatoria necesaria, no se ha podido desarrollar como debería, pero con la nueva administración del gobierno federal y con el discurso del gobernador electo de Jalisco, Pablo Lemus, vemos una oportunidad de crecer la investigación clínica que hoy arroja US\$200 millones, a que sea más de US\$4,000 millones que puede impactar las finanzas públicas del estado, la generación de empleo y la derrama económica en general", comentó Rubin.

Larry Rubin añadió que "Jalisco es uno de los estados más innovadores de la nación; de igual forma, cuenta con un importante grupo de académicos e investigadores de primer nivel y particularmente en la parte de medicina, y por eso Jalisco está muy bien posicionado para recibir fuertes cantidades de inversión en investigación clínica".

Por esa razón, la asociación busca un acercamiento tanto con el gobierno actual como con el gobernador electo, Pablo Lemus, el próximo viernes en Guadalajara "para sentar estas bases del crecimiento en Jalisco", subrayó el director Ejecutivo de AMIIF, al precisar que esta capital será sede de la Asamblea de

Planeación Estratégica Anual, a la que asisten los directores generales de las compañías farmacéuticas que conforman esta entidad.

Sobre la eficiencia regulatoria en el sector farmacéutico, Larry Rubin destacó que la asociación se encuentra trabajando con la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) para que México pueda captar un mayor número de inversiones que, dijo, "hoy se están yendo a otros países de Latinoamérica con mayor ímpetu como es Argentina y Honduras".

"Más que instalaciones, es llevar a cabo toda la investigación para nuevos medicamentos para curar las enfermedades que más aquejan a los mexicanos y éstas se hacen a través de las investigaciones académicas y también a través de los laboratorios; entonces, es un apoyo a investigadores y académicos de Jalisco y de todo el país", puntualizó.

La AMIIF está conformada por más de 40 empresas farmacéuticas líderes a nivel mundial, dedicadas a la investigación científica y el desarrollo de nuevos medicamentos y tratamientos que pueden abordar enfermedades complejas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Nota de Salud y Fármacos:** La industria tiene mucho interés en comercializar los productos que investiga lo antes posible, y para lograrlo presiona a los países a que aceleren y flexibilicen las revisiones regulatorias, incluyendo los mecanismos establecidos para proteger a los participantes en experimentos clínicos. Esta presión se ejerce en todos los países y regiones, independientemente del nivel de desarrollo económico. Es difícil pensar que México pueda realizar 20 veces más ensayos clínicos patrocinados por la industria que los que está haciendo en este momento, que es lo que tendría que suceder para que pudieran ingresar US\$4.000 millones por ese concepto.

## Ensayos Clínicos y Ética

### Conversación con el Profesor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacología y Terapéutica: "Hay manipulación y fraude en ensayos clínicos de la industria farmacéutica"

*Revista AAJM* N° 29 ABRIL 2024.

<https://accesojustomedicamento.org/conversacion-con-el-profesor-joan-ramon-laporte-catedratico-de-farmacologia-y-terapeutica-hay-manipulacion-y-fraude-en-ensayos-clinicos-de-la-industria-farmacautica/> (de libre acceso en español)

Intervienen por la revista de la Asociación de Acceso Justo a los Medicamentos, Fernando Lamata y Ángel María Martín.

El 18 de abril, el Prof. Joan Ramon Laporte, catedrático jubilado de Terapéutica y Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, y ex jefe del Servicio de esta especialidad en el Hospital Vall d'Hebron, desde Barcelona, mantuvo una conversación por videoconferencia con Ángel María Martín Fernández-Gallado, inspector Farmacéutico del

Servicio de Salud de Castilla La Mancha y miembro de la Comisión de Redacción de esta revista, y Fernando Lamata, presidente de su Comisión Editorial.

Laporte aportó numerosas reflexiones recogidas en su último libro, "Crónica de una sociedad intoxicada" en el que, sin renunciar al rigor del método científico, hace una excelente divulgación del estado de la cuestión en torno a ensayos clínicos fraudulentos y falta de seguimiento de efectos adversos de los

medicamentos. Por otra parte, de acuerdo con el leitmotiv de esta revista, el acceso justo a los medicamentos señaló, aprovechando la ficción de Robert Louis Stevenson sobre El extraño caso del doctor Jekyll y el señor Hyde, que, desde su punto de vista, “la industria farmacéutica se comporta siempre como el señor Hyde, aprovechando las patentes y la Organización Mundial del Comercio, para vender y vender cuanto más mejor y al precio más alto posible, sin importarle los derechos humanos de los pacientes”.

El vídeo íntegro de este encuentro se puede visionar en <https://www.youtube.com/watch?v=PgTSPQsGh8s&t=14s>

...Me gustaría empezar por el tema de investigación en medicamentos. Es evidente tu preocupación por el sesgo, a veces voluntario, en el análisis de los resultados de la investigación, por la adulteración de estos ¿Cuál es la dimensión del problema, y cuáles son los efectos y las posibles soluciones?

### Joan-Ramon Laporte

Muchísimas gracias a la revista por la oportunidad de esta entrevista. Me preguntas cuáles son los efectos de esta adulteración de los resultados de la investigación clínica. Quizá, antes de decir lo que me parece que son los efectos, que pueden ser muchos, posiblemente vale la pena recordar, como hago en el libro, que las preguntas de la ciencia no son neutrales.

Se dice que el método científico es neutral, bueno, hay que advertir que el método científico es neutral en el interior de un trabajo o de un proyecto de investigación cuando está bien diseñado y realizado. Pero las preguntas no son nunca neutrales. Las preguntas de la investigación las formula el promotor de la investigación. El investigador, después, las convierte en preguntas actuables para tener respuestas concretas a preguntas más concretas. Por ejemplo, si el promotor es una compañía farmacéutica, la pregunta es ¿mi fármaco es más efectivo que los de la competencia potencial? o ¿más efectivo y seguro? Y, el investigador, lo que hace es convertir eso en un diseño de ensayo clínico, que tiene unas preguntas más específicas que las que pueden hacer inicialmente el promotor. Dado que el principal promotor de los ensayos clínicos en el mundo es la industria farmacéutica, las preguntas de la investigación clínica con medicamentos vienen, podríamos decir, sesgadas. En todo caso, son las formuladas por el interesado en vender medicamentos, no tanto por el interesado en curarse o en evitar una determinada enfermedad.

¿Cuáles son las consecuencias? La primera, que me parece gravísima y muy complicada, y que después se traduce en otros aspectos, es que no podemos confiar en la investigación publicada. Los ensayos clínicos publicados en revistas de prestigio, que hasta hace unos años considerábamos fiables, (no porque lo contaran todo, pero sí por lo menos porque nos decían que los ensayos eran revisados en la revisión por pares, que solo un dos o un tres por ciento de los trabajos presentados a tal o cual revista eran finalmente aceptados), daban una idea de pureza y de calidad que es falsa.

Es decir, lo que se ha demostrado es que esto es más o menos lo que pasó con el Vioxx, con el rofecoxib, que citabas tú antes, del que se conocían los riesgos cardiovasculares un año antes de su comercialización. Se conocían en 1999, pero la compañía los

estuvo escondiendo, yo creo que con la colaboración de la FDA, porque se ha demostrado que la FDA también los conocía desde el mismo momento en que aprobó el fármaco. La compañía lo seguía conociendo, pero los escondió, y esto, que parecía un escándalo enorme, se ha convertido en una práctica generalizada. También se conocieron, por cierto, las irregularidades en la investigación sobre el desarrollo del fármaco competidor de rofecoxib, el celecoxib. También entre 2000 y 2005 salió a la luz el fraude de la investigación con antidepresivos, o mejor llamarlos fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), porque no son específicamente antidepresivos, no son antagonistas de nada específico que ocurra en la depresión, ahí se empezó a sospechar que el fraude era más que anecdótico

Hay una iniciativa en la que están Peter Doshi, de los editores del British Medical Journal, y, por ejemplo, Juan Erviti, de Pamplona, que intenta restaurar ensayos clínicos de nuevos medicamentos (Iniciativa RIAT), que explico en el libro. Lo que hacen estos investigadores es pedir a los autores de los ensayos clínicos que les den el conjunto de los datos de cada uno de los pacientes participantes con los datos de cada uno. Cuando se hace un ensayo clínico la propia compañía (“el promotor”) elabora un informe de estudio clínico, mucho más detallado que los artículos publicados, de entre 50 y 2.000 e incluso 4.000 páginas.

Lo que piden los investigadores de la RIAT es no solo el informe clínico, sino también los datos individuales de cada paciente participante en el ensayo clínico. Y los resultados son alarmantes: en casi todos los ensayos clínicos que han revisado, han identificado no pequeños detalles, sino irregularidades de gran calibre. Pondré el último ejemplo.

Habréis oído hablar de que para los pacientes que no reducen suficientemente su colesterol con estatinas, ahora se recomiendan unos anticuerpos monoclonales: alirocumab y evolocumab. Pues bien, la Iniciativa RIAT revisó el ensayo clínico sobre evolocumab, que es el que más se vende, y concluyó que, contrariamente a lo que se dice el artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* y en el resumen del artículo, los pacientes que fueron aleatorizados a placebo, tenían más muertes cardíacas y también más muertes de cualquier causa, y esto no se contaba en el artículo publicado. Lo único que decía el ensayo publicado es que el colesterol disminuía más en los tratados con el evolocumab. Bueno, cuando se publican los datos de manera selectiva, cuando se manipulan, cuando se cambian códigos diagnósticos, cuando se omiten partes importantes de los resultados, estamos ante un problema gravísimo. Como dice Richard Smith, no podemos confiar en la investigación publicada porque es selectiva, porque está manipulada y porque es fraudulenta.

Esto ¿qué implica? me preguntabas. Para empezar, implica una crisis de la confianza en lo que se ha mal llamado Medicina Basada en Pruebas o Medicina Basada en la Evidencia, que sitúa los ensayos clínicos en la cúspide de la pirámide de la “evidencia”, entre comillas, o en el poder de convicción de las pruebas.

Se dice que los ensayos clínicos son metodológicamente más fiables que los de los estudios observacionales, porque hay

distribución aleatoria, pero, en realidad, desde el momento en que un ensayo clínico es fraudulento ya no vale nada de todo esto. Se derrumba el castillo construido de la Medicina Basada en las Pruebas, con todas las consecuencias que pueda tener esta conclusión.

Además, hay otras consecuencias.

Siempre hemos juzgado los medicamentos, por lo menos los farmacólogos clínicos, sobre la base de cuatro criterios, que son los que también adoptó la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su calificación y sus listas de medicamentos denominados esenciales: primero, la eficacia demostrada en ensayos clínicos; segundo, la seguridad evaluada en la farmacovigilancia; tercero, la conveniencia o comodidad del tratamiento, es decir, menos tomas al día, vía oral en vez de vía parenteral, etc.; y, cuarto, el coste.

Si los datos sobre eficacia no son fiables, o quizá como podremos comentar después, o como cuento en el libro, los datos de farmacovigilancia tampoco son fiables por la falta de transparencia y por la falta de investigación, los pilares de la evaluación de medicamentos, tal como los habíamos entendido en los últimos 50 o 60 años, entran claramente en crisis.

Otra consecuencia es que el desarrollo clínico de los medicamentos, yo creo que el básico también, está en manos de las compañías. Esto ya lo sabíamos, pero lo que me ha quedado

muy claro al revisar materiales para escribir el libro, es que no es posible comprobar los resultados detallados sobre la mayoría de los fármacos más allá de los artículos publicados, porque los datos, quedan en poder de las compañías. En Europa, la Agencia Europea Medicamento, ni siquiera los examina, y da por buenos los datos los que presentan las compañías. La FDA los examina, pero muy a menudo no hace publicidad de lo que encuentra, tal como cuento con varios ejemplos en el libro.

Finalmente, quizá para responder tu pregunta sobre que se puede hacer, te diría que hay una lucecita de esperanza. La nueva directiva de Ensayos Clínicos de la Unión Europea de 2014, que parece que entró en vigor en 2020 o 2021, abre la posibilidad de transparencia, porque exige que todos los resultados individuales de todos los pacientes que han participado en ensayos clínicos de medicamentos que autoricen la Comisión Europea, a partir del año de entrada en vigor, sean públicos y estén a disposición de quien quiera revisarlos. Esto es un avance, pero es un avance que ya sentenciamos que no vamos a conocer los resultados de los ensayos clínicos sobre medicamentos autorizados antes de 2021, que son los que estamos usando en la actualidad. De manera que es una victoria, pero es una pequeña victoria, en un mar de falta de transparencia, de opacidad y, yo diría también, en términos más generales, de negación de la ciencia. La primera condición que exige el método científico, que los resultados sean reproducibles con un nuevo experimento, es la transparencia. Desde el momento en que no hay transparencia, es difícil poder hablar de realmente de ciencia.

**'Un "placebo" reactogénico y la ética del consentimiento informado en los ensayos clínicos de la vacuna Gardasil contra el VPH: un estudio de caso de Dinamarca'. (*'A Reactogenic "placebo" and the Ethics of Informed Consent in Gardasil HPV Vaccine Clinical Trials: A Case Study from Denmark'*).**

Tomljenovic, Lucija and McHenry, Leemon B

*International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 2024;35(2):159-180.

<https://content.iospress.com/download/international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine/jrs230032?id=international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine%2Fjrs230032> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** ensayos vacunas VPH, grupos control, selección de tratamiento para el grupo control, enmascarar la toxicidad de un medicamento experimental, toxicidad del tratamiento para grupo control, consentimiento informado en ensayos clínicos

### Resumen

**Antecedentes:** Las guías de ética médica exigen que los investigadores y patrocinadores de ensayos clínicos informen todos los riesgos - conocidos y potenciales - asociados con los productos en investigación a los posibles participantes en los ensayos clínicos, y que obtengan su consentimiento libre e informado. Estas guías también exigen que el diseño de la investigación clínica minimice los daños y maximice los beneficios.

**Objetivo:** Examinar la justificación científica de Merck para el uso de un "placebo" reactogénico que contiene aluminio en los ensayos clínicos previos a la aprobación de la vacuna Gardasil contra el VPH.

**Métodos:** Analizamos el formulario de consentimiento informado y el folleto que se utilizó para reclutar participantes para el ensayo FUTURE II de la vacuna Gardasil realizado en Dinamarca; y entrevistamos a varios participantes en el ensayo

FUTURE II y a sus médicos tratantes. También revisamos la documentación regulatoria relacionada con el proceso de aprobación de la vacuna Gardasil y las guías sobre la evaluación de los adyuvantes que se utilizan en las vacunas humanas.

**Resultados:** Se descubrió que el fabricante de la vacuna, Merck, hizo varias declaraciones inexactas a los participantes del ensayo que repercutieron en que pudieran ejercer su derecho al consentimiento informado. En primer lugar, a pesar de que el protocolo del estudio enumeraba la evaluación de la seguridad como uno de los objetivos principales del estudio, el folleto de reclutamiento enfatizaba que FUTURE II no era un estudio de seguridad, y que ya se había demostrado que la vacuna era segura. En segundo lugar, el material publicitario del ensayo y los formularios de consentimiento informado indicaban que el placebo era salino o una sustancia inactiva, cuando, de hecho, contenía un adyuvante de aluminio muy reactogénico patentado por Merck, cuya seguridad no parece haber sido evaluada adecuadamente. Varios participantes en el ensayo experimentaron síntomas crónicos incapacitantes, incluyendo algunos asignados al azar al grupo de "placebo" con adyuvante.

**Conclusión:** En nuestra opinión, la administración de un placebo reactivo en los ensayos clínicos de Gardasil no aportaba ningún beneficio, expuso innecesariamente a los sujetos del estudio a riesgos y, por lo tanto, constituyó una violación de la ética

médica. El uso rutinario de adyuvantes de aluminio como "placebos" en los ensayos clínicos de vacunas es inapropiado, ya que dificulta el descubrimiento de señales de seguridad relacionadas con las vacunas.

## La declaración de Helsinki y la protección de los participantes en investigación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: proteger al participante en los ensayos clínicos, consentimiento informado, falsa promesa de proteger al paciente, adherencia a los protocolos de los ensayos clínicos, revisar la Declaración de Helsinki, contradicciones en la Declaración de Helsinki, investigación y práctica médica**

En un artículo reciente publicado en JAMA [1], Menikoff llama la atención sobre párrafos de la Declaración de Helsinki que no son coherentes con cómo se realizan los experimentos biomédicos (o ensayos clínicos) y sugiere aprovechar la revisión en curso para abordar esas inconsistencias.

Según Menikoff, la Declaración de Helsinki se escribió pensando en la ética médica, que es cuando el médico tiene la obligación de hacer lo mejor para el paciente, y evitar hacerle daño. Sin embargo, estos dos principios no se cumplen cuando el médico está haciendo investigación y su prioridad es responder a la pregunta de investigación,

Cuando el objetivo del médico es responder a una pregunta de investigación, no siempre se hace lo que es mejor para el participante en la investigación. pues hay que seguir un protocolo y aleatorizar a los pacientes – con lo cual algunos podrían recibir tratamientos inferiores al estándar de atención, tampoco se puede individualizar el tratamiento, y a veces se solicitan pruebas clínicas – algunas de las cuales pueden ser riesgosas- que el participante no necesita. Además, no siempre se divulgan los resultados de la investigación. De ahí que se tengan que establecer parámetros éticos, porque de lo contrario el investigador podría comportarse de forma poco ética o incluso ilegal.

El conjunto de reglas éticas para los proyectos de investigación debe encontrar el equilibrio entre lo que hay que hacer para responder a una pregunta de investigación y priorizar el bienestar de los participantes – es decir, dentro de ciertos límites, al investigar se pueden hacer cosas que podrían no ser lo que más interesa a los participantes. No es un tema controversial, se trata de una práctica aceptada. Sin embargo, la sección 8 de la Declaración de Helsinki dice: "Si bien el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca puede prevalecer sobre los derechos e intereses de

los sujetos de investigación individuales". Cumplir con este precepto es incompatible con hacer investigación. Menikoff afirma que la versión corregida debería decir "Dado que el propósito principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo en muchos casos tendrá prioridad sobre los intereses individuales de los sujetos de investigación".

Hay otros párrafos de la Declaración (Sección 33) que reconocen que, en algunas circunstancias, los participantes en la investigación pueden recibir una atención que es "menos eficaz que la intervención mejor probada", modificando así la afirmación más general de priorizar siempre los intereses de los participantes en la investigación. De hecho, la propia declaración ha provocado debates que han ayudado a aclarar las circunstancias en las que las necesidades de la investigación pueden prevalecer sobre los intereses de los participantes. Pero aparte de la sección sobre placebos, y algunas otras disposiciones relacionadas con circunstancias limitadas (como la sección 28 sobre la investigación con participantes incapacitados para la toma de decisiones), las mismas palabras de la declaración no sugieren que el amplio mandato de la sección 8 no se debe interpretar textualmente.

Según Menikoff es importante corregir la sección 8 porque facilita que sea más probable que los investigadores transmitan el falso mensaje de que los intereses del paciente están por encima de los de la investigación, agravando el engaño terapéutico, lo que hace que el consentimiento informado sea aún más problemático.

Menikoff concluye diciendo que hora de ir más allá del mero reconocimiento ocasional de que se trata de una idiosincrasia aceptable de la declaración, y en su lugar trabajar para reemplazar esa declaración con su mensaje correcto, y 180 grados opuesto

### Fuente Original

1. Menikoff J. Protecting Participants Is Not the Top Priority in Clinical Research. JAMA. 2024;332(3):195–196. doi:10.1001/jama.2024.7677 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2820280>

## Diseños de estudios oncológicos poco éticos: por qué los ensayos clínicos no siempre son los mejores para los pacientes (Unethical Cancer Study Designs: Why Clinical Trials Aren't Always Best for Patients)

Manni Mohyuddin

Oncology News Central, 24 de junio de 2024

<https://www.oncologynewscentral.com/article/unethical-cancer-study-designs-why-clinical-trials-arent-always-best-for-patients>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

**Tags: desempeño de los ensayos clínicos, ventajas de participar en ensayos clínicos, equipoise, equiponderación, CASSIOPEIA**

Cuando ingresé a mi programa de hematología y oncología, escuché este mantra que se repite con frecuencia: "El mejor

tratamiento para un paciente con cáncer es un ensayo clínico". Todavía no había desarrollado mi sentido del escepticismo y las habilidades (rudimentarias) de evaluación crítica que aprendí durante el programa, así que me lo creí. Después de unos años difíciles, durante los que fui testigo de que algunas terapias oncológicas nuevas aportan beneficios marginales y son increíblemente tóxicas, y después de aprender un poco sobre cómo evaluar críticamente la literatura, mis opiniones evolucionaron. Ahora creo que un ensayo clínico no es necesariamente el mejor tratamiento para alguien con cáncer, y que cada ensayo clínico se debe analizar por sus propios méritos.

El ensayo clínico aleatorizado moderno no está necesariamente diseñado para responder a las preocupaciones más apremiantes o a las preguntas relacionadas con la equiponderación (*equipoise*). La mayoría de los ensayos están patrocinados por la industria y sirven principalmente para que se autorice la comercialización del medicamento en cuestión, o para fortalecer aún más su uso entre las diferentes opciones terapéuticas. Esto genera incentivos.

Al inicio de un ensayo clínico, la compañía ya ha invertido mucho dinero en un medicamento y, por lo general, está interesada en que se apruebe. El estudio a menudo termina siendo una formalidad que se debe cumplir para obtener la aprobación regulatoria, no necesariamente para responder preguntas sobre qué régimen de tratamiento es mejor usar en la práctica. Algunos ejemplos relacionados con el tratamiento del mieloma lo ilustran bien.

Tomemos, por ejemplo, el ensayo BOSTON, que fue un ensayo aleatorizado que comparó el selinexor/bortezomib/dexametasona con bortezomib/dexametasona. Comenzó a inscribir participantes en 2017, cuando ya se tenían suficientes datos que mostraban que tres medicamentos funcionan mejor que dos. Incluso se había demostrado que otro régimen de tratamiento con dos fármacos era superior al bortezomib/dexametasona. Sin embargo, se eligió un tratamiento de efectividad baja con dos fármacos para el grupo control. Este ejemplo no es una instancia única; Un estudio ha demostrado que este tipo de ensayos en los que el grupo control es claramente poco ético se utilizan mucho, en particular en el caso del mieloma y en la oncología en general. Quizás lo más trágico es que los mismos investigadores que realizan estos ensayos a menudo ya han demostrado que el mismo brazo control es inferior en un ensayo previo.

Otro ejemplo trágico es el ensayo CASSIOPEIA. Ya en 2012 se sabía que el uso de lenalidomida después del trasplante mejoraba la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, CASSIOPEIA evaluó el papel de daratumumab como terapia de mantenimiento después del trasplante, utilizando como criterio primario de valoración de supervivencia libre de progresión y la observación en el grupo de control. Este ensayo asignó aleatoriamente a los pacientes a observación a partir de 2016, cuatro años después de que se supiera que la lenalidomida mejoraba la supervivencia libre de progresión, y continuó haciéndolo hasta junio de 2018.

Hemos creado una burocracia elaborada, con comités de ética en investigación y supervisión regulatoria. Y, sin embargo, estos ensayos siguen inscribiendo a pacientes y nuestros pacientes siguen sufriendo. ¡Qué farsa!

Si crees que se trata de un fenómeno del pasado, se está realizando un ensayo clínico similar. El estudio, patrocinado por la compañía que fabrica daratumumab, está inscribiendo a pacientes recién diagnosticados con mieloma en un ensayo y no está administrando daratumumab (o terapia cuádruple) al brazo control. Esto, a pesar de que la evidencia que ha publicado la misma compañía demuestra que el suministro temprano de daratumumab provee dos años adicionales de supervivencia.

Semejante ensayo revela una hipocresía inherente. O bien la compañía cree que su propio análisis previo es incorrecto y que el daratumumab no mejora la supervivencia, o bien está condenando intencionalmente a los pacientes a menos años de supervivencia al impedir que los pacientes en el grupo de control reciban su medicamento.

Un último giro trágico de la historia: la correspondencia reciente por correo electrónico del patrocinador/equipo del estudio enfatiza que necesitamos reclutar a más afroamericanos en este ensayo. Esto habla de lo mal que está el sistema. Nos importa más inscribir a una proporción adecuada de afroamericanos en un ensayo fallido y poco ético que arreglar el ensayo en sí.

Aunque sigo agradecida por todo el progreso que hemos logrado en la atención del cáncer, ahora creo firmemente que, en muchas situaciones, un ensayo clínico no es la mejor opción para mis pacientes. Odio terminar con una nota tan desmoralizadora. Sin embargo, el primer paso hacia el largo camino de rectificar este problema es reconocerlo, lo que espero sinceramente que este artículo ayude a lograr.

## La FDA llama la atención a Mount Sinai por las biopsias de cerebro

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: biopsias de cerebro no autorizadas, daños a participantes en ensayos clínicos, consentimiento informado, Live Brain Project, estudios en Parkinson, implantes cerebrales**

A continuación, resumimos una investigación que ha realizado y publicado Statnews [1]. La investigación empieza relatando la experiencia de Peter Bauman, había sido diagnosticado con Parkinson 9 años antes, a los 49 años, y estaba bastante incapacitado, tenía dificultades para caminar y le temblaban las manos. Estaba desesperado, había considerado suicidarse y en

Mount Sinai le ofrecieron tratamiento a base de estimulación cerebral profunda (ECP, *Deep Brain Stimulation* o DBS) para aliviar los temblores del Parkinson (ECP consiste en implantar un electrodo en el cerebro conectado a una batería externa. El sistema emite impulsos eléctricos que deben aliviar los temblores de Parkinson).

En marzo de 2020, lo invitaron a participar en un estudio de investigación, conocido como Proyecto Cerebro Vivo (*Live Brain Project* o LBP) que solo estaba abierto a pacientes que ya

se habían comprometido a someterse a una ECP en Mount Sinai. Si aceptaba, se tendría que someter a dos procedimientos durante los cuales un neurocirujano tomaría un trozo de tejido de hasta 1 centímetro cúbico de los lados izquierdo y derecho del cerebro, para usarlo en la investigación. En los documentos del estudio, los médicos dijeron que las biopsias resultan en "la misma cantidad de pérdida de tejido" y "tienen el mismo nivel de riesgo" para los pacientes que la ECP estándar, porque eliminan tejido que de otro modo sería cauterizado.

LBP es el estudio molecular más grande jamás hecho utilizando cerebro humano vivo, según una solicitud de beca a los Institutos Nacionales de Salud.

Aunque Peter era libre de rechazar el estudio de investigación y las biopsias, y aun así recibir una ECP, dijo que no lo pensó dos veces. "Firmé que dejaría que se llevaran un pedacito de mi cerebro... Simplemente estaba dispuesto a firmar cualquier cosa para acelerar el proceso, así que lo hice". Las biopsias cerebrales parecían intrascendentes. "No recuerdo que mencionaran nada que pudiera generar un problema o un daño".

Lo que Peter no sabía es que un año antes, las biopsias cerebrales de Mount Sinai hicieron saltar las alarmas en la FDA cuando un fabricante de dispositivos escribió a la agencia en abril de 2019 solicitando permiso para modificar un electrodo que Mount Sinai estaba utilizando en su LBP, para registrar brevemente cierta actividad cerebral. A finales de 2013, la FDA había aprobado condicionalmente las biopsias como parte de un estudio de factibilidad temprano, y limitó la muestra a seis pacientes que estaban recibiendo ECP para la depresión resistente al tratamiento.

La investigación de la FDA reveló que los médicos de Mount Sinai habían utilizado una "justificación falsa" para obtener el consentimiento de los pacientes para que les hicieran las biopsias.

La investigación encontró que "ningún neurocirujano" consultado por la FDA, en 2013 o en 2019, estuvo de acuerdo con la afirmación de que la ECP estándar, sin una biopsia, resultara en hasta 1 centímetro cúbico de pérdida de tejido. El informe de la investigación afirmó que los médicos estaban utilizando la ECP para tomar biopsias cerebrales de "sujetos vulnerables que están desesperados" y que "pueden no entender las consecuencias de perder 2 centímetros cúbicos de tejido cerebral". La revisión concluyó: "Los investigadores-médicos están abusando o explotando la confianza de sus pacientes" y engañándolos para obtener su consentimiento.

La FDA concluyó que la aprobación inicial del estudio en 2013 fue un "fracaso desafortunado" y señaló en mayúsculas y negritas que si la agencia no estaba de acuerdo con la premisa del estudio, "LA EXTRACCIÓN DE TEJIDO DEBE DETENERSE por completo".

No se sabe si la FDA comunicó sus preocupaciones a Mount Sinai, pero las biopsias no se han detenido. LBP ha recolectado más de 600 muestras de cerebro y ahora están haciendo biopsias en un segundo centro médico.

Una investigación de dos años realizada por STAT determinó que los investigadores principales de Mount Sinai dijeron repetidamente a los pacientes y a los reguladores que las biopsias no ocasionaron una mayor pérdida de tejido que los procedimientos estándar de ECP, algo que ocho neurocirujanos, cuatro consultados por la FDA y cuatro entrevistados por STAT, sostienen que es falso o, en el mejor de los casos, ambiguo.

"Decir que un procedimiento ECP implica el sacrificio rutinario de incluso un pequeño bloque de tejido cortical es completamente falso. ... Es una locura decir eso", dijo Kim Burchiel, jefe de la división de neurocirugía funcional de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón, que aplica tratamientos ECP.

La investigación de STAT también encontró que la FDA, al no involucrar a otros reguladores de salud para tratar de detener el estudio, no auditar las operaciones del Comité de Ética en Investigación (CEI) de Mount Sinai, o simplemente al informar al Monte Sinai de sus preocupaciones, ignoró las dudas de tres neurocirujanos que había consultado en 2013 cuando aprobó el estudio en seis pacientes, de un cuarto neurocirujano y un patólogo que consultó en 2019, y de sus propios revisores.

Mount Sinai defendió con vehemencia su gestión del estudio y negó que estuviera o hubiera estado sujeto a la normativa de la FDA, afirmando que "la competencia de la agencia abarca los medicamentos experimentales, los dispositivos y los productos biológicos, lo que incluye las modificaciones materiales de los productos aprobados por la FDA, pero no incluye ningún otro tipo de estudio". Además, Mount Sinai dijo en su respuesta escrita que, además de su CEI, el estudio está siendo supervisado por una junta de monitoreo de seguridad de datos (DSMB) que incluye a médicos de Mount Sinai e instituciones externas y se ha reunido a intervalos regulares para monitorear el estudio.

"Mount Sinai nunca ha recibido una revisión por escrito/preocupaciones de la FDA sobre LBP, por lo que no podemos comentar sobre algo que nunca hemos visto", y agregó que la FDA "nunca ha realizado ningún tipo de investigación" que le permita llegar a conclusiones sobre el estudio o sobre la vulnerabilidad de sus participantes. "Tales declaraciones son categóricamente infundadas", dice la respuesta.

Mount Sinai también afirmó que, aunque el protocolo del estudio indica que los pacientes pueden perder hasta 1 centímetro cúbico de tejido en cada lado del cerebro, el volumen promedio de las biopsias obtenidas para el LBP es de 0,04 centímetros cúbicos de cada lado del cerebro. Sin embargo, en una teleconferencia de 2019 con la FDA, los médicos de Mount Sinai se refirieron al tamaño del tejido que normalmente se destruye en la ECP estándar como 1 centímetro cúbico y "un grano de arroz", que sería más pequeño.

Aunque la cantidad de tejido puede parecer diminuta "el cerebro es uno de los únicos órganos en los que simplemente no se puede eliminar tejido no enfermo sin una necesidad diagnóstica o terapéutica apremiante", dijo un médico que ayudó a la FDA a revisar el estudio en 2019, "Es horrible lo que están haciendo". Cuando se preguntó a Burchiel su opinión sobre las biopsias de 0,04 centímetros cúbicos, dijo "El hecho es que están tomando tejido cerebral que de otro modo no sería sacrificado. Tomar una

biopsia cerebral de cualquier grado no es parte del procedimiento. Simplemente apoya su investigación, pero eso es algo que el paciente debe entender específicamente, que no es de su interés".

La investigación de STAT no encontró evidencia de que los pacientes hubieran sido dañados por las biopsias.

Mount Sinai le dijo a STAT que "no todos los neurocirujanos realizan la ECP exactamente igual", pero que el neurocirujano que codirige el LBP ha perfeccionado su método para la ECP e incluye la cauterización de "una pequeña cantidad de tejido cerebral superficial", ya que ayuda a colocar mejor el electrodo y "garantizar los mejores resultados para sus pacientes".

La investigación de STAT se basa en más de 3,500 páginas de documentos de la FDA, los NIH y el HHS, docenas de páginas de documentos internos de Mount Sinai y entrevistas con más de 60 fuentes, incluyendo neurocirujanos independientes, expertos en ética médica y regulatoria, pacientes y exempleados y empleados de Mount Sinai.

### "Un procedimiento seguro y escalable"

El objetivo de LBP es "hacer nuevos descubrimientos sobre las enfermedades que afligen al cerebro humano", como la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo, el síndrome de Tourette y el Parkinson, según el formulario de consentimiento del estudio. Las biopsias cerebrales son la pieza central del proyecto.

Los investigadores de Mount Sinai dicen que las biopsias han resuelto un problema que ha atormentado a la investigación del cerebro durante años: cómo recolectar tejido cerebral vivo (hasta ahora siempre se había usado el cerebro de cadáveres).

En la solicitud de beca a los NIH de 2020, los investigadores escribieron que "la principal innovación de LBP es un procedimiento seguro y escalable para tomar muestras de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) en personas vivas". En una presentación de diapositivas a los NIH, los investigadores principales describieron el procedimiento de biopsia como "aprobado por la FDA y el CEI".

Pero la FDA no aprueba los procedimientos. Más bien, la agencia otorgó a los investigadores de Mount Sinai una aprobación condicional en 2013 para biopsiar a seis pacientes con depresión intratable, como parte de un estudio de factibilidad y bajo lo que se conoce como una exención de dispositivo de investigación.

La revisión de la FDA de 2019 concluyó que la agencia, al aprobar el estudio complementario en 2013 no había protegido adecuadamente a los pacientes. "Es un fracaso desafortunado que al recibir este estudio 'pionero' o 'hito', el primero de su tipo, la FDA no se haya asegurado de que se aplicara un alto estándar ético... para garantizar que estos sujetos vulnerables, sus derechos y sus valiosas muestras de tejido cerebral no regenerables estuvieran mejor protegidos", afirma la revisión.

Cuatro de los siete pacientes que STAT logró entrevistar dijeron que en el momento de dar su consentimiento estaban tan desesperados por recibir un tratamiento efectivo que habrían accedido a casi cualquier cosa.

Dos de los pacientes afirmaron que el tejido cerebral se les extirparía como parte del procedimiento rutinario de ECP, independientemente de si aceptaban participar en el estudio.

David Mathias, de 62 años, dijo que accedió a las biopsias cerebrales porque el investigador le explicó que: "Iban a llevarse [el tejido] de todos modos... ¿Lo vas a tirar a la basura o quieres usarlo con fines de investigación? Sí. Úsalo con fines de investigación". Y añadió: "Si pueden aprender algo de la biopsia y ayudar a otra persona en el futuro, ¿cómo me duele a mí? ... No están tomando más [tejido] del que deberían".

Pero tres de los cuatro neurocirujanos que revisaron los documentos de LBP cuestionaron la afirmación de Mount Sinai de que la extirpación de tejido cerebral forma parte de la ECP.

Un profesor de neurocirugía en Stanford Medicine, fue el único experto contactado por STAT que fue menos claro. "Esforzarse por minimizar el daño tisular probablemente ayude a disminuir los efectos adversos de ECP. El argumento [de los médicos de Mount Sinai] es que es la misma cantidad de tejido. Es difícil cuantificar eso", dijo, y agregó: "Es un área muy gris. No sé si hay una respuesta correcta".

Más allá de la cuestión de la seguridad del proceso, algunos investigadores también han cuestionado las afirmaciones de los investigadores de Mount Sinai sobre el valor del uso a gran escala de tejido vivo, en lugar de postmortem, para estudiar las enfermedades cerebrales.

### Cronograma de lo sucedido

El LBP comenzó en agosto de 2013, cuando un IRB de Mount Sinai aprobó por primera vez "*Multiscale Investigation of the Living Human Brain*" (Investigación Multiescala del Cerebro Humano Vivo). La aprobación del estudio señaló que la investigación "implica un riesgo MAYOR al mínimo".

Aproximadamente siete semanas después, los investigadores de Mount Sinai presentaron un estudio con un nombre idéntico a la FDA, como complemento de un estudio ya aprobado por la FDA que exploraba el uso de ECP para aliviar la depresión resistente al tratamiento. Los investigadores propusieron obtener tejido cortical de esos pacientes, y explicaron que siete pacientes con ECP en Mount Sinai ya se habían sometido a biopsias, sin "eventos adversos graves posteriores".

El protocolo del estudio, que había sido aprobado por el CEI, establecía "que la cantidad de tejido perdido durante la biopsia no superaría la cantidad de tejido cerebral perdido durante una cirugía de ECP de rutina".

Pero los tres neurocirujanos que consultó la FDA en 2013 no estuvieron de acuerdo con que la pérdida de tejido formara parte de un ECP de rutina. "No veo por qué hay que extirpar tejido cortical para la ECP", escribió un neurocirujano. "No estoy al tanto de que la colocación de derivaciones de ECP requiera la extirpación de tejido cortical", escribió otro. "No creo que la extirpación y el descarte del tejido cortical sean parte de la colocación de ECP".

A principios de noviembre de 2013, la FDA rechazó la propuesta de biopsia suplementaria por varias razones, entre ellas por si las

biopsias representaban un mayor riesgo para los pacientes y si la extracción de hasta 1 centímetro cúbico de tejido cerebral era estándar para la ECP.

Los médicos de Mount Sinai respondieron por carta el 26 de noviembre, explicando que la cantidad de tejido cerebral perdido por la biopsia era "idéntica" a la cantidad que se extrae en la ECP estándar cuando se inserta un electrodo, porque se cauterizaría aproximadamente la misma cantidad de tejido. También apuntaron a un estudio similar realizado en 2013 en la Universidad de Western Ontario, que tomó biopsias cerebrales de 19 pacientes de Parkinson durante procedimientos de ECP y "no surgieron problemas de seguridad" para los pacientes inscritos en el estudio.

Posteriormente, la revisión de la FDA de 2019 señalaría que el volumen de tejido en el estudio del oeste de Ontario fue de aproximadamente 0,5 centímetros cúbicos por biopsia, la mitad del tamaño máximo permitido en el LBP.

Mientras los médicos de Mount Sinai esperaban la aprobación de la FDA para hacer biopsias a los pacientes con depresión resistente al tratamiento, se estaban haciendo biopsias a pacientes con Parkinson y otras dolencias. Luego, el 17 de diciembre de 2013, el CEI de la facultad de medicina aprobó una modificación del estudio: aumentó el número de pacientes con Parkinson elegibles para someterse a biopsias, de 12 pacientes a 50; y permitió tomar no solo una, sino dos biopsias corticales de cada paciente.

Nueve días después, el 26 de diciembre de 2013, la FDA dio marcha atrás y aprobó el estudio complementario, pero con varias condiciones. Limitó el estudio a una institución y a seis sujetos. Y la FDA pidió que una frase que afirmaba que la extirpación de tejido cerebral "no afecta la función del individuo de ninguna manera medible", se eliminara del formulario de consentimiento o se apoyara con evidencia.

En febrero de 2014, Ann Costello, funcionaria de la FDA y revisora principal el estudio de Mount Sinai, recomendó editar el formulario de consentimiento, específicamente la frase que decía que todos los procedimientos ECP resultaban en la pérdida de la misma cantidad de tejido cerebral, y propuso otro texto. Al día siguiente, el CEI de Mount Sinai aprobó el lenguaje modificado para su estudio en curso, señalando: "el equipo del estudio alteró una línea en el formulario de consentimiento, que aclarará que la cantidad de tejido que se pierde en este estudio se basa en estimaciones obtenidas de Mount Sinai y no en informes de otras instituciones".

En junio de 2014, el CEI de Mount Sinai aprobó una nueva ampliación de LBP, permitiendo que los médicos inscribieran a cualquier paciente de Mount Sinai que recibiera ECP para cualquier indicación, y aumentó el número de participantes permitidos a 200.

En julio de 2015, el CEI volvió a aprobar el LBP.

### **"Vulnerable es la palabra clave"**

Muchos de los pacientes que llegan a Mount Sinai para someterse a ECP están desesperados. Sufren de Parkinson, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette y depresión

mayor. Algunos han agotado todas las demás vías de tratamiento y para ellos la cirugía es su última esperanza.

El LBP recluta sujetos de investigación de este grupo de pacientes enfermos. La mayoría de los pacientes que reciben ECP están "realmente desesperados", dijo el neurocirujano Kim Burchiel de Oregon. "Harían cualquier cosa. Vulnerable es la palabra clave aquí".

Dadas esas vulnerabilidades, es importante resaltar los riesgos potenciales durante el proceso de consentimiento, en lugar de ocultarlos. Sin embargo, tres bioeticistas entrevistados por STAT, que revisaron los documentos del estudio, cuestionaron si los pacientes tenían una imagen lo suficientemente clara de los riesgos y la naturaleza anómala del procedimiento de biopsia para consentir con conocimiento de causa, o incluso si eran capaces de dar su consentimiento, dado su nivel de deterioro.

"La investigación de riesgo significativo se puede justificar cuando se espera que ofrezca un beneficio directo para los sujetos", dijo Ruth Macklin, expresidenta de la Asociación Internacional de Bioética, quien estuvo en el CEI de la Facultad de Medicina Albert Einstein durante 35 años. "La naturaleza exploratoria" del LBP, "el hecho de que muchos de estos sujetos de investigación tengan algún deterioro cognitivo, el que no haya ningún beneficio directo para los participantes... todo esto ofrece un panorama sombrío".

La FDA concluyó que el estudio de biopsia suplementaria conllevaba un "riesgo significativo", y el CEI de Mount Sinai designó el estudio del LBP como "mayor que el riesgo mínimo". Sin embargo, una versión del formulario de consentimiento aprobada en octubre de 2018 no menciona ninguna de las dos frases.

Es más, más abajo, el formulario de consentimiento decía: "En comparación con los procedimientos normales de implantación de ECP, la obtención de las biopsias cerebrales conlleva un aumento mínimo del riesgo" de eventos adversos, como sangrado en el cerebro, convulsiones e infección.

"El tono de las frases que se refieren a tomar un pedazo del cerebro de alguien es mucho más seguro de lo que debería ser", dijo Stephen Rosenfeld, expresidente del Comité Asesor sobre Protecciones de Investigación Humana del HHS. "Estas son personas que tienen todo el derecho de entender completamente lo que se les va a hacer".

El presidente del departamento de neurocirugía de Rutgers dijo que los médicos de Mount Sinai "minimizan el riesgo entre lo que es estándar y lo que van a hacer... Creo que sería más justo decir 'riesgo adicional desconocido', pero afirmar de manera taxativa que es mínimo probablemente no sea correcto".

Varios pacientes dijeron a STAT que una vez optaron por la cirugía de ECP, el proceso de consentimiento para el estudio adicional fue poco claro. "Me dieron un paquete completo, pero no lo leí todo... Una vez que decidí que lo iba a hacer, eso fue todo. 'Está bien, no tengo nada que perder'".

Joe Schweiger, de 70 años, que tiene temblor esencial, recordó que el investigador principal le dijo: "Pierdes más células

cerebrales en una noche sin beber. Eso es lo que voy a tomar de ti". Schweiger añadió: "Estaba un poco nervioso por eso, pero dije, ¿qué demonios?"

Sin embargo, el hecho de que los investigadores que realizan un procedimiento también sean los que obtengan el consentimiento puede enturbiar las aguas, ya que los pacientes "no saben dónde termina el tratamiento y dónde comienza la investigación", dijo un bioeticista, y añadió "[en algunos lugares] no dejan que el médico tratante participe en la toma del consentimiento para participar en el estudio".

### "Mala fe arrogante"

En abril de 2019, el LBP volvió al radar de la FDA.

Un representante del fabricante del dispositivo, Blackrock Microsystems, escribió a la agencia en nombre de los investigadores principales y el CEI de Mount Sinai, preguntando si podía modificar un electrodo para usar en el estudio de investigación de ECP, y que fuera designado como "riesgo no significativo". Para entonces, más de 250 pacientes en Mount Sinai se habían sometido a las biopsias. (Blackrock Microsystems ahora se conoce como Blackrock Neurotech).

La solicitud desencadenó una pelea dentro de la División de Dispositivos Neuroquirúrgicos, Neurointervencionistas y Neurodiagnósticos de la FDA, que forma parte del Centro de Dispositivos y Salud Radiológica. Cuando los revisores analizaron los documentos de aprobación de 2013, se dieron cuenta de que si bien el estudio de investigación se había ampliado significativamente durante seis años, Mount Sinai no había presentado a la agencia ningún informe anual, ni el informe de cierre del estudio complementario inicial. Los revisores, cuanto más profundizaban, más preocupados estaban. Hicieron lo posible por reconstruir la historia regulatoria y determinar el alcance de la jurisdicción de la agencia.

En agosto de 2019, un extenso memorándum preparado por un revisor de la FDA ofreció una imagen cruda del fracaso de la agencia y lo que el documento final caracterizó como prácticas de investigación dudosas. El memorándum concluyó que la FDA no revisó adecuadamente el estudio en 2013, ya que tres neurocirujanos consultados por la FDA no pudieron encontrar justificación para la afirmación de que la extracción de hasta 1 centímetro cúbico de tejido cerebral es un procedimiento estándar de la ECP.

El memorándum también cuestionaba cómo se medía la cantidad de tejido cerebral que se extraía: "no hay supervisión de la biopsia que se toma", afirmaba.

Los investigadores principales del LBP anotaron en un informe de avance de la beca que entregaron a los NIH que las muestras de tejido cerebral tomadas para un estudio piloto "eran de mayor volumen que la biopsia cortical promedio de LBP".

Para la revisión de 2019, la FDA consultó con dos neurocirujanos, incluido uno que había contribuido a la revisión de 2013, y a un patólogo. Sus evaluaciones fueron fulminantes. Un neurocirujano determinó: "La extirpación de partes del cerebro no es un componente estándar en la colocación de un

electrodo cerebral", y agregó que "introduce graves riesgos para los sujetos humanos".

También señaló: "Desde un punto de vista ético, 'hacer cosas' que no ofrecen beneficios directos al sujeto genera alertas tanto legales como médico-legales. Se sabe que las lesiones en cualquier tejido causan daño. Es bien sabido que el daño local o no focal en el tejido cerebral" podría tener consecuencias "impredicibles".

Debido al riesgo para los pacientes sin potencial de beneficio clínico "no puede ser aprobado éticamente por los individuos, el CEI o los organismos reguladores a menos que los sujetos declaren claramente que están contentos de que se les extirpe una parte del cerebro. Asumir que existe un riesgo mínimo se puede interpretar como un desprecio arrogante de mala fe por un sujeto humano".

Otro patólogo, que trabaja en la oficina de revisión de la FDA, determinó que la biopsia cerebral que se estaba realizando era "una opción invasiva y, por lo tanto, solo se debe considerar cuando un beneficio significativo supera el riesgo de inducir daño".

La revisión de agosto de 2019 recomendó que la "FDA comunique que la biopsia cortical no es aceptable y no está adecuadamente justificada, ni forma parte del procedimiento de implantación".

También recomendó que la FDA coordinara con la Oficina para la Protección de la Investigación Humana del HHS para comunicar a los médicos de Mount Sinai "que es probable que el estudio no cumpla con la Regla Común", que establece las protecciones para los sujetos humanos que los CEI y la investigación financiada por el gobierno deben cumplir.

Los documentos reflejan que un revisor de la FDA se comunicó con un funcionario de la Oficina para la Protección de la Investigación Humana del HHS para pedir ayuda y aclarar si la FDA tenía jurisdicción sobre el tema, porque el tejido cerebral biopsiado no se estaba utilizando para diagnosticar o tratar pacientes o para estudiar un dispositivo, el revisor escribió al funcionario del HHS: "... cuanto más he pensado en este estudio, más me parece que la FDA no regula este tipo de investigación y necesitamos ayuda". Pero STAT no encontró evidencia de ningún seguimiento por parte de HHS.

En octubre de 2019, los funcionarios de la FDA celebraron una teleconferencia con los médicos de Mount Sinai, quienes explicaron que estaban realizando investigaciones extensas y variadas sobre el tejido biopsiado.

Según los correos electrónicos internos de la FDA, una docena de funcionarios de la FDA se consultaron entre sí después de la teleconferencia. Parecía haber un impulso para tomar medidas inmediatas. "Esta es la población de pacientes MÁS VULNERABLE", escribió un crítico por correo electrónico a sus colegas. —¿Están en condiciones de consentir? También preguntó: "¿Tenemos alguna preocupación con respecto al desempeño del CEI?"

El revisor de la FDA señaló, en letra roja, que el problema debe resolverse "de inmediato y con urgencia". Y continuó: "Un mayor retraso en la decisión afectará negativamente a los pacientes más vulnerables a diario, ya que los investigadores están realizando esta biopsia. Todo este incidente debe presentarse a la alta dirección para su resolución, de una forma u otra, sin demora y resuelto".

En un resumen de los hallazgos de la agencia, el 21 de octubre de 2020 un funcionario de la agencia escribió: "La biopsia cerebral es el principal problema de seguridad. La biopsia junto con la estimulación cerebral profunda es un uso no indicado en la etiqueta del dispositivo".

La agencia no notificó a Mount Sinai sobre su alarma y no envió investigadores para revisar el estudio. En cambio, al día siguiente, el 22 de octubre, envió una carta a Blackrock Microsystems, afirmando que había determinado que su investigación clínica "presenta un riesgo significativo" y le exigía que presentara una solicitud de exención de dispositivo de investigación para modificar el electrodo y obtener la aprobación de la FDA y el CEI antes de iniciar el estudio.

### "Aprobado por la FDA"

En septiembre de 2020, un mes antes de que la FDA informara a Blackrock de que el estudio de biopsia con un electrodo modificado conllevaría un "riesgo significativo", el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento concedió al mismo equipo de investigadores de Mount Sinai una beca de aproximadamente US\$3 millones para ampliar el estudio de biopsia a un segundo centro, el Centro Médico Rush de Chicago, para realizar biopsias

en aproximadamente otros 50 pacientes y replicar los resultados de forma independiente.

En los documentos de la beca de los NIH, los investigadores de Mount Sinai caracterizaron la aprobación de la FDA en 2013 como una ayuda para establecer la seguridad de las biopsias: "... Nuestro primer paso fue encontrar una forma de tomar muestras del cerebro de un gran número de personas vivas en condiciones experimentales controladas".

Un revisor de los NIH, resumiendo las fortalezas de la propuesta describió las biopsias como "un procedimiento seguro y que se puede realizar a mayor escala". El revisor continuó: "En base a una modificación aprobada por la FDA/CEI de este procedimiento quirúrgico, el equipo [de investigación] puede obtener una biopsia de tejido [de la corteza prefrontal dorsolateral] que de otro modo habría sido destruido, con el mismo nivel de riesgo para los pacientes que el procedimiento original".

Para mayo de 2022, el centro de Rush, a pesar de los retrasos "debido a los desafíos para establecer la documentación reglamentaria y los protocolos operativos estándar en Rush", había inscrito a cinco pacientes y recogido 10 biopsias cerebrales, según los documentos de la beca. Los investigadores informaron que planeaban inscribir de 40 a 50 individuos en cada sitio durante los próximos 12 meses.

### Fuente Original

1. Katherine Eban. Brain biopsies on 'vulnerable' patients at Mount Sinai set off alarm bells at FDA, documents show. Statnews, May 1, 2024 <https://www.statnews.com/2024/05/01/brain-biopsies-mount-sinai-fda-review/>

## Comités de Ética en Investigación

### Los CEI no evalúan el mérito científico de las propuestas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: desempeño de los CEI, validez científica de los ensayos clínicos, capacidad de los CEI para evaluar metodología de los ensayos clínicos, transparencia de los CEI**

Un artículo publicado en Statnews [1] afirma que los Comités de Ética en Investigación (CEI) de EE UU, donde se conocen como *Institutional Review Boards* o IRB), no protegen los intereses de los participantes en los ensayos clínicos porque no evalúan el mérito científico de los protocolos que revisan.

Los autores del artículo revisaron la literatura publicada sobre estudios de desempeño de los CEI, y estudiaron y encuestaron sobre su funcionamiento.

Un estudio de entrevistas cualitativas de 2023 con presidentes y miembros experimentados del IRB descubrió que los miembros de los CEI a menudo consideran que evaluar el mérito científico del estudio está fuera de su alcance [2]. Cuando los autores del artículo publicado en Statnews [1] hablaron con los presidentes y miembros del CEI a lo largo de esta investigación, se nos dijo una y otra vez que el mérito científico del estudio que están evaluando está fuera de su alcance y que las herramientas o

técnicas para ayudar a los CEI a realizar evaluaciones científicas rigurosas no eran de interés. Uno de los autores observó las deliberaciones de un CEI y escuchó declaraciones como: "Puedo decir que esto es ciencia basura, pero si los investigadores quieren ahorcarse, no es mi responsabilidad detenerlos".

Tras revisar las guías y los estándares de funcionamiento de una cohorte de CEI de EE UU, encontraron poca evidencia que sugiriera que estos comités evaluaran el rigor científico de los estudios propuestos.

Por lo tanto, a pesar de las regulaciones, que dejan claro que se requiere una evaluación del mérito científico [3] y que los CEI tienen el deber de proteger a los participantes de ensayos de baja calidad, la evidencia muestra que los CEI no cumplen con esa obligación. No se debe reclutar a personas para participar en ensayos cuyos métodos científicos empleados no pueden responder a la hipótesis sugerida. Es una traición a la confianza que los voluntarios del ensayo depositan en la empresa de investigación.

En 2023, la Oficina de Responsabilidad del Gobierno (GAO) de EE. UU. publicó los resultados de una investigación sobre la supervisión de los CEI [4]. Encontró que los CEI han estado operando esencialmente sin supervisión externa. Ni los reguladores gubernamentales que supervisan los CEI ni las instituciones donde están ubicados los CEI verifican si están protegiendo la salud y los intereses de los voluntarios.

La GAO también observó una falta de estándares claros sobre cómo se deben evaluar los CEI para ver si realmente están cumpliendo con su mandato de proteger los intereses de los participantes y salvaguardar la integridad de la empresa de investigación.

Vale la pena destacar que este informe no incluyó recomendaciones para que los CEI evaluaran el mérito científico, que es un requisito necesario para cualquier evaluación creíble de los riesgos y beneficios de un ensayo clínico.

El artículo acaba haciendo dos recomendaciones:

- (1) Ser transparentes. En la actualidad, los CEI operan a puerta cerrada. Según los autores, los CEI deben hacer públicas sus deliberaciones, con el anonimato necesario para proteger la privacidad y los intereses de propiedad intelectual de los investigadores. Esta no es una idea nueva [5].
- (2) Desarrollar una guía sólida. Los CEI deben desarrollar, o adoptar, materiales de orientación integrales para evaluar el mérito científico de un ensayo. Deben hacer públicas estas

directrices. Deben documentar sistemáticamente que los ensayos que revisan cumplen con esta norma.

Según los autores, estos cambios son el mínimo para restaurar la confianza, de la que los CEI han abusado hasta ahora. Hasta que se realicen, los posibles participantes en el ensayo no deben asumir que la "aprobación ética" de un CEI garantiza que un ensayo tenga mérito científico. Por el contrario, deben ser muy cautelosos con las invitaciones para inscribirse en ensayos clínicos, y no deben inscribirse en uno sin llevar a cabo su propia investigación.

#### Fuente Original

1. Spencer Phillips Hey, Michael S. Wilkes. IRBs fail to assess trials' scientific merit, putting participants at risk. Statnews, July 18, 2024 <https://www.statnews.com/2024/07/18/institutional-review-boards-must-assess-trials-scientific-merit/>

#### Referencias

2. Morrell W, Gelinas L, Zarin D, & Bierer B E. Ensuring the Scientific Value and Feasibility of Clinical Trials: A Qualitative Interview Study. *AJOB Empirical Bioethics*, 2023;14(2), 99–110. <https://doi.org/10.1080/23294515.2022.2160510>
3. Binik, A., Hey, S.P. (2019), A Framework for Assessing Scientific Merit in Ethical Review of Clinical Research. *Ethics & Human Research*, 41: 2-13. <https://doi.org/10.1002/eahr.500007>
4. United States Government Accountability Office. Highlights of GAO-23-104721, a report to congressional requesters. INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness, January 2023
5. Lynch, H. F. (2018). Opening Closed Doors: Promoting IRB Transparency. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 46(1), 145-158. <https://doi.org/10.1177/1073110518766028>

#### EE UU. Revisión por un solo CEI y tener en cuenta el contexto local: una revisión amplia

(*Single IRB Review and Local Context Considerations: A Scoping Review*)

Morain SR, MK Singleton, K Tsiandoulas, J. Bollinger, J. Sugarman  
*Ethics & Human Research* 2024;46 (4): 17-26. DOI: 10.1002/eahr.500215

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500215?campaign=woletoc>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags: riesgos de la evaluación por CEI único, acelerar los ensayos clínicos, evaluación de las condiciones en las que se realizan los ensayos clínicos, evaluación centralizada de ensayos clínicos**

#### Resumen

Una de las principales preocupaciones relacionadas con la revisión de los estudios multicéntricos por un CEI único, como ahora exigen las políticas federales de EE UU, es si los comités de ética en investigación (CEI) tienen en cuenta el contexto local al hacer su revisión y cómo lo hacen. Se han propuesto varios aspectos para tener en cuenta al evaluar el contexto local, pero los encargados de la supervisión ética de la investigación en seres humanos no están de acuerdo en los objetivos y el contenido de la evaluación del contexto local, ni en los tipos de investigaciones para los que la revisión por un solo CEI podría ser inapropiada.

Hicimos revisión exploratoria de los estudios publicados, los comentarios públicos y las guías federales, identificamos cinco

objetivos implícitos en la revisión del contexto local: proteger los derechos y el bienestar de los participantes locales; garantizar el cumplimiento de las leyes y políticas aplicables; evaluar la viabilidad; promover la calidad de la investigación y la justicia en los procedimientos.

Si bien se propusieron una variedad de contenidos relevantes, en gran medida se agrupaban en cuatro dominios: características a nivel de población/participante; características del investigador y del equipo de investigación; características de la institución; y las leyes estatales y locales. Las características que se propusieron para la exclusión de los requisitos de un CEI único reflejaban preocupaciones basadas tanto en la protección como en la eficiencia. Estos hallazgos pueden ser útiles para guiar los esfuerzos que se están haciendo para evaluar las implicaciones de las políticas que exigen la revisión por un CEI único, y determinar cuándo podría ser apropiado hacer excepciones a esas políticas.

**Panorama internacional de la revisión ética de la investigación biomédica***(International scope of biomedical research ethics review)*

Mark A. Rothstein et al.

*Science* 2024; 385,145-147(2024).DOI:10.1126/science.adp6277<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.adp6277>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)**Resumen**

En el contexto de la investigación biomédica con seres humanos, la revisión que hacen los comités de ética en investigación (CEI) de las propuestas de investigación en prácticamente todos los países se ha centrado tradicionalmente en el consentimiento informado y otras protecciones de las personas que participan en la investigación. Sin embargo, la investigación biomédica moderna tiene implicaciones sociales importantes y a la vez la investigación científica se ha globalizado, por lo que es importante comprender si la revisión de la ética de la investigación en cada país aborda tanto los problemas individuales como los sociales.

El conocimiento de las prácticas a nivel internacional puede promover su comprensión y sugerir posibles innovaciones para países específicos. A continuación, exploramos tres cuestiones relacionadas: (i) si la revisión ética de la investigación biomédica considera las implicaciones sociales y a largo plazo de la investigación, (ii) si los organismos encargados de realizar revisiones de ética en la investigación son apropiados para considerar estas cuestiones, y (iii) la viabilidad y el probable apoyo a incorporar investigadores multidisciplinares para estudiar junto con los científicos las implicaciones sociales y a largo plazo de los protocolos. Abordamos las políticas regulatorias actuales y ofrecemos comentarios sobre posibles cambios.

**Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados****Cuanto pierde la industria por el retraso de los ensayos clínicos**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags: terminar los ensayos clínicos lo antes posible, acelerar los ensayos clínicos, costo de retrasar los ensayos clínicos, comercializar medicamentos lo antes posible**

Sabemos que la industria farmacéutica tiene mucho interés en iniciar los ensayos clínicos lo antes posible. Un artículo publicado en *Applied Clinical Trials* ha calculado cuanto pierde la industria por día de retraso [1], lo resumimos a continuación.

Si bien con frecuencia se oye decir que un día de retraso en un ensayo clínico les cuesta a las empresas patrocinadoras US\$4 millones en ventas que no se materializan, lo cierto es que varía según el área terapéutica y parece estar disminuyendo cada año.

La cifra de una pérdida de US\$4 millones en ventas por día de retraso se estimó en 1993 a partir de los ingresos anuales esperados por la venta de un medicamento típico de gran éxito de la década de 1990 divididos por 365 días en un año.

En octubre de 2023, el equipo del Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos (Tufts CSDD) hizo un estudio para proporcionar medidas más precisas. Tufts CSDD recopiló datos de ventas farmacéuticas en dólares estadounidenses (\$) para medicamentos y productos biológicos lanzados en cualquier parte del mundo desde el 1 de enero de 2000. Excluyeron los medicamentos aprobados como tratamientos para la COVID-19. Todos los datos de ventas se convirtieron a dólares de 2023.

El valor promedio de un día de ventas se calculó dividiendo las ventas agregadas totales de un medicamento o producto biológico determinado por el número de días que el producto generó ventas a partir del día en que el medicamento se comercializó por primera vez. Se analizaron varios subgrupos, incluyendo el área terapéutica y el año de lanzamiento. Se

realizaron correlaciones y análisis de varianza (ANOVA) para probar las diferencias significativas.

En total, se analizaron 645 fármacos; las dos áreas terapéuticas más importantes fueron la oncología, que representó el 28% del total de productos analizados, y el sistema nervioso central (SNC), que representó el 27% del total.

Los resultados indican que, en la actualidad, un solo día representa aproximadamente US\$500,000 en ventas perdidas/

Media del valor de las ventas diarias por medicamento, según fecha de comercialización

1992-1999	US\$4 millones
2000-2007	US\$2,3 millones
2008-2015	US\$1,6 millones
2016-2022	US\$0,8 millones

Fuente: Tufts CSDD

Las áreas terapéuticas con el promedio relativo más alto de ventas (en US\$ 2023) incluyeron cardiovascular, hematología, inmunología y enfermedades infecciosas, oncología y productos biológicos, con una mediana de US\$1.4 millones, US\$1.3 millones, US\$880,000 y US\$840,000 respectivamente.

Se observó una correlación negativa entre las ventas promedio por día y el año en que se lanzó el producto por primera vez.

La media del coste directo diario de realizar un ensayo clínico se estima en US\$35.000, según un análisis de Tufts de los estudios realizados entre 2016 y 2021, que incluyó a 409 protocolos. Los ensayos clínicos de fase III tuvieron el costo directo más alto por día, US\$55.716. Los ensayos clínicos de fase II cuestan aproximadamente la mitad de esa cantidad, US\$23.737 al día.

Los ensayos de Fase IV y Fase I tuvieron el costo diario más bajo, con US\$14,091 y US\$7,829 por día, respectivamente. Los ensayos clínicos en respiratorio, inmunología, reumatología y dermatología tuvieron los costos directos más altos por día. Aunque el costo directo diario de llevar a cabo un ensayo clínico fluctuó con el tiempo, no hubo una tendencia discernible.

En este momento, el valor de un solo día de demora es de aproximadamente \$500,000 en ventas de medicamentos

recetados no realizadas o perdidas y \$40,000 en costos directos diarios de ensayos clínicos.

#### Fuente Original.

1. Ken Getz. How Much Does a Day of Delay in a Clinical Trial Really Cost? Applied Clinical Trials, 6 de junio de 2024. 33(6) <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/how-much-does-a-day-of-delay-in-a-clinical-trial-really-cost-> (de libre acceso en inglés)

## Brasil promulga una nueva ley de ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: cambios a la regulación de ensayos clínicos, armonizar la regulación de los ensayos clínicos, descentralizar evaluación de ensayos clínicos, eliminar la CONEP, acelerar revisión de ensayos clínicos, Snepsh**

Tanto Lexlatin [1] como Regulatory Focus [2] han informado sobre la promulgación de la Ley N° 14.874/2024 que establece el sistema nacional de control ética de los ensayos clínicos (Snepsh) y que entrará en vigor el 26 de agosto.

Según estas fuentes, el presidente de Brasil aprobó la ley el 28 de mayo, y consta de nueve capítulos que contienen 65 artículos. El primero de los capítulos presenta las directrices para la realización de ensayos clínicos; el segundo es el que crea el Snepsh; el tercero establece mecanismos para proteger a los participantes, entre lo más relevante, impone la necesidad de obtener su consentimiento, las condiciones para el uso del placebo y una indemnización en caso de que sufran lesiones durante la participación en el ensayo clínico.

El cuarto capítulo establece las responsabilidades del patrocinador y del investigador; el quinto establece la necesidad de obtener autorización previa para la fabricación, aplicación, importación y exportación de medicamentos experimentales; el sexto establece las normas para la distribución de productos experimentales post-ensayo; el séptimo establece las condiciones de acopio y uso de datos y material biológico en biobancos y biorrepositorios, mientras los últimos dos capítulos hablan sobre la transparencia y la eventual suspensión del ensayo (8vo) y las disposiciones finales (9no).

La nueva legislación consolida la normativa existente sobre ensayos clínicos, establece un nuevo sistema ético nacional para la revisión de ensayos, descentraliza algunos aspectos de la supervisión ética, acelera la revisión de los protocolos y añade disposiciones más detalladas y específicas para proteger a los participantes en los ensayos.

Según la nueva ley, los comités de ética locales pueden aprobar los protocolos de los ensayos clínicos sin que tenga que intervenir un comité nacional. Los ensayos multicéntricos ya no necesitarán ser aprobados por el comité de ética de cada centro. Y las revisiones de los protocolos de ensayos se deben completar en el plazo de un mes.

La ley describe cuidadosamente las responsabilidades de los patrocinadores e investigadores para con sus sujetos, incluyendo la obligación de que se brinde atención a los participantes

perjudicados por participar en la investigación. La legislación también detalla cómo se pueden utilizar los datos y los materiales biológicos de los pacientes, lo que incluye permitir que los pacientes retiren su consentimiento para el uso de sus materiales en cualquier momento.

Se detallan los criterios de compensación para sujetos sanos en estudios de fase 1 o de bioequivalencia, y la ley ahora garantiza el acceso posterior al ensayo a medicamentos experimentales para los participantes en el estudio hasta que dichos medicamentos estén disponibles a través del sistema de salud pública de Brasil. Anteriormente, un patrocinador tenía que proporcionar medicamentos en estudio antes de que recibieran la aprobación regulatoria en Brasil y durante 5 años después. Hay que resaltar que el presidente de Brasil vetó el artículo que reduce el periodo de acceso post-ensayo, por lo que su futuro depende de si el Congreso anula el veto.

La ley también agiliza las aprobaciones por parte de ANVISA, lo que significa que el desarrollo clínico puede comenzar dentro de los 90 días hábiles posteriores a la recepción de la solicitud de hacer un ensayo clínico.

Bajo la nueva ley, el Consejo Nacional de Salud ya no participará en la revisión de los ensayos, solo el poder ejecutivo y los CEI institucionales. Uno de los objetivos de la ley es fomentar los ensayos clínicos en Brasil, permitiendo una revisión más rápida del protocolo, con plazos más transparentes, y permitir la inscripción acelerada de los participantes, por ejemplo, en casos de emergencia.

Según Lexlatin, además de la nueva ley, los patrocinadores de ensayos clínicos deben tener en cuenta las Resoluciones 9/2015 y 38/2013 de la Junta Directiva Colegiada (RDC) de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), la Resolución 466/2012, del Consejo Nacional de Salud y la Ley General de Protección de Datos (LGPD).

Hasta abril de 2024 se han registrado aproximadamente 10.000 estudios clínicos en Brasil, lo que convierte al país en el líder de ensayos de América Latina, seguido de México con unos 5.000 y Argentina con 4.000.

#### Fuente Original

1. Rosa Ramos. Brasil promulga ley que regula los ensayos clínicos y podría atraer inversiones en I+D. Lexlatin, 26 de junio de 2024 <https://www.lexlatin.com/reportajes/brasil-promulga-ley-ensayos-clinicos>

2. Regulatory Focus. Latin America Roundup: Brazil's clinical trials law strengthens participant protections. 11 June 2024

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/6/latin-america-roundup-brazil-s-clinical-trials-law>

### Chile. ISP implementa nueva guía normativa para la realización de estudios clínicos

*Instituto de Salud Pública de Chile, 14 mayo, 2024*

<https://www.ispch.cl/noticia/isp-implementa-nueva-guia-normativa-para-la-realizacion-de-estudios-clinicos/>

El día 7 de mayo, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), a través de la sección de Estudios Clínicos realizó el lanzamiento de la nueva Guía de Consideraciones Generales para Estudios Clínicos, basada en los lineamientos de la Conferencia Internacional de Armonización. La presentación de esta iniciativa, realizada de manera online, contó con la participación de 239 personas, representantes de diferentes universidades del país, comités ético científicos, laboratorios farmacéuticos, organizaciones de investigación clínica, oficina de Bioética del Ministerio de Salud (MINSAL), hospitales, clínicas y centros de investigación clínica en general.

Durante la convocatoria, se entregó información sobre los principios y prácticas aceptadas internacionalmente en el diseño y la realización de estudios que aseguran la protección de las personas, además de la facilitación de datos y resultados de parte de las autoridades reguladoras que deben adecuarse a la normativa nacional que implica considerar los factores de riesgos críticos en la calidad del estudio y su gestión.

Nicolás Gutiérrez, químico farmacéutico y jefe de la sección de Estudios Clínicos del ISP, señaló que uno de los propósitos de la

Guía es “proporcionar una descripción general de los tipos de estudios clínicos realizados durante el ciclo de vida del producto farmacéutico y describir los elementos del diseño de la investigación que respaldan la identificación de los factores de calidad críticos para garantizar la protección de los participantes, la integridad de los datos, la fiabilidad de los resultados y la capacidad de los estudios para cumplir sus objetivos”.

Dentro de las temáticas, también se abordó la contribución del paciente al desarrollo de fármacos, algunos elementos de diseño y fuentes de datos para estudios clínicos, su implementación, la vigilancia de la seguridad, los informes; y de las consideraciones a tener en cuenta al identificar factores críticos para la calidad, así como los tipos de estudios clínicos que consideran estos aspectos.

Para más detalles de la nueva normativa ingrese [AQUÍ](https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/05/Res.-173-2024-GUIA-CONSIDERACIONES-GENERALES-PARA-ESTUDIOS-CLINICOS.pdf).  
<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/05/Res.-173-2024-GUIA-CONSIDERACIONES-GENERALES-PARA-ESTUDIOS-CLINICOS.pdf>

### La FDA promueve la innovación en ensayos clínicos (*FDA Promotes Clinical Trial Innovation*)

Hilary Marston, Kevin Bugin

*FDA, Office of New Drugs, Center for Drug Evaluation and Research*

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-promotes-clinical-trial-innovation>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

**Tags: reorganización en la FDA, innovación en ensayos clínicos, laboratorio para innovar en ensayos clínicos, CDER, C3TI**

Avances en la ciencia y la tecnología impulsan la innovación en más áreas de la medicina, aportando nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. La comunidad científica tiene una comprensión cada vez más profunda de las enfermedades, de la biología humana, y del enorme potencial que ofrecen las nuevas tecnologías.

El espíritu de innovación está mejorando el diseño y la realización de la investigación clínica. Mientras la FDA celebra el Día de los Ensayos Clínicos, reflexionamos sobre los avances y los muchos esfuerzos que se están haciendo para que los ensayos clínicos sean más innovadores. Estos avances han sido posibles gracias a los participantes en los ensayos clínicos y sus familias, a los profesionales de la salud, a los desarrolladores de productos médicos, a los socios federales y a toda la comunidad de investigación clínica.

#### Avances en diseños innovadores de ensayos

La investigación clínica desempeña un papel crucial en el desarrollo de nuevos productos médicos que aborden las necesidades insatisfechas de los pacientes. La FDA está implementando varias iniciativas para apoyar los ensayos

clínicos innovadores y proteger a los participantes en investigación clínica. Esto incluye nuestro trabajo colaborativo con el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use o ICH*) y el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos.

Mejorar la diversidad en los ensayos clínicos es una de las prioridades más importantes de la FDA, forma parte del plan de la agencia para que los datos que recibe sean más representativos de los pacientes que podrían usar los productos médicos. La FDA ha publicado una serie de directrices para promover la diversidad y la inclusión de las poblaciones subrepresentadas en los ensayos clínicos, con el objetivo de garantizar que sus resultados se puedan generalizar a la población de pacientes prevista, incluyendo las guías que abordan específicamente la inscripción de niños, embarazadas, adultos mayores y grupos étnicos y raciales subrepresentados, así como guías sobre diseños de ensayos y tecnologías innovadoras que deberían lograr que los ensayos clínicos sean más accesibles, como los ensayos clínicos descentralizados y las tecnologías de salud digital.

La FDA quiere garantizar que las opiniones de los participantes se incorporan en todas las fases de la investigación clínica. Por

ejemplo, las reuniones para el desarrollo de fármacos centrados en el paciente y las sesiones de escucha de los pacientes nos permiten conocer la experiencia del que vive con una enfermedad, y nos ayudan a comprender cuándo un paciente puede estar dispuesto a considerar su participación en un ensayo clínico.

También estamos trabajando para que el proceso de consentimiento informado permita que las personas que están considerando participar en un ensayo clínico estén empoderadas para tomar la decisión. Recientemente, la FDA publicó un borrador de guía sobre la información clave que debe figurar en el consentimiento informado, que incluye estrategias para garantizar que la información sobre el consentimiento sea más fácil de entender por los posibles participantes en la investigación.

El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (*Center for Drug Evaluation and Research* o CDER, por sus siglas en inglés) de la FDA estableció recientemente el Centro de Innovación en Ensayos Clínicos (C3TI, por sus siglas en inglés) para activar y ampliar estrategias innovadoras para la realización de los ensayos clínicos, que estén diseñados para mejorar la eficiencia en el desarrollo de medicamentos. Entre las funciones del C3TI figuran:

- Compartir conocimientos y herramientas sobre temas relacionados con la innovación en ensayos clínicos, a través de un repositorio de conocimientos centralizado, que se diseminarán a través de mejores sistemas de comunicación internos y con el exterior.
- Permitir proyectos de demostración específicos para probar, implementar y ampliar la integración de la innovación en los ensayos clínicos.
- Proporcionar a las partes externas e internas un único contacto en el CDER, para ayudar a coordinar las consultas relacionadas con la innovación.

El pasado mes de octubre se cumplieron 10 años del Programa de Estudios de Factibilidad Temprana (*Early Feasibility Studies* o EFS) del Centro de Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH) de la FDA y de la publicación de la Guía de la FDA sobre Exenciones de Dispositivos en Investigación (*Investigational Device Exemptions* o IDE) para Estudios de Factibilidad Temprana de Ensayos Clínicos con Dispositivos Médicos, Incluyendo Ciertos Estudios que son los Primeros en Humanos (FIH) (Guía EFS). Desde sus inicios, el programa ha apoyado la innovación en dispositivos y ha aumentado el acceso de los pacientes a nuevas tecnologías potencialmente beneficiosas.

Los EFS permiten que los investigadores adquieran experiencia clínica temprana con dispositivos en investigación, a menudo para abordar necesidades clínicas insatisfechas, al tiempo que

incorporan estrategias mejoradas de mitigación de riesgos para proteger a los pacientes. Esta experiencia clínica temprana proporciona información inicial sobre el funcionamiento y la seguridad de los dispositivos, guía las mejoras en los dispositivos y procedimientos, e informa las modificaciones que se deban hacer en los estudios clínicos y en las estrategias de pruebas no clínicas, que en conjunto mejoran la eficiencia del desarrollo de dispositivos.

El Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER, por sus siglas en inglés) de la FDA y el CDER organizaron recientemente un taller abierto al público, *Advancing the Use of Complex Innovative Designs in Clinical Trials: From Pilot to Practice* (Avanzando en el uso de diseños innovadores complejos de ensayos clínicos: desde el piloto hasta la práctica). Este taller facilitó la discusión sobre temas relacionados con los ensayos clínicos innovadores, incluyendo el uso de fuentes de datos externas, métodos estadísticos bayesianos y simulaciones de diseños de ensayos complejos e innovadores, así como la implementación de ensayos. Se presentaron tres estudios de caso de ensayos regulados por CBER y CDER que ilustran diversos aspectos de diseños innovadores complejos y su implementación, seguidos de paneles de discusión motivados por los estudios de caso.

Además, el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA organizó recientemente un taller con la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer sobre el tema de los diseños de ensayos clínicos para múltiples fases de regímenes de tratamiento, un problema cada vez más común en el tratamiento del cáncer.

### **El futuro de los ensayos clínicos**

El futuro de la investigación clínica dependerá de generar evidencia de forma más sencilla y eficiente, incluyendo la incorporación de la innovación en la práctica clínica habitual y la ampliación del acceso a los ensayos clínicos.

C3TI y otras iniciativas para apoyar la innovación en ensayos clínicos facilitarán la adopción de metodologías y tecnologías transformadoras en la investigación clínica, con el objetivo de acelerar el desarrollo de productos médicos seguros y eficaces. Las iniciativas en curso, incluyendo el programa *Advancing Real-World Evidence* y los documentos de debate sobre inteligencia artificial y aprendizaje automático, son ejemplos de cómo la agencia se adapta a los nuevos desarrollos en el campo.

La FDA mantiene su compromiso de apoyar la investigación clínica, incluyendo la participación de los pacientes y cuidadores para comprender sus perspectivas únicas y promover las innovaciones en el diseño de los ensayos clínicos. La colaboración entre la comunidad de investigación clínica es clave para ayudar a resolver los desafíos científicos y, en última instancia, ayudar a garantizar que los pacientes reciban los tratamientos seguros y eficaces que merecen.

España. **La AEMPS pone en marcha un procedimiento de evaluación acelerada de ensayos clínicos**

AEMPS, 20 de mayo de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-pone-en-marcha-un-procedimiento-de-evaluacion-acelerada-de-ensayos-clinicos/>

- La AEMPS ha puesto en marcha un procedimiento de evaluación acelerada o *fast-track* para ensayos clínicos que cumplan una serie de características
- A través de este procedimiento, los ensayos serán evaluados en un máximo de 26 días y podrán ser autorizados hasta en 31 días, reduciéndose los plazos hasta un 30%

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha puesto en marcha un [procedimiento de evaluación acelerada o \*fast-track\*](#) con el objetivo de hacer de España un entorno más atractivo para la investigación de medicamentos innovadores. En términos generales, el [Reglamento \(UE\) N° 536/2014](#) sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano establece los plazos máximos de validación y evaluación de las solicitudes de autorización de ensayos que se presentan en la Unión Europea. Sin embargo, este procedimiento permitirá reducir los plazos a los estudios que cumplan las siguientes características

- Ser un ensayo clínico de fase I.
- Investigar medicamentos de terapia avanzada.
- Estudiar enfermedades gravemente debilitantes o que pongan en peligro la vida del paciente y que no tengan alternativa terapéutica.

- Presentarse a través de la base de datos de ensayos clínicos de la UE [CTIS](#) (*Clinical Trial Information System*) únicamente en España.

Además, el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) seleccionado por el promotor debe ser uno de los CEIm adheridos al procedimiento *fast-track*. Los datos de contacto de estos CEIm están disponibles en el [Directorio de CEIm acreditados en España](#).

Para acogerse a este procedimiento, los promotores interesados deben contactar con la AEMPS antes de presentar la solicitud enviando un correo electrónico a [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es). En este correo deberá incluirse la fecha prevista del envío, el CEIm evaluador y las características del ensayo: título, indicación, medicamento en investigación, población y toda aquella información adicional que justifique el cumplimiento de los requisitos para acceder al procedimiento de evaluación acelerada.

En caso de cumplir los requisitos, una vez tenga la confirmación de aceptabilidad de *fast-track* de la AEMPS, la solicitud será evaluada en un plazo de 26 días desde su validación, frente a los 45 del procedimiento habitual. En aquellos casos que no requieran solicitar ninguna aclaración, la AEMPS podría autorizar los ensayos en un plazo de 31 días.

Al presentar la solicitud, se deberá indicar en la carta de acompañamiento que la adhesión al procedimiento *fast-track* ha sido aceptada por la AEMPS.

España. **La AEMPS amplía su procedimiento de evaluación acelerada para los ensayos clínicos de bioequivalencia**

AEMPS, 24 de julio de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/aemps-amplia-procedimiento-evaluacion-acelerada-ensayos-clinicos-bioequivalencia/>

- En un esfuerzo por hacer de España un entorno más atractivo para la investigación de medicamentos, la AEMPS amplía su procedimiento de evaluación acelerada para ensayos clínicos donde se investigue la bioequivalencia entre dos medicamentos
- Estas solicitudes serán evaluadas en 26 días desde su validación en lugar de en los 45 días habituales
- Este procedimiento acelerado se une al que implementó la AEMPS para ensayos clínicos de fase I con medicamentos de terapia avanzada

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en un esfuerzo por hacer de España un entorno más atractivo para la investigación de medicamentos, ha ampliado su procedimiento de evaluación acelerada para ensayos clínicos donde se investigue la bioequivalencia entre dos medicamentos. Estas solicitudes, que deberán presentarse a través de *Clinical Trial Information System* (CTIS) únicamente en España, serán evaluadas en 26 días desde su validación en lugar de en los 45

días habituales y, en caso de que no fuera necesario solicitar ninguna aclaración, podría autorizarse por la AEMPS en un plazo de 31 días.

Este procedimiento acelerado o *fast-track* se une al que implementó la Agencia el pasado 20 de mayo para ensayos clínicos de fase I con medicamentos de terapia avanzada para enfermedades gravemente debilitantes o que ponen en peligro la vida del paciente y que no tienen alternativa terapéutica. Estos ensayos clínicos deben presentarse también a través de CTIS y únicamente en España.

Los plazos para este tipo de ensayos aplicarán de oficio, sin que sea necesario por parte del promotor contactar con la AEMPS previamente a la presentación de la solicitud ni indicar información específica en la carta de acompañamiento.

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) seleccionado por el promotor debe ser uno de los CEIm adheridos al procedimiento *fast-track*. Los datos de contacto de estos comités están disponibles en el directorio de CEIm acreditados en España.

**Europa. Acceso más rápido a la información de los ensayos clínicos en Europa***(Faster access to clinical trial information in Europe)*

EMA, 18 de junio de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/faster-access-clinical-trial-information-europe>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)***Tags: CTIS, registro europeo de ensayos clínicos, transparencia en ensayos clínicos**

La puesta en marcha de una nueva versión del Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS) permitirá el acceso más temprano y eficiente a la información sobre los ensayos clínicos en la Unión Europea (UE). Podrán acceder los pacientes, los profesionales de la salud y otras partes interesadas. Esto se debe a la que a partir de hoy estarán vigentes las normas de transparencia actualizadas.

Un cambio clave es la disponibilidad más temprana de información sobre los ensayos clínicos autorizados. Es importante destacar que la nueva norma elimina el mecanismo de aplazamiento que se aplicaba anteriormente, que permitía que los patrocinadores de ensayos clínicos retrasaran la publicación de ciertos datos y documentos hasta siete años después de finalizado el ensayo para proteger la información comercial confidencial. Bajo la nueva norma, el público puede hacer una búsqueda en el CTIS y acceder a aproximadamente 4.000 ensayos clínicos con decisiones emitidas. El portal CTIS añadirá aproximadamente 500 nuevos ensayos clínicos autorizados por mes. Esto incluye los ensayos en curso que han sido trasladados al CTIS desde la Directiva de Ensayos Clínicos. En los próximos meses, se agregarán funciones adicionales al portal público de CTIS, para mejorar la forma de utilizarlo.

La norma actualizada ha logrado equilibrar la transparencia de la información y la protección de la información comercial confidencial. Beneficia a los pacientes, ya que la información clave de los ensayos clínicos, que los pacientes señalaron como más relevante para ellos, se publica temprano. También beneficia a los patrocinadores de ensayos clínicos porque simplifica los

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

Se han generado varios recursos para ayudar a los patrocinadores a comprender la norma de transparencia actualizada, incluyendo la próxima publicación de una guía para el usuario y una descripción general de los datos y documentos con información clave. También se están organizando actividades de apoyo específicas, comenzando con un evento el 20 de junio abierto a todos los patrocinadores de ensayos clínicos, incluyendo empresas farmacéuticas, organizaciones de investigación por contrato, pequeñas y medianas empresas y organizaciones académicas.

La norma de transparencia actualizada fue adoptada por el Consejo de Administración de la EMA en octubre de 2023, tras una consulta pública celebrada entre mayo y junio de 2023.

**Acerca de CTIS**

CTIS es el punto de entrada único para la entrega y evaluación de solicitudes de ensayos clínicos en la UE, que utilizan los patrocinadores y los reguladores. El sistema incluye una base de datos pública que tiene una herramienta de búsqueda a la que pueden acceder los profesionales de la salud, los pacientes y el público en general, su objetivo es ofrecer el elevado nivel de transparencia previsto por el reglamento. La autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la UE/EEE, mientras que la EMA es responsable del mantenimiento del CTIS. La Comisión Europea supervisa la aplicación del Reglamento sobre ensayos clínicos.

**México. Se presenta modelo de dictamen que optimiza y transparenta evaluación de ensayos clínicos, potenciando la investigación en nuestro país**

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Comunicado 66/ 2024, 14 de mayo de 2024

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/nuevo-modelo-de-dictamen-que-optimiza-y-transparenta-evaluacion-de-ensayos-clinicos-potenciando-la-investigacion-en-nuestro-pais?idiom=es>

Cofepris presenta nuevo modelo de dictamen que optimiza y transparenta evaluación de ensayos clínicos, potenciando la investigación en nuestro país

- Reconoce criterios y resultados de evaluación autorizados por comités de ética, investigación y bioseguridad que presente el solicitante
- Optimiza trámites de importación de insumos para la salud necesarios para investigaciones clínicas en territorio nacional
- La autoridad sanitaria dará a conocer la cédula con los criterios de evaluación para optimizar ingreso y resolución

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) instrumenta una serie de medidas para optimizar y transparentar el proceso de evaluación de los ensayos clínicos que son atendidos mediante la nueva Plataforma Digital de Investigación y Ensayos Clínicos (Digipris).

Como parte de las acciones se plantea un modelo de dictaminación que reconoce íntegramente los criterios y resultados de evaluación autorizados por los comités de ética, investigación y bioseguridad que presente el solicitante. Además, se estandarizan los criterios de evaluación acercándose a las mejores prácticas de investigación clínica establecidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso

Humano, (ICH por sus siglas en inglés), de la cual México es miembro desde noviembre de 2021.

Otra de las medidas es optimizar procesos en los trámites de importación de insumos para la salud que sean necesarios como parte de una investigación clínica a realizar en territorio nacional, optimizando el tiempo de respuesta para cumplir los plazos legales.

Además, se atenderá desde un esquema de dictaminación que no se interrumpa por aspectos de carácter administrativo, como la vigencia de los seguros, errores tipográficos o de llenado de formatos, los cuales no representan aspectos sustantivos en la evaluación de protocolos de investigación.

En un ejercicio de total transparencia en la regulación sanitaria, se dará a conocer la cédula de evaluación con los criterios a evaluar, para consulta del solicitante.

Cofepris invita a especialistas del sector público y privado que desarrollan investigación clínica en seres humanos a someter el trámite de solicitud de nuevos protocolos y de cambios en los ya autorizados a través de Digipris.

La puesta en marcha de la Plataforma Digital de Investigación y Ensayos Clínicos resulta estratégica para la atracción de inversiones en investigación e industria médica. El impacto real al usuario es sustantivo, pues cambia la dinámica histórica con la institución regulada.

Los ensayos clínicos son investigaciones que se realizan en humanos para encontrar insumos de la salud que sean efectivos, seguros y eficaces en el diagnóstico, tratamiento y/o prevención de enfermedades.

### Reino Unido. Guías más estrictas para los ensayos con medicamentos (United Kingdom Stricter guidelines for drug trials)

Patricia Reaney

Reuters, 9 de agosto de 2024

<https://www.reuters.com/article/world/uk/stricter-guidelines-for-drug-trials-idUSL07183467/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

**Tags: ensayos clínicos de fase temprana, proteger a los pacientes en ensayos clínicos, regular los ensayos clínicos, TeGenero, daños por participar en ensayos clínicos, TGN 1412**

Expertos emitieron el jueves las recomendaciones finales para guiar la forma en que se prueban por primera vez los nuevos medicamentos en humanos, y así proteger a los pacientes y evitar que se repita un ensayo que salió desastrosamente mal a principios de este año.

Seis hombres previamente sanos enfermaron gravemente en marzo tras recibir un medicamento experimental para tratar enfermedades inflamatorias crónicas y leucemia.

La gravedad de su reacción al fármaco llamado TGN 1412 generó mucha preocupación entre el público entorno a la seguridad de probar medicamentos experimentales de alto riesgo en ensayos clínicos.

El panel de expertos científicos designado por el gobierno solicitó más cuidado al determinar la dosis de un medicamento nuevo que se administra a humanos por primera vez, la forma en que se aplica, el seguimiento cuidadoso de cualquier reacción adversa y el tratamiento escalonado de los otros voluntarios.

"La primera prioridad en todos los ensayos clínicos debe ser la seguridad, los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en el ensayo clínico, ya sean voluntarios sanos o pacientes voluntarios", dijo el profesor Gordon Duff, presidente del grupo de expertos.

Duff, una autoridad en medicina molecular dijo a los periodistas que sería imposible eliminar todos los riesgos en el primer ensayo en humanos con un medicamento experimental.

"Lo importante es minimizar ese riesgo", añadió.

### Ciencia bien hecha

Los expertos también recomendaron establecer centros especializados para llevar a cabo ensayos, personal especialmente capacitado para identificar los riesgos potenciales, y mayor participación de una serie de expertos científicos.

El informe incluye una estrategia nueva para determinar la dosis inicial más segura de los nuevos medicamentos que se aplicará en los primeros ensayos en humanos.

El ensayo TGN 1412, realizado por la compañía biofarmacéutica privada alemana TeGenero AG que se declaró insolvente en julio, fue dirigido por la compañía estadounidense de investigación de medicamentos Parexel International Corp

TGN 1412 pertenece a una clase de fármacos conocidos como anticuerpos monoclonales que se dirigen a proteínas específicas en la superficie de las células.

La condición de los voluntarios que recibieron el medicamento ha mejorado, pero preocupan los efectos secundarios a largo plazo y los problemas físicos.

Expertos de la industria, científicos y el abogado de tres de los hombres que participaron en el ensayo acogieron con beneplácito el informe.

"Ahora es fundamental que las 22 recomendaciones hechas por el comité se implementen con urgencia", dijo la abogada Ann Alexander.

La Asociación de Bioindustria (BIA, por sus siglas en inglés) dijo que revisará las recomendaciones y cuando sea necesario desarrollará más guías para la industria.

"Los hallazgos de la revisión de expertos nos permitirán aprender de estos trágicos eventos y mejorar la protección de los pacientes

y voluntarios", dijo Aisling Burnand, directora ejecutiva de BIA, en un comunicado.

## Suiza actualiza la normativa de ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: reformas a la regulación de ensayos clínicos en humanos, armonización de la regulación de los ensayos clínicos**

El Consejo Federal Suizo ha aprobado enmiendas legislativas para reforzar la protección de los participantes en la investigación y mejorar el marco que regula a los investigadores. Según *Regulatory News* [1], con la modificación de cuatro ordenanzas relativas a la Ley de Investigación Humana, el Consejo Federal pretende adaptar la legislación suiza a los cambios tecnológicos, científicos y sociales, así como a los acontecimientos internacionales. Las ordenanzas incluyen a los ensayos clínicos con medicamentos y dispositivos médicos.

Los cambios pretenden también alinear la ordenanza de ensayos clínicos del país con las regulaciones de la Unión Europea. La adaptación de la ordenanza al Reglamento de Ensayos Clínicos de la UE afecta a las normas sobre notificaciones, informes y plazos para los ensayos clínicos de medicamentos en Suiza

Entre los cambios figuran:

- Los investigadores podrán obtener el consentimiento de los sujetos de investigación por vía electrónica
- Nuevos requisitos para mantener el anonimato y la codificación de datos personales relacionados con la salud y el material biológico.
- Los nuevos requisitos permitirán hacer una mejor evaluación de los riesgos

- Se incluyen requisitos específicos para proporcionar a los sujetos del ensayo información comprensible y se requiere que los investigadores se adhieran a aspectos de la Ley Federal sobre Pruebas Genéticas Humanas al realizar pruebas genéticas prenatales o presintomáticas.
- Se establecen "requisitos específicos para la comunicación de los resultados individuales... [para] fortalecer el derecho a la información de las personas participantes o el derecho a renunciar a la información
- Se armonizan los requisitos de transparencia en los ensayos clínicos con las regulaciones internacionales. Los investigadores deben publicar resúmenes de sus resultados.

Swissmedic también dijo que el Consejo Federal ordenó a diversas agencias que aborden "las desigualdades específicas de género y una tendencia a utilizar perspectivas masculinas en la investigación y la prestación de atención".

**Ver Tambien:** New implementing regulations apply as of 1 November 2024. Swissmedic, 07.06.2024

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/neues-verordnungsrecht-ab-1-nov-2024.html>

### Fuente Original

1. Nick Paul Taylor. Switzerland updates legislation to improve clinical trial framework. Regulatory Focus, Euro Roundup, 13 June 2024 |

## El uso de placebo para tratar 9 trastornos psiquiátricos aporta resultados diferentes: una revisión sistemática y metaanálisis

(*Differential Outcomes of Placebo Treatment Across 9 Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*).

Bschor T, Nagel L, Unger J, Schwarzer G, Baethge C.

*JAMA Psychiatry*, mayo 29, 2024. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0994

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2818945> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

**Tags: efecto placebo, magnitud del placebo, el placebo en las enfermedades psiquiátricas**

### Puntos clave

**Pregunta:** En los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ¿Qué trastorno psiquiátrico presenta la mayor mejoría en el grupo tratado con placebo?

**Hallazgos:** Esta revisión sistemática y metaanálisis de 90 ECA de gran calidad con 9.985 participantes encontró una mejoría significativa entre los que recibieron tratamiento con placebo para los 9 trastornos, pero el grado de mejora fue significativamente distinto para cada diagnóstico. Los pacientes

con trastorno depresivo mayor experimentaron la mayor mejoría, seguidos por aquellos con trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno por estrés posttraumático, fobia social, manía y trastorno obsesivo compulsivo, mientras que los pacientes con esquizofrenia fueron los menos beneficiados.

**Significado:** Estos hallazgos pueden servir de base para planificar los ECA, interpretar los estudios no controlados y hacer recomendaciones a los pacientes a favor o en contra de un tratamiento específico.

**Resumen**

**Importancia:** El placebo es la única sustancia que se evalúa sistemáticamente en los diagnósticos psiquiátricos frecuentes, pero no hay comparaciones exhaustivas sobre su efecto en los diferentes diagnósticos.

**Objetivo:** Comparar los cambios en los grupos placebo de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) recientes de gran calidad, que reclutaron a pacientes adultos con una amplia gama de trastornos psiquiátricos.

**Fuente de datos:** En marzo de 2022, se realizaron búsquedas sistemáticas en MEDLINE y en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) para identificar las últimas revisiones sistemáticas que cumplieran con criterios predeterminados de gran calidad para 9 diagnósticos psiquiátricos importantes.

**Selección de estudios:** A partir de estas revisiones, se seleccionaron los 10 ECA controlados con placebo más recientes y de mejor calidad (es decir, con el riesgo más bajo de sesgo, según la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo) para cada diagnóstico (un total de 90 ECA), que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión predeterminados.

**Extracción y síntesis de datos:** Siguiendo el Manual Cochrane, dos autores realizaron de forma independiente la búsqueda, selección y extracción de datos para el estudio. Las comparaciones entre los diagnósticos se basaron en tamaños estandarizados del efecto pre-post (cambio medio dividido por su DE) para cada grupo placebo. Este estudio se reporta siguiendo la guía de informes del Meta-análisis de Estudios Observacionales en Epidemiología (MOOSE).

**Resultados y medidas principales:** El resultado primario, tamaño del efecto pre-post placebo agrupados (dav) con IC del 95% para cada diagnóstico, se determinó haciendo un metaanálisis de efectos aleatorios. Se utilizó una prueba Q para evaluar la significancia estadística de las diferencias entre los diagnósticos. La heterogeneidad y los efectos de los estudios pequeños se evaluaron según correspondiera.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 90 ECA con 9.985 participantes tratados con placebo. La gravedad de los síntomas mejoró con el placebo en todos los diagnósticos. Los tamaños agrupados del efecto pre-post placebo difirieron entre los diagnósticos ( $Q = 88,5$ ;  $df = 8$ ;  $P < 0,001$ ), siendo el trastorno depresivo mayor (dav = 1,40; IC 95%, 1,24-1,56) y el trastorno de ansiedad generalizada (dav = 1,23; IC 95%, 1,06-1,41) los que presentaron el mayor dav. El trastorno de pánico, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno de estrés postraumático, la fobia social y la manía mostraron una dav entre 0,68 y 0,92, seguidos del TOC (dav = 0,65; IC 95%, 0,51-0,78) y la esquizofrenia (dav = 0,59; IC 95%, 0,41-0,76).

**Conclusión y relevancia:** Esta revisión sistemática y metaanálisis encontró que la mejoría de los síntomas con el placebo fue sustancial en todas las condiciones, pero varió a lo largo de los 9 diagnósticos incluidos. Estos hallazgos pueden ayudar a evaluar la necesidad y la justificación ética de los controles con placebo, a analizar los efectos del tratamiento en estudios no controlados y a guiar a los pacientes en las decisiones de tratamiento. Es probable que estos hallazgos abarquen el verdadero efecto placebo, el curso natural de la enfermedad y otros efectos inespecíficos.

### Terapias puente utilizadas en ensayos son terapias CAR-T. (*Bridging therapies used in trials testing CAR-T therapies*)

Vinay Prasad et al.,

*JCO* 2024; 42, e19011-e19011(2024).

DOI:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.e19011

[https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.e19011](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e19011) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** cómo informar los resultados de los ensayos clínicos, factores que influyen en los resultados de ensayos clínicos, terapias CAR-T, métodos para probar terapias CAR-T

**Resumen**

**Antecedentes:** La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) puede inducir una remisión duradera en algunos pacientes, pero se requiere tiempo para que las propias células del paciente sean rediseñadas para producir proteínas CAR que puedan unirse y destruir las células cancerosas. Durante este tiempo, en la citorreducción es frecuente usar una terapia puente para minimizar los efectos tóxicos del tratamiento y controlar la enfermedad mientras se espera la fabricación de células CAR-T. Como la terapia puente a menudo consiste en un tratamiento sistémico puede inducir respuestas, por sí misma, en ensayos clínicos que prueban terapias CAR-T. Por lo tanto, quisimos evaluar las terapias puente que se utilizan en los ensayos CAR-T.

**Métodos:** Utilizando las etiquetas de la FDA (labels.fda.gov) para identificar las indicaciones y los ensayos clínicos fundamentales (pivotal) que condujeron a la aprobación de cada terapia de células CAR-T, observamos qué terapias puente se utilizaron, si se combinaron múltiples terapias, las tasas de respuesta y los eventos adversos informados que se asociaron con la terapia puente. Se tomó nota de todos los comentarios relevantes con respecto a la terapia puente en el artículo principal y en los resultados complementarios.

**Resultados:** De los 11 estudios que probaron las terapias CAR-T, 10 informaron sobre las terapias puente que se utilizaron en el estudio. Específicamente, solo tres de 11 estudios proporcionaron información clara sobre las combinaciones de tratamientos de terapia puente que se utilizaron durante los ensayos. Entre los que reportaron los tipos de terapias puente (n=10), la terapia puente más utilizada fue la dexametasona, que se utilizó en todos los estudios (10/10). Los siguientes tres tratamientos más utilizados incluyen rituximab (6/10), gemcitabina (5/10) y etopósido (5/10).

Entre los ensayos, 2/11 informaron claramente si los pacientes experimentaron una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (RP) o una respuesta parcial muy buena (VGPR) al tratamiento puente. 5/11 informaron sobre las respuestas de forma vaga, usando terminología que no se correspondía con CR, PR, VGPR. Cuatro de los 11 ensayos no informaron ni dieron ninguna información sobre la respuesta del paciente al tratamiento puente. De todos los ensayos, 1/11 informó claramente los eventos adversos asociados con el tratamiento puente en el suplemento, mientras que 10/11 de los ensayos enumeraron los eventos adversos asociados con los grupos de tratamiento, sin aclarar los que estaban asociados con el tratamiento puente.

**Conclusiones:** A pesar de que los pacientes son a menudo refractarios a las terapias de primera línea, que se solapan considerablemente con las terapias puente utilizadas, estas terapias aún pueden inducir respuesta. A pesar de esta posibilidad, el informe de las combinaciones de terapias puente y sus tasas de respuesta y eventos adversos posteriores es muy variable. De los 11 ensayos clínicos pivotaes que condujeron a la aprobación de una terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, ninguno informó claramente sobre todos los aspectos de la terapia puente (combinaciones utilizadas, tasas de respuesta, eventos adversos). Es más, estos datos a menudo se omitieron por completo. Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de mayor transparencia en los informes sobre el tratamiento puente, con el fin de evaluar de forma más fiable la eficacia de los tratamientos con CAR-T.

### Calidad de vida relacionada con la salud en ensayos clínicos con altas tasas de censura temprana: se recomienda precaución

(*Health-related quality of life in trials with high rates of early censoring: Caution advised*)

Olivier T, Haslam A, Prasad V.

*Eur J Cancer.* 2024;205:114105. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114105.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804924007615> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** sesgos en los ensayos clínicos, interpretar los resultados de los ensayos clínicos, CVRS, toxicidad de los tratamientos, calidad de vida y ensayos clínicos, medir la calidad de vida en los ensayos clínicos

#### Puntos importantes

- Los datos no reportados sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) pueden ser informativos.
- Esto sucede cuando los pacientes que sufren más toxicidad no completan los formularios.
- La tasa de pacientes que completan los ensayos clínicos puede ser alta en los ensayos con tasas elevadas de censura temprana en la supervivencia libre de progresión (SSP) y en la Supervivencia General (SG).
- En ellos, la censura informativa en la CVRS podría ocurrir incluso cuando la tasa de pacientes que completan los ensayos es alta.
- Esto es particularmente relevante cuando los datos de CVRS son un criterio de valoración clave de un ensayo.

#### Resumen

Los datos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) son fundamentales para captar la calidad de vida de los pacientes, mientras que criterios de valoración como la supervivencia general (SG) se centran en la cantidad de vida. Al analizar los datos CVRS que informan los pacientes en un ensayo

aleatorizado, una consideración clave es la tasa de finalización, que indica la proporción de pacientes que permanecen en el ensayo y completan los cuestionarios.

Cuando las tasas de finalización son desproporcionadamente bajas en un grupo de tratamiento, se puede deber a que los pacientes que no completaron los cuestionarios sufrieron más toxicidad, afectando negativamente su CVRS. Esto probablemente sucede cuando se producen bajas tasas de finalización en el grupo que recibe el tratamiento más tóxico en un ensayo aleatorizado.

Si el análisis de la CVRS se realiza como parte de un análisis de caso completo, incluyendo solamente a los pacientes con datos completos, se puede pasar por alto una disminución en la CVRS. Por el contrario, cuando las tasas de finalización son altas, se cree que los datos de la CVRS son más fiables y que la censura informativa es menos probable. Describamos por qué este razonamiento puede ser inadecuado. En los ensayos con tasas altas y desequilibradas de censura temprana que afectan la supervivencia libre de progresión o la SG, las tasas de finalización solo se aplican a la fracción de pacientes que permanecen en el ensayo. En ellos, los resultados CVRS se deben considerar con cautela, y en los análisis primarios de tiempo hasta el evento hay que explorar las razones para la censura antes de sacar conclusiones definitivas sobre la CVRS. Esto es aún más relevante en los ensayos con diseño de no inferioridad, donde un beneficio en la CVRS se podría utilizar como justificación para modificar la práctica.

### Actualización sobre el cumplimiento de los requisitos para informar los resultados de ensayos clínicos

(*Update on Enforcing Reporting Requirements for Clinical Trials*)

*Worst Pills, Best Pills.* Julio de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** transparencia de los ensayos clínicos, la FDA exige la publicación de resultados de ensayos clínicos, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov),

La FDA ha hecho poco para hacer cumplir los requisitos de notificación de los ensayos clínicos [1]. Los requisitos básicos

son sencillos: registrar los ensayos clínicos y notificar los resultados en ClinicalTrials.gov, el registro que mantienen los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*), en virtud de la Ley de Enmienda de la FDA de 2007 (*FDAAA o FDA Amendment Act*) y la regulación aclaratoria, que entró en vigor en 2017 (la Norma Final). Según el *FDAAA Trials Tracker*, actualizado en febrero de 2024, solo 16.135 (77,4%) de los 20.855 ensayos clínicos que habían cumplido los requisitos legales, habían notificado sus resultados [2]. Hasta diciembre de 2023, la FDA solo había enviado cinco avisos de incumplimiento a los patrocinadores de los ensayos y nunca ha impuesto ninguna multa a un patrocinador que no haya cumplido la ley, a pesar de que tiene autoridad para hacerlo [3].

En febrero de 2023, como ya se analizó en el número de diciembre de 2023 de *Worst Pills, Best Pills News* [4], las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales de Norteamérica (*Universities Allied for Essential Medicines o UAEM*) presentaron una petición ciudadana a la FDA para que exigiera el cumplimiento de los requisitos de notificación en ClinicalTrials.gov e impusiera multas cuando fuera necesario [5]. Entre las peticiones específicas estaba que la agencia enviara un mínimo de 250 preavisos de incumplimiento cada año (hasta marzo de 2024, solo había emitido 149 desde 2013 [6]).

Un año después, la FDA respondió a la petición, concediendo algunas de las solicitudes y rechazando otras [7]. La agencia denegó una petición para que aumentara sus esfuerzos por hacer cumplir la ley, accedió parcialmente a la solicitud de que se considerara un nuevo marco para priorizar sus actividades de aplicación de la ley y accedió a una petición para divulgar en un panel público de cartas de preaviso de incumplimiento. La FDA ha puesto en marcha el panel público de cartas de preaviso y lo actualizará trimestralmente [8]. En las cartas de preaviso se solicita que la parte responsable del ensayo clínico corrija cualquier posible infracción en un plazo de 30 días, a partir de la recepción de la carta. Entre los ejemplos de posibles infracciones se incluye no registrar un ensayo clínico aplicable, no presentar la información requerida sobre el ensayo o presentar información falsa o errónea.

La respuesta de la FDA incluye las declaraciones de que "se toma en serio su papel en exigir el cumplimiento de los requisitos de registro y presentación de información de resultados en ClinicalTrials.gov" y que estos requisitos "son importantes para su misión de proteger y promover la salud pública", lo que es una buena noticia [9]. Estas palabras, sin embargo, servirán de poco, a menos que haya un mayor cumplimiento de la ley.

La mala noticia es que la FDA sigue haciendo hincapié en el cumplimiento voluntario. Según la respuesta de la agencia:

"Como en todas las áreas que regula la FDA, el objetivo de la Agencia es lograr el cumplimiento voluntario y oportuno de la ley, sin tener que recurrir a acciones legales que pueden consumir muchos recursos y tiempo" [10]. El tiempo dirá si el cumplimiento voluntario, junto con un mayor conocimiento público de los esfuerzos de la FDA, serán suficientes para mejorar el registro y la notificación de resultados de los ensayos clínicos. Yo soy muy escéptico. Desde 2017, el cumplimiento voluntario se ha quedado corto en repetidas ocasiones. Puede que eventualmente sea necesaria otra petición ciudadana para hacer cumplir la ley.

#### Referencias

1. Ramachandran R, Morten CJ, Ross, JS. Strengthening the FDA's enforcement of ClinicalTrials.gov reporting requirements. *JAMA*. 2021;326(21):2131-2132. doi:10.1001/jama.2021.19773.
2. FDAAA Trials Tracker. <https://fdaaa.trialstracker.net> Accessed April 21, 2024.
3. Food and Drug Administration. ClinicalTrials.gov – notices of noncompliance and civil money penalty actions. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrials.gov-information/clinicaltrials.gov-notices-noncompliance-and-civil-money-penalty-actions>. Accessed April 21, 2024.
4. Enforcing reporting requirements for clinical trials. *Worst Pills, Best Pills News*. 29(12): December 2023.
5. Citizens Petition from Morningside Heights Legal Services, Inc. (on behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America) to the Food & Drug Administration for increased enforcement of the ClinicalTrials.gov reporting requirements in the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. February 27, 2023. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0001>. Accessed April 21, 2024.
6. Food and Drug Administration. Pre-notices for potential noncompliance. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrials.gov-information/pre-notices-potential-noncompliance#:~:text=A%20Pre%2DNotice%20informs%20a,days%20after%20receiving%20the%20letter>. Accessed April 21, 2024.
7. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (on behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). February 21, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>. Accessed April 21, 2024.
8. Food and Drug Administration. Pre-notices for potential noncompliance. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrials.gov-information/pre-notices-potential-noncompliance#:~:text=A%20Pre%2DNotice%20informs%20a,days%20after%20receiving%20the%20letter>. Accessed April 21, 2024.
9. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (on behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). February 21, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>. Accessed April 21, 2024.
10. *Ibid*.

## Reclutamiento, Consentimiento Informado, Perspectivas e Impacto en los Pacientes

**Evaluación del riesgo, los beneficios y los resultados en los pacientes que participan en el desarrollo de fármacos: perspectivas de los ensayos clínicos con afatinib en diversas indicaciones de cáncer.** (*Assessing Patient Risk, Benefit, and Outcomes in Drug Development: Insights From Afatinib Clinical Trials Across Diverse Cancer Indications*)

Hunter Hall R, Wright CL, Hughes GK et al.

*Clin Ther.* 2024 Jun 1:S0149-2918(24)00087-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.04.006.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291824000870> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** ensayos clínicos para segundas indicaciones, riesgos de los ensayos clínicos, probabilidad de beneficio de participar en ensayo clínico, afatinib

### Resumen

**Objetivo:** El uso de afatinib para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas se aprobó en 2013, y posteriormente se ampliaron sus indicaciones. Se analizaron las publicaciones y los registros de los ensayos clínicos con afatinib para evaluar los perfiles de riesgo y beneficio del fármaco en su indicación aprobada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, así como para sus usos fuera de etiqueta. La bibliografía previa muestra que a medida que se han ido ampliando las indicaciones del afatinib, la carga que representa para los pacientes se ha vuelto excesiva sus beneficios son limitados. Hay que hacer un análisis de los ensayos para establecer su eficacia y riesgo.

**Métodos:** En esta investigación, se examinaron las bases de datos bibliográficos y los registros de ensayos clínicos para identificar los ensayos con afatinib en monoterapia o en combinación para el tratamiento del cáncer. Se extrajeron los datos demográficos de los participantes, las características de los eventos adversos, así como los criterios de valoración clínicos e indirectos para cada ensayo. Los estudios se consideraron positivos, negativos o indeterminados en función de si

alcanzaron los criterios de valoración primarios, así como de su seguridad.

**Resultados:** Nuestra búsqueda arrojó 2.444 artículos; se excluyeron 2.352 para quedar con una muestra final de 92 ensayos con 8.859 pacientes. Nuestra muestra incluyó 49 (53%) ensayos positivos, 27 (29%) ensayos negativos y 16 (17%) ensayos indeterminados. Las indicaciones no autorizadas más frecuentes para el afatinib fueron el cáncer de mama y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. La mediana de supervivencia general (SG) en todos los ensayos fue de 8,4 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SSP) de 3,4 meses y la tasa de respuesta general (TRO) total fue del 29,6 %. Nuestro estudio encontró que los ensayos realizados en estados de enfermedad más allá de las indicaciones iniciales fueron en gran medida negativos y aportaron pocos beneficios para el paciente. Los eventos adversos en nuestra muestra de ensayos parecen estar en línea con las expectativas de toxicidad.

**Implicancias:** Estos resultados son consistentes con otros estudios que presentan hallazgos similares, como el de Carlisle et al, que indican una eficacia limitada en indicaciones no aprobadas. Antes de iniciar futuros ensayos se debe tener en cuenta esta posible evidencia y la carga del paciente. Este estudio contribuye a la comprensión del perfil de riesgo-beneficio de afatinib en muchas aplicaciones clínicas.

### Beneficios de participar en ensayos clínicos con medicamentos oncológicos en la supervivencia: una revisión sistemática y metaanálisis

(*Survival Benefit Associated With Participation in Clinical Trials of Anticancer Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis*)

Iskander R, Moyer H, Vigneault K, Mahmud SM, Kimmelman J.

*JAMA*, 2024;331(24):2105–2113. doi:10.1001/jama.2024.6281

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2819132> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** beneficios de participar en ensayos clínicos, ensayos clínicos oncológicos de calidad y supervivencia, participar en ensayos clínicos para vivir más

### Puntos clave

**Pregunta:** Participar en ensayos con medicamentos oncológicos ¿se asocia con beneficios en la supervivencia?

**Hallazgos:** En esta revisión sistemática y metaanálisis de 39 estudios (85 comparaciones), comparado con recibir la atención habitual, la participación de pacientes con cáncer en los ensayos se asoció con beneficios de supervivencia (cociente de riesgos [CR], 0,76). Sin embargo, el beneficio de supervivencia no fue significativamente mayor cuando solo se incluyeron los estudios de gran calidad (CR, 0,9) o cuando la muestra se ajustó por un posible sesgo de publicación (CR, 0,94).

**Significado:** Después de tener en cuenta los sesgos y los factores de confusión, la participación en ensayos clínicos oncológicos no se relacionó con un beneficio de supervivencia.

### Resumen

**Importancia:** Muchos investigadores clínicos que trabajan en el campo de la oncología consideran que los ensayos clínicos ofrecen mejor atención para los pacientes que la atención clínica de rutina. Sin embargo, no hay evidencia definitiva del beneficio clínico que aporta la participación en un ensayo.

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de la evidencia para analizar si la participación de los pacientes en los ensayos oncológicos se relacionó con un mayor beneficio de supervivencia en comparación con la atención habitual.

**Fuentes de datos:** Los estudios se identificaron a través de PubMed y Embase (1 de enero de 2000, hasta el 31 de agosto de 2022), así como haciendo búsquedas de las referencias que aparecieron en las publicaciones y de las publicaciones que citaban a los artículos incluidos (*backward and forward citation searching*).

**Selección de estudios:** Se incluyeron estudios que compararon la supervivencia general de los participantes en el ensayo y los pacientes que recibieron la atención de rutina.

**Extracción y síntesis de datos:** Dos codificadores independientes extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica de los artículos identificados utilizando el software Covidence. Los datos se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios y se analizaron en función de la calidad de la comparación entre los participantes en el ensayo y los pacientes que recibieron la atención habitual (es decir, el grado en que los estudios controlaron el sesgo y los factores de confusión).

**Medidas y resultados principales:** El cociente de riesgos (CR) de la supervivencia general de los participantes en el ensayo versus la de los pacientes que recibieron atención rutinaria.

**Resultados:** Se incluyeron treinta y nueve publicaciones, que hacían 85 comparaciones entre los participantes en el ensayo y los pacientes que recibieron atención rutinaria. El metaanálisis reveló un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia general de los participantes en ensayos (CR, 0,76 [IC 95%, 0,69-0,82]) cuando se agruparon todos los estudios, independientemente de su diseño o calidad. Sin embargo, los beneficios de supervivencia disminuyeron en los subgrupos del estudio que emparejaron a los participantes en el ensayo con los pacientes de atención rutinaria según los criterios de elegibilidad (CR, 0,85 [IC 95 %, 0,75-0,97]) y desaparecieron cuando solo se incluyeron en el metaanálisis los estudios de gran calidad (CR, 0,91 [IC 95 %, 0,80-1,05]). También desaparecieron cuando las estimaciones se ajustaron por un posible sesgo de publicación (CR, 0,94 [IC 95%, 0,86-1,03]).

**Conclusiones y relevancia:** Muchos estudios sugieren que participar en ensayos clínicos oncológicos aporta beneficios de supervivencia para los participantes. Sin embargo, estos beneficios no se detectaron en los estudios que utilizaron diseños que abordaron fuentes importantes de sesgo y factores de confusión. Los resultados agrupados de los estudios de gran calidad no son consistentes con que la participación en el ensayo aporte beneficios.

### Necesidad de un mayor apoyo posterior al ensayo para los participantes en ensayos clínicos que evalúan tratamientos de alto riesgo irreversibles

(*Need for greater post-trial support for clinical trial participants assessing high-risk, irreversible treatments*)

Harris A, Gilbert F

*Journal of Medical Ethics*, Junio 2024. doi: 10.1136/jme-2023-109719

<https://jme.bmj.com/content/early/2024/06/03/jme-2023-109719>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** daños irreversibles en ensayos clínicos, compensar al que sufre daños irreversibles durante la realización de ensayos clínicos

#### Resumen

Cada vez hay más ensayos clínicos que evalúan tratamientos de alto riesgo irreversibles. Los participantes en el ensayo no deben esperar ningún beneficio terapéutico personal solo que se obtenga conocimiento para la sociedad. Sin embargo, los participantes pueden experimentar daños a largo plazo y en el futuro podrían verse impedidos de optar por otras terapias. Si bien ha habido cierto debate sobre el acceso post-ensayo a los

tratamientos de los participantes que experimentaron beneficios terapéuticos, no hay requisitos de apoyo post-ensayo para aquellos que sufren consecuencias a largo plazo por su participación. Los participantes pueden experimentar necesidades médicas, psicológicas, sociales, técnicas o financieras significativas. Todos los ensayos terminarán en algún momento, independientemente de su éxito. Los ensayos deben diseñarse teniendo en cuenta el período posterior al ensayo, incluyendo su impacto en el mantenimiento de la salud continua de un participante y sus necesidades posteriores al ensayo.

### La explicación del efecto placebo

Javier Sampredo

*El País*, 27 de julio de 2024

<https://elpais.com/opinion/2024-07-27/la-explicacion-del-efecto-placebo.html>

La mente quiere dejar de sufrir dolor, y ese solo hecho le permite convencer al cuerpo de que deje de sentirlo

Sobre el efecto placebo se han dicho tantas simplezas gaseosas que mucha gente lo considera un tema para [Cuarto Milenio](#), La Bruja Lola o algo en esa línea. Pero [el efecto placebo existe](#), y se ha comprobado en decenas de ensayos clínicos sobre nuevos analgésicos. Son ensayos de doble ciego, donde ni los pacientes ni los médicos saben quién está [tomando el fármaco](#) y quién una pastilla de harina o cualquier otra cosa irrelevante (el placebo).

Cuando se revelan los resultados, se ve que una proporción significativa de los pacientes que han visto aliviado su dolor habían tomado harina. Esto es un hecho, y demanda una explicación científica.

Los expertos consideran el [efecto placebo un ejemplo destacado de interacción mente/cuerpo](#). Es una nomenclatura algo pomposa, puesto que la mente es un trozo de cuerpo, pero no nos perdamos por los callejones sin salida de la lexicografía. La idea es que la mente quiere dejar de sufrir dolor, y ese solo hecho le

permite convencer al cuerpo de que deje de sentirlo. La mera expectativa de que algo te va a aliviar el dolor basta para aliviarlo, aunque eso requiera tragarte una pastilla de harina o que te inyecten un suero salino para hacer el paripé.

Esto solo funciona en algunas personas, por supuesto, pero funciona realmente en ellas. La cuestión es relevante para la práctica médica y, desde luego, para los ensayos clínicos que pretenden determinar si un nuevo analgésico funciona. El efecto placebo debe descontarse tanto en el grupo de control como entre quienes han recibido el fármaco real, donde parte de los efectos también pueden deberse al mismo fenómeno. Es una cuestión difícil, pero abordable experimentalmente.

Los hinchas de las explicaciones místicas van a pasar un mal rato al saber que los ratones también experimentan el efecto placebo. Si aliviar el dolor con el poder del alma es factible, será que los ratones tienen alma. Si en vez de llamarlo alma lo llamas fuerza de voluntad, tendrás que concederle ese superpoder a nuestros primos roedores. El caso es que el dolor es una constante en el mundo animal, y el efecto placebo parece serlo también. Esto puede ser humillante para la *grandeur* humana, pero tiene la gran ventaja de que podemos estudiar los fundamentos neuronales del efecto placebo en los ratones, y —créeme— ese es el secreto para avanzar rápido en neurología. Es lo que han hecho Grégory

Scherrer y sus colegas de las universidades de North Carolina, Harvard, Howard Hughes, Columbia, Stanford y el Instituto Allen. “*No man is an island*”, como dijo John Donne. Nadie es una isla en la neurociencia actual.

La causa última del efecto placebo no está en el alma ni en el hiperespacio, sino en el córtex cingulado anterior (CCA), situado tras la frente y entre las sienes. Un siglo de neurología nos dice que conecta por un lado con las emociones y por otro con la razón, y de este modo está implicado en la atención selectiva, la toma de decisiones y —de manera crucial para lo que nos ocupa aquí— la anticipación de una recompensa. Si tenemos algo parecido al libre albedrío, cosa que algunos neurocientíficos ponen en duda por cierto, el CCA (córtex cingulado anterior) es un firme candidato a alojarlo de un modo u otro.

Scherrer y sus colegas han podido ver con exquisito detalle que, durante el efecto placebo, la actividad del CCA se proyecta sobre los núcleos pontinos, una puerta de entrada al cerebelo que hasta ahora solo parecía implicada en el control de los movimientos, y de ahí al cerebelo en sí mismo. Resulta que en ese circuito neuronal hay un montón de receptores de opiáceos, lo que explica casi todo. Vamos drogados por el mundo y no nos damos cuenta.

### FDA suspende ensayo en Fase I de terapia contra el cáncer tras muerte de tres pacientes

Nancy Polvo Rosales

Salud 180, 19 de junio de 2024

<https://www.salud180.com/salud/fda-suspende-ensayo-terapia-contra-cancer-muerte-tres-pacientes>

La FDA, suspendió un ensayo clínico en Fase I de una innovadora terapia contra el cáncer que está siendo desarrollada conjuntamente por BioNTech y MedLink Therapeutics, tras la muerte de tres participantes.

#### ¿Por qué la FDA suspendió el estudio clínico de una terapia contra el cáncer?

De acuerdo con un comunicado emitido por el gigante farmacéutica BioNTech de Alemania, la FDA suspendió parcialmente un estudio clínico en etapa inicial de un fármaco experimental, llamado BNT326/YL202 anticuerpo-fármaco (ACD) contra el cáncer debido a la muerte de tres pacientes.

Dicha suspensión afecta a la inscripción de nuevos pacientes al ensayo de Fase I, el cual es patrocinado por MediLink, se trata del primer estudio multicéntrico, abierto en humanos, que se realiza en EE UU y en China, donde MediLink tiene su sede.

La FDA actuó después de que la farmacéutica BioNTech revelara el 14 de junio que tres pacientes fallecieron durante el ensayo del tratamiento. Sin embargo, no se ofrecieron mayores detalles.

"La FDA ha compartido con MediLink su preocupación de que BNT326/YL202 pueda, en dosis más altas, exponer a los seres humanos a un riesgo significativo e irrazonable de enfermedades o lesiones", reveló BioNTech en un comunicado.

#### ¿En qué casos la FDA puede suspender ensayos clínicos?

La FDA puede suspender ensayos clínicos por varias razones para proteger a los participantes y garantizar la integridad del estudio. Las causas incluyen preocupaciones sobre la seguridad, como efectos adversos graves inesperados, problemas con la calidad de los datos recopilados o falta de adherencia a las regulaciones y protocolos del ensayo.

Por otra parte, también se pueden suspender ensayos cuando existe evidencia de fraude o si los beneficios del tratamiento o medicamentos no superan los efectos secundarios.

#### ¿Quién aprueba los ensayos clínicos?

Los ensayos clínicos son investigaciones científicas que evalúan la efectividad de nuevos tratamientos y descubrimientos médicos en pacientes, estos son aprobados por varias entidades para asegurar la seguridad y eficacia de los tratamientos en investigación.

Primero, el comité de ética o junta de revisión institucional (CEI o IRB) revisa y aprueba el protocolo del estudio. Después, la FDA evalúa y otorga la autorización final para comenzar el ensayo clínico, asegurándose de que se cumplen todas las regulaciones y estándares de seguridad.

**Nota de Salud y Fármacos:** Según informó Reuters [1], el fármaco en estudio BNT326 / YL202 es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que se estaba estudiando en pacientes cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de mama que habían recibido otros tratamientos. Los ADC, se describen a

menudo como "misiles guiados", porque están diseñados para atacar solo las células cancerosas, a diferencia de la quimioterapia convencional, lo que podría reducir el daño a las células normales. La suspensión parcial afecta a la inscripción de nuevos pacientes en el ensayo en EE UU, dijo BioNTech.

### La FDA suspende parcialmente un ensayo de Salarius Pharmaceuticals

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: seclidemstat, inhibidor oral de LSD1, efectos adversos durante ensayos clínicos, riesgos de participar en ensayos clínicos**

La FDA ha impuesto una suspensión parcial de los ensayos clínicos de Salarius que incluye su principal candidato a fármaco seclidemstat (SP-2577), un inhibidor oral de LSD1 que se estaba probando en tumores hematológicos y sólidos.

Según *First World Pharma* [1], Salarius dijo que los investigadores del MD Anderson Cancer Center (MDACC) les notificaron de un "evento adverso grave e inesperado de grado 4" en un paciente que participaba en el ensayo patrocinado por MDACC. El estudio está evaluando seclidemstat en combinación con azacitidina en adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Con esta suspensión parcial se interrumpe el reclutamiento, pero los pacientes que se han beneficiado del tratamiento pueden

### Referencia

1. US FDA puts partial clinical hold on BioNTech's early-stage study of cancer drug, Reuters, June 17, 2024  
<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-puts-partial-clinical-hold-biontechs-early-stage-study-cancer-drug-2024-06-17/>

permanecer en el estudio. No se cuenta con información detallada del evento adverso.

La empresa había obtenido resultados alentadores durante el estudio de fas I/II de aumento de dosis. Se notificó una tasa de respuesta general del 43 % en 14 pacientes con SMD y LMMC de riesgo predominantemente alto que habían fracasado o recaído previamente después del tratamiento con agentes hipometilantes. La mediana de supervivencia general fue de 18,5 meses, con una mediana de supervivencia sin complicaciones de 7,2 meses.

Seclidemstat también se está investigando en un estudio de fase I/II patrocinado por una compañía para el sarcoma de Ewing.

### Fuente Original

1. Anna Bratulic. Salarius blood cancer study on partial hold in wake of serious adverse event. First World Pharma, 11 de julio de 2024  
<https://firstwordpharma.com/story/5874846>

### La FDA de EE UU suspende parcialmente los estudios de fármacos de Zentalis contra el cáncer tras la muerte de un paciente

(US FDA puts Zentalis' cancer drug studies on partial hold after patient deaths)

Reuters, 18 de junio de 2024

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-puts-partial-clinical-hold-zentalis-cancer-drug-studies-shares-drop-2024-06-18/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

**Tags: efectos adversos durante ensayos clínicos, riesgos de participar en ensayos clínicos, Zentalis Pharmaceuticals, azenosertib**

El regulador de salud de EE UU ha parado parcialmente tres estudios de *Zentalis Pharmaceuticals* que evalúan un medicamento contra el cáncer tras la muerte de dos participantes, dijo la compañía el martes.

En las primeras horas de la bolsa las acciones de la empresa bajaron cerca de un 26% a US\$6,22.

El fármaco azenosertib se estaba probando contra tumores sólidos en un estudio en etapa inicial, y en pacientes con un tipo de cáncer de ovario y útero en dos estudios de etapa intermedia.

Matthew Biegler, analista de Oppenheimer, comentó: "No creemos que esto sea el final del azenosertib" y agregó que los problemas que llevaron a la suspensión se pueden resolver con un mejor monitoreo de pacientes y medidas preventivas.

La compañía explicó que aunque se continuarán administrando las dosis a los participantes ya inscritos, se ha paralizado la

inscripción de participantes adicionales en los estudios de etapa intermedia.

Kimberly Blackwell, directora ejecutiva, en una conferencia telefónica dijo que la decisión de la suspensión clínica parcial es necesaria para continuar el desarrollo de azenosertib como monoterapia, y agregó que otros estudios que prueban el medicamento en combinación con otros productos pueden continuar.

Según la compañía, la decisión del regulador se produce después de que murieran dos participantes en el estudio de cáncer de ovario debido a una presunta infección de la sangre asociada con el tratamiento, dijo la compañía.

El azenosertib pertenece a una clase de medicamentos que inhiben una proteína llamada WEE1, que se puede encontrar en cantidades más altas de lo normal en algunos tipos de células cancerosas.

Zentalis dijo que planea compartir datos adicionales sobre la eficacia y seguridad del azenosertib en el ensayo de cáncer de

ovario a finales de este año, y agregó que está trabajando con la FDA para resolver la suspensión clínica.

### Muere un participante en un ensayo clínico con una terapia génica de Pfizer

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: ensayo clínico pacientes Duchenne, fordadistrogene movaparvovec, riesgos de participar en un ensayo clínico, Elevidys, Sarepta**

Un niño murió mientras participaba en el ensayo de fase II DAYLIGHT, que estudia la terapia génica experimental de Pfizer en pacientes con la distrofia muscular de Duchenne. Pfizer dijo que el niño, que estaba inscrito en un ensayo para niños de 2 o 3 años, recibió la terapia el año pasado y murió de un paro cardíaco, pero que los investigadores aún no habían determinado con precisión qué sucedió o si la muerte estaba relacionada con el tratamiento.

El ensayo DAYLIGHT evalúa la seguridad y la expresión de los biomarcadores de fordadistrogene movaparvovec en pacientes pediátricos masculinos.

Esta es la segunda vez que Pfizer anuncia una muerte en sus ensayos de terapia génica de Duchenne, un niño de 16 años murió a finales de 2021. No se han reportado muertes por la terapia génica de Sarepta, Elevidys, aunque varios pacientes fueron hospitalizados y aún no se dispone de datos completos de seguridad.

Pfizer dijo que está investigando la muerte con los reguladores y con el comité independiente de monitoreo de datos. Mientras tanto, la compañía ha dejado de administrar fordadistrogene movaparvovec a los pacientes en la parte cruzada de otro ensayo de fase III controlado aleatorio, llamado CIFFREO; es decir, no se administrarán más dosis a los pacientes que inicialmente recibieron un placebo en el ensayo. La dosificación se ha completado en otros estudios en curso de fordadistrogene movaparvovec.

El año pasado, varias compañías biofarmacéuticas que desarrollan terapias génicas para la distrofia muscular de Duchenne, incluidas Pfizer y Sarepta, formaron un grupo de trabajo para investigar las reacciones adversas graves observadas en los ensayos clínicos de sus respectivos candidatos, específicamente la debilidad muscular severa y la inflamación.

#### Fuente Original

1. Pfizer Pauses Dosing DMD Gene Therapy in Phase III Crossover Study After Patient Death. Precision Medicine, May 08, 2024 <https://www.precisionmedicineonline.com/inherited-disease/pfizer-pauses-dosing-dmd-gene-therapy-phase-iii-crossover-study-after-patient>

### MacroGenics cierra un ensayo tras la muerte de varios participantes

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)

**Tags: riesgos de participar en un ensayo clínico, anticuerpos anticancerígenos, enoblituzumab, MacroGenics, anticuerpo monoclonal anti-PD-1, retifanlimab, tebotelimab biespecífico**

Según FierceBiotech [1] MacroGenics ha cerrado un ensayo clínico de fase 2 de su anticuerpo anticancerígeno enoblituzumab tras la muerte de siete de 62 participantes, posiblemente por eventos hemorrágicos. Esto significa que dos de los tres productos de MacroGenics dirigidos a la proteína B7-H3 han tenido problemas, pero la empresa sigue adelante con el tercer candidato.

MacroGenics detuvo el desarrollo de un biespecífico B7-H3xCD3 a principios de 2020, y siguió impulsando un anticuerpo monoclonal, enoblituzumab, y un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), MGC018, contra el punto de control inmunitario.

El año pasado empezó un ensayo clínico de fase II con el monoclonal para tratar el carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico de cabeza y cuello (SCCHN). Pero tras la muerte de 7 de 62 participantes lo cerró bruscamente. Las

hemorragias son un evento adverso conocido, pero en este caso la tasa fue excesivamente elevada. En un ensayo clínico con bevacizumab (Avastin, Roche) en SCCHN, las tasas de mortalidad relacionadas con hemorragias en los grupos de tratamiento y control con quimioterapia fueron del 3,6 % y el 1 %, respectivamente. La tasa en el estudio de MacroGenics fue del 11,3%.

Los investigadores evaluaron seis de las muertes como secundarias a la progresión de la enfermedad y/o no relacionadas con el tratamiento del estudio. Se consideró que una de las muertes podría estar relacionada con el tratamiento. Los participantes tomaron enoblituzumab en combinación con el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 retifanlimab o el tebotelimab biespecífico PD-1xLAG-3. Las muertes ocurrieron en ambos grupos del ensayo clínico.

#### Fuente Original

1. Nick Paul Taylor. MacroGenics closes solid tumor clinical trial after 7 people die. FierceBioetech, 11 de julio de 2022 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/macrogenics-closes-solid-tumor-clinical-trial-after-7-people-die>

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

### Estándares para ensayos aleatorizados y controlados de eficacia de tratamientos psicológicos. (Standards for randomized controlled trials of efficacy of psychological treatments).

DC. Mohr

World Psychiatry. 2024 Jun;23(2):286-287. doi: 10.1002/wps.21207

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11083909/> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

Después de discutir los aspectos que afectan a los ensayos clínicos aleatorizados que prueban intervenciones psicológicas, el artículo concluye con el siguiente párrafo:

El ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA) es el estándar de oro para generar evidencia sobre el desempeño de las intervenciones de salud, incluyendo los tratamientos psicológicos como la psicoterapia. De hecho, un tratamiento basado en la evidencia se define como aquel que se apoya en dos o más ECA de gran calidad.

Los ECA de tratamientos psicológicos comparten muchos de los métodos básicos con los ECA farmacológicos, incluyendo una descripción clara de la muestra de participantes, la aleatorización a un grupo experimental o control, y una evaluación estandarizada que sea coherente en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, los ECA de tratamientos psicológicos presentan algunos desafíos únicos, incluyendo las

especificaciones sobre el problema que hay que controlar, los procedimientos para preservar la integridad del tratamiento y temas relacionados con los ensayos de intervenciones digitales.

En resumen, los ECA bien controlados de las intervenciones psicológicas son necesarios para proteger a todas las partes interesadas, incluyendo a los pacientes, de los tratamientos ineficaces. Las consideraciones exclusivas de los ECA para las intervenciones psicológicas incluyen la definición de las condiciones que hay que controlar y garantizar que los procedimientos para preservar la integridad del tratamiento son consistentes en todos los grupos de tratamiento. Dado el creciente número de ECA para intervenciones digitales de salud mental, las metodologías ECA se deben adaptar aún más para tener en cuenta la naturaleza evolutiva de las tecnologías digitales, que pueden incluir métodos que permitan la iteración de la aplicación experimental durante el ensayo.

### Asociaciones entre los marcadores indirectos y los resultados clínicos de los tratamientos de enfermedades crónicas no oncológicas. (Associations Between Surrogate Markers and Clinical Outcomes for Nononcologic Chronic Disease Treatments).

Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al.

JAMA. 2024;331(19):1646-1654. doi:10.1001/jama.2024.4175

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (3)*

**Tags:** valor de los indicadores indirectos, indicadores subrogados, uso de indicadores subrogados, validación de los indicadores subrogados

**Pregunta:** ¿Cuál es la fuerza de la asociación entre los marcadores indirectos que se utilizan como criterios de valoración primarios en los ensayos clínicos pivotaes (para respaldar la aprobación por parte de la FDA) de los medicamentos para tratar enfermedades crónicas no oncológicas y los resultados clínicos?

**Hallazgos:** No se identificaron metaanálisis de ensayos clínicos que examinaran la fuerza de la asociación entre los efectos del tratamiento medidos a través de criterios de valoración indirectos y los resultados clínicos para 22 (59%) de los 37 criterios de valoración indirectos para 32 enfermedades crónicas, mientras que se identificó al menos 1 para 15 (41%), aunque pocos aportaron pruebas sólidas de su asociación con el efecto del tratamiento.

**Significado:** La mayoría de los criterios de valoración indirectos que se utilizaron como criterios de valoración primarios en los ensayos clínicos para respaldar la aprobación de la FDA de medicamentos que tratan enfermedades crónicas no oncológicas carecen de pruebas sólidas de asociaciones con los resultados clínicos de los metaanálisis publicados.

### Resumen

**Importancia:** Los criterios indirectos de valoración se utilizan cada vez más como criterios de valoración principales en los ensayos clínicos que respaldan la aprobación de fármacos.

**Objetivo:** Resumir sistemáticamente la evidencia a partir de metaanálisis, revisiones sistemáticas y metaanálisis, y análisis agrupados (en adelante, metaanálisis) de ensayos clínicos que examinaron la fuerza de la asociación entre los efectos del tratamiento medidos mediante criterios de valoración indirectos y los resultados clínicos en enfermedades crónicas no oncológicas.

**Fuentes de datos:** *Adult Surrogate Endpoint Table* de la FDA (Cuadro de criterios indirectos de valoración para adultos) y MEDLINE desde su inicio hasta el 19 de marzo de 2023.

**Selección de estudios:** Tres revisores seleccionaron los metaanálisis de ensayos clínicos; Se excluyeron los metaanálisis de los estudios observacionales.

**Extracción y síntesis de datos:** Dos revisores extrajeron los coeficientes de correlación, los coeficientes de determinación, las pendientes de los gráficos, las estimaciones del efecto o los resultados de los análisis de metarregresión entre los criterios de valoración indirectos o subrogados y los resultados clínicos.

**Resultados y medidas principales:** El coeficiente de correlación o coeficiente de determinación, cuando se informó, se clasificó como de asociación fuerte ( $r \geq 0,85$  o  $R^2 \geq 0,72$ ); los hallazgos primarios se resumieron de otra manera.

**Resultados:** Se incluyeron treinta y siete criterios indirectos de valoración enumerados en la tabla de la FDA y utilizados como criterios de valoración primarios en ensayos clínicos de 32 enfermedades crónicas no oncológicas únicas. Para 22 (59%) criterios de valoración indirectos (21 enfermedades crónicas), no se identificó ningún metaanálisis elegible. Para 15 (41%) criterios de valoración indirectos (14 enfermedades crónicas) se identificó al menos 1 metaanálisis, 54 en total (mediana por criterio de valoración indirecto, 2,5; rango intercuartílico, 1,3-6,0); entre estos, la mediana del número de ensayos y pacientes metaanalizados fue de 18,5 (rango intercuartílico, 12,0-43,0) y 90.056 (rango intercuartílico, 20.109-170.014), respectivamente. Los 54 metaanálisis informaron 109 pares únicos de criterios de valoración indirectos-resultados clínicos: 59 (54%) informaron al menos 1  $r$  o  $R^2$ , 10 (17%) de los cuales informaron al menos 1 clasificado como de asociación fuerte, mientras que 50 (46%) solo informaron pendientes, estimaciones del efecto o resultados de análisis de metarregresión, 26 (52%) de los cuales informaron al menos 1 resultado estadísticamente significativo.

**Conclusiones y relevancia:** La mayoría de los criterios de valoración indirectos utilizados como criterios de valoración primarios en los ensayos clínicos para respaldar la aprobación de la FDA de medicamentos que tratan enfermedades crónicas no oncológicas carecían de pruebas sólidas de asociaciones con los resultados clínicos en los metaanálisis publicados.

**Nota de Salud y Fármacos:** Una nota publicada en *Regulatory News* [1] enfatiza que más de la mitad de los criterios de valoración indirectos no oncológicos enumerados en la [Tabla de Criterios de Valoración de Sustitutos en Adultos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos \(FDA\)](#) no cuentan con un metanálisis de ensayos clínicos que evalúen la relación entre el efecto del tratamiento medido a través del criterio de valoración indirecto o subrogado y el resultado clínico. Si bien los criterios de valoración indirectos se utilizaron como criterios de valoración primarios para los medicamentos en ensayos clínicos para enfermedades tanto bajo la aprobación acelerada como bajo las vías de aprobación tradicionales, los investigadores identificaron 17 criterios de valoración indirectos (77%) que se utilizaron para medicamentos que se estaban considerando para la aprobación tradicional.

### **La integración de los ensayos clínicos en la práctica médica. Reparar una casa dividida** (*The Integration of Clinical Trials with the Practice of Medicine. Repairing a House Divided*)

Derek C. Angus, Alison J. Huang, Roger J. Lewis et al, para el Summit de JAMA sobre participantes en ensayos clínicos  
*JAMA*. 2024;332(2):153-162. doi:10.1001/jama.2024.4088

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2819411> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (3)

**Tags:** ensayos clínicos pragmáticos, ensayos que aporten a la práctica clínica

#### **Resumen**

**Importancia:** La prestación óptima de los servicios médicos, tanto ahora como en el futuro, requiere un ciclo continuo de

Los criterios de valoración indirectos clasificados por la FDA como apropiados para la aprobación acelerada incluyeron criterios de valoración indirectos para la enfermedad de Alzheimer (3 estudios) y la enfermedad glomerular primaria (1 estudio). Para las vías de aprobación tradicionales, los criterios de valoración indirectos se utilizaron en intervenciones para tratar la hipercolesterolemia (11 estudios), hipertensión (10 estudios), diabetes tipo 2 (9 estudios), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6 estudios), osteoporosis (6 estudios), hipertrigliceridemia (3 estudios), enfermedad renal crónica (2 estudios), gota (2 estudios), VIH (2 estudios), hiperfosfatemia (1 estudio), fibrosis pulmonar (1 estudio) e hiperparatiroidismo secundario (1 estudio).

"En el caso de los medicamentos que reciben una aprobación acelerada, la expectativa es que satisfagan una necesidad médica insatisfecha. Por lo tanto, podríamos estar más dispuestos a aceptar la incertidumbre introducida por un criterio de valoración indirecto (dado que los estudios confirmatorios se realizan en el entorno posterior a la comercialización)", dijo Wallach en una entrevista. "Sin embargo, para los medicamentos que reciben la aprobación tradicional, se esperaría que ya haya evidencia que respalde la asociación entre el efecto del tratamiento en el criterio de valoración indirecto y en el efecto del tratamiento en un resultado clínico específico.

La FDA podría hacer más para destacar los criterios de valoración indirectos "validados". Se desconocen los requisitos de la FDA para incluir y eliminar criterios de valoración indirectos de su Tabla, pero la FDA requiere evidencia de metaanálisis como requisito mínimo para usar criterios de valoración indirectos en la aprobación tradicional.

El estudio plantea "preocupaciones sobre la validez y fiabilidad de la evidencia de los ensayos clínicos que demuestran la eficacia del producto cuando los ensayos utilizaron criterios de valoración indirectos como puntos finales primarios de eficacia.

#### **Referencias**

1. Cavren J Study: Many non-oncologic surrogate markers lack meta-analyses linking them to outcomes. *Regulatory News*, 22 April 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/4/study-many-non-oncologic-surrogate-markers-lack-me>
2. US Food and Drug Administration's (FDA) Adult Surrogate Endpoint Table <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

generación, difusión y asimilación de conocimientos relacionados con la mejor manera de prestar los servicios, no sólo determinando qué intervenciones funcionan, sino también la mejor manera de garantizar que se proporcionen a quienes las necesitan. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el instrumento más riguroso para determinar qué funciona en la atención

médica. Sin embargo, graves problemas con la forma como se realizan los ensayos clínicos y la falta de integración de los ensayos clínicos en los servicios de atención médica comprometen la capacidad de la medicina para servir mejor a la sociedad.

**Observaciones:** En la mayoría de los países ricos en recursos, los ensayos clínicos y las empresas de prestación de servicios de salud funcionan como entidades separadas, con objetivos, infraestructura e incentivos separados. Consecuentemente, los ECA suelen ser poco pertinentes y responden poco a las necesidades de los pacientes y de los responsables de la prestación de servicios. Al mismo tiempo, los sistemas de prestación de servicios de salud a menudo se desvinculan de los ensayos clínicos y no logran incorporar rápidamente los conocimientos generados a partir de los ECA en la práctica clínica.

Aunque son problemas de larga data, dado lo que se ha aprendido con la pandemia de covid-19 ahora son más apremiantes. Hay mayor conciencia del desproporcionado impacto de la falta de acceso de las poblaciones vulnerables a una atención óptima y se reconoce que la revolución digital ofrece una oportunidad sin precedentes de mejorar la atención médica.

Hay cuatro áreas principales que se deben mejorar. En primer lugar, especialmente en EE UU, se requiere mayor claridad para garantizar la regulación y supervisión adecuadas de la ciencia relacionada con la implementación, mejorar la calidad, ensayos clínicos integrados y sistemas de salud que van incorporando conocimientos nuevos.

En segundo lugar, se requieren más diseños de estudios que incorporen mejoras en la eficiencia estadística y logística, que reduzcan la carga para los participantes y los médicos, permitiendo que los ensayos sean más inteligentes, seguros y rápidos.

En tercer lugar, los ECA podrían ser considerablemente más receptivos y eficientes si se integraran mejor con las historias clínicas electrónicas. Sin embargo, este avance requiere que primero se adopten más estándares y procesos diseñados para garantizar que los datos de salud sean confiables y precisos, y se puedan transferir de manera responsable y eficiente entre plataformas y organizaciones.

En cuarto lugar, para abordar los problemas descritos anteriormente hay que alinear a las partes interesadas en los ensayos clínicos y a las empresas de prestación de servicios de salud a través de incentivos financieros y no financieros, que se podrían establecer mediante una nueva legislación. Existen soluciones para cada uno de estos problemas, y hay ejemplos de éxito para cada uno de ellos, pero se ha fracasado en implementarlos a una escala adecuada.

**Conclusiones y pertinencia:** Podría decirse que el abismo entre la atención actual y la que podría prestarse nunca ha sido tan grande. Un factor clave es que las dos vertientes de la generación e implementación del conocimiento, los ensayos clínicos y las empresas de prestación de atención médica, funcionan como una casa dividida. Una mejor integración de estos dos mundos es

clave para acelerar la mejora en la prestación de servicios de salud.

**Nota de Salud y Fármacos.** Jeff Craven [1] hizo un comentario sobre ese evento en el que destaca lo siguiente:

Hay bastante incertidumbre en algunas áreas clínicas a pesar de los 40.000 ECA que se registran cada año en ClinicalTrials.gov y dijeron que las pautas de tratamiento publicadas por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE UU y por las sociedades médicas a menudo se basan en la opinión de expertos y hacen referencia a pocos ECA de alta calidad en sus recomendaciones.

Gran parte del problema se debe a que los ECA se realizan en entornos muy controlados e inscriben a participantes que no se parecen a la población más grande de pacientes que sufren una afección. Por otro lado, los ECA pueden proporcionar respuestas amplias que pueden ayudar a los pacientes en conjunto, pero ser perjudiciales para ciertas poblaciones de pacientes.

La naturaleza aislada de los ecosistemas de ensayos clínicos y la prestación de atención médica significa que los médicos no están implementando los resultados de los ECA, y los ECA no responden a preguntas que conducirían a mejoras en el entorno clínico.

Para ser relevantes y receptivos, los RCT deben abordar las preguntas correctas y ser oportunos, seguros y eficientes. También deben integrarse en la atención de manera que garanticen cambios en la atención en respuesta a resultados significativos de los ensayos.

Se necesita que el diseño del estudio este centrado en el paciente y la comunidad. "Para que los ECA sean más relevantes y respondan mejor a las necesidades de los pacientes, los pacientes y las comunidades deben participar en la selección, la estrategia y el diseño de los ensayos", explicaron los autores. Esto incluye mirar a otras industrias, que emplean pruebas A/B, y observar qué diseños de estudio novedosos han tenido éxito, como los ensayos de plataforma adaptativa vistos en los ensayos clínicos RECOVERY y REMAP-CAP COVID-19 que permiten a los investigadores agregar preguntas de estudio como enmiendas al estudio, en lugar de realizar un ensayo completamente nuevo.

Funcionarios de la FDA (Ali Abbasi, Lesley Curtis y el comisionado de la FDA, Robert Califf), dijeron que la investigación clínica pragmática es un buen "término medio" entre los ECA y los estudios observacionales para responder a las preguntas clínicas después de la autorización de la comercialización y "merece mucha más atención y énfasis".

"Este tipo de investigación es especialmente prometedora cuando se integra en los sistemas de atención médica, donde puede ayudar a los investigadores a evitar algunos de los inconvenientes más críticos de los ensayos clínicos 'tradicionales', como sus costos sustanciales, a veces prohibitivos, así como la pérdida de representación diversa que puede surgir de la realización de ensayos en entornos que no son representativos de todos los entornos de práctica clínica y poblaciones de pacientes.", dijeron.

La FDA está interesada en la investigación clínica pragmática, en las áreas de respuesta a preguntas clínicas en estudios posteriores a la comercialización, evaluación de la edición de genes para enfermedades raras y en enfermedades crónicas como la diabetes, la obesidad y la enfermedad de Alzheimer.

"La investigación clínica pragmática puede informar las decisiones regulatorias y, al mismo tiempo, apoyar a los pacientes, los médicos, los sistemas de salud y los pagadores a

hacer una evaluación de la efectividad comparativa de los tratamientos y tomar decisiones sobre el valor relativo de las diferentes intervenciones", dijeron los funcionarios de la FDA.

#### **Referencia**

1. Craven Jeff. Experts, FDA officials discuss future of clinical trials. Regulatory News, 3 de junio de 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/6/experts.-fda-officials-discuss-future-of-clinical>.