

# **Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos***

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

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 23, número 1, febrero 2020**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
StevenOrozco Arcila, Colombia

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.

#### Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999 079

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23(1)*

<b>Investigaciones</b>	
Sesgo de patrocinio en los ensayos clínicos: ¿amenaza o conciencia creciente? Jefferson T (2019)	1
Plan de medicamentos prioritarios de la Agencia Europea de Medicamentos a los dos años: una evaluación de estudios clínicos que respaldan los medicamentos elegibles Neez E, Hwang TJ, Sahoo SA, Naci H.	8
Percepción de diversos sectores sociales de Colombia sobre los biobancos con fines de investigación. Serrano, NC et al	8
El uso de medidas de impacto indirectas validadas y no validadas en dos vías de aprobación aceleradas de la Agencia Europea de Medicamentos: un estudio transversal de productos autorizados 2011-2018 Bruce CS, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P	8
No finalización y no publicación de ensayos que estudian enfermedades raras: un análisis transversal Rees CA, Pica N, Monuteaux MC, Bourgeois FT.	10
Evaluación de ensayos clínicos en Brasil: historia y actualidad Gouy CML, Porto TF, Penido C.	11
Viabilidad de usar datos de la práctica clínica para replicar la evidencia de ensayos clínicos Victoria L. Bartlett et al	12
<b>Globalización y Ensayos Clínicos</b>	
Corea del Sur se prepara para atraer ensayos clínicos	13
Los datos sugieren que las iniciaciones de ensayos de terapia celular y genética en Europa van a la zaga de América del Norte: éstas son las razones	13
<b>Ensayos Clínicos y Ética</b>	
Pagar para poder participar en ensayos clínicos ¿es ético?	16
¿Para qué sirven los estudios pos-comercialización que inicia la industria?	16
El investigador de Tri-Cities ganó US\$5,6 millones en ensayos falsos con medicamentos. Ahora enfrenta una vida en prisión	17
Científicos esquivan a la FDA para ofrecer un tratamiento antienvjecimiento por US\$1 millón en Colombia	18
La compañía probó medicamentos implantados no aprobados en prisioneros de Louisiana en un ensayo clínico aparentemente ilegal. La FDA debe investigar	20
<b>Regulación, Registro y Diseminación de Resultados</b>	
El sesgo hace que el éxito de casi la mitad de los ensayos europeos con medicamentos contra el cáncer se haya 'exagerado': informe	21
CE ofrece mayor claridad sobre la regulación de los ensayos clínicos	22
Comisión Europea explica lo que significa autorizar ensayos clínicos con condiciones	23
Investigadores advierten que la ley europea de datos impide estudios sobre diabetes y Alzheimer	23
EMA advierte que sus esfuerzos por la transparencia de los ensayos clínicos podrían peligrar	24
¿Cuándo pueden los resultados de la práctica clínica traducirse en evidencia creíble? Los funcionarios de la EMA discuten	25
La FDA finaliza la guía sobre diseños de ensayos adaptativos	26
Francia mantendrá esquemas de aprobación rápida de ensayos clínicos	27
Compartir datos de ensayos clínicos: lecciones del proyecto YODA	27
La decisión de Canadá de publicar más datos de ensayos clínicos presiona a la FDA	29
Según un informe, se publican más resultados de ensayos en bases de datos públicos, pero no son de calidad	31

<b>Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes</b>	
Los participantes en ensayos clínicos de fase 3 usan con frecuencia la medicina complementaria	33
<b>Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés</b>	
A las puertas de ESMO, un estudio cuestiona la credibilidad de la evidencia de los ensayos	34
¿Se pueden replicar los resultados de los ensayos clínicos utilizando información procedente de la práctica clínica?	34
Resultados de los proyectos piloto para explorar el uso de evidencia procedente de la práctica clínica	35
La inteligencia artificial y los ensayos clínicos ¿nos podemos fiar?	35
Por qué fracasan tantos medicamentos contra el cáncer: según un estudio, los genes que se creía que eran "esenciales" para la supervivencia del tumor no lo son	36
Las dificultades de las empresas para sacar medicamentos nuevos	37

## Investigaciones

### Sesgo de patrocinio en los ensayos clínicos: ¿amenaza o conciencia creciente?

(*Sponsorship bias in clinical trials – growing menace or dawning realisation?*)

Jefferson T (2019)

*JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*

<https://www.jameslindlibrary.org/articles/sponsorship-bias-in-clinical-trials-growing-menace-or-dawning-realisation/>

Traducido por Salud y Fármacos

#### Introducción

Si las decisiones terapéuticas deben basarse en los resultados de la investigación clínica, los pacientes y los prescriptores tienen que poder confiar en los resultados de la investigación que se les presentan. En las últimas décadas, la credibilidad de gran parte de la evidencia que ha ocasionado la adopción de algunas de las intervenciones preventivas y terapéuticas más populares se ha visto socavada por el sesgo de patrocinio.

El sesgo de patrocinio es la distorsión del diseño y de los informes de los ensayos clínicos para favorecer los objetivos del patrocinador. Al usar la palabra "patrocinador" no estoy insinuando que los orígenes del sesgo sean única o principalmente comerciales. Los patrocinadores son los financiadores y las partes interesadas que participan en el diseño, la configuración, la ejecución y la presentación de informes de ensayos clínicos, incluyendo los miembros de los equipos de investigación.

Hasta hace poco, las distorsiones por el sesgo de patrocinio se reconocían como importantes pero difíciles de identificar con certeza, por el secretismo que rodea a los ensayos clínicos con medicamentos. Desarrollos recientes, como la relajación del acceso al material regulatorio (Götzsche y Jørgensen 2011), han logrado que los esfuerzos para identificar y describir el sesgo de patrocinio hayan tenido un éxito relativo.

El problema del sesgo de patrocinio fue reconocido hace un siglo. En 1917, Torald Sollman advirtió sobre los efectos del secreto y la cercanía entre quienes fabrican medicamentos, quienes hacen los ensayos y quienes los publican. Como miembro del Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Estadounidense (precursor de la FDA de EE. UU.), Sollman pudo identificar la "mala calidad" y el secretismo (sesgo de publicación) como amenazas importantes a la credibilidad de los informes presentado al Consejo.

*"Algunos documentos se hacen pasar por 'informes clínicos', a veces con un espléndido desprecio por todos los detalles que podrían permitir juzgar su valor y su importancia, a veces con la presentación más tediosa de todo tipo de observaciones de rutina que no guardan relación con el problema"...*

*... "Cuando las empresas comerciales afirman basar sus conclusiones en informes clínicos, la profesión tiene derecho a esperar que estos informes se sometan a una revisión competente e independiente. Cuando dichos informes se mantienen secretos, es imposible que alguien decida qué proporción de ellos es confiable y qué proporción es irreflexiva, incompetente o complaciente ..."*

*... "Los que colaboran deben darse cuenta de que, en las condiciones actuales, están colaborando, no tanto para*

*determinar el valor científico, sino más bien para establecer el valor comercial del producto"* (Sollmann, 1917).

El meollo del problema se encuentra en estas simples observaciones de Sollman. Cuando el ensayo clínico está diseñado para mejorar la comprensión del problema, es menos probable que el diseño y los informes estén distorsionados por el sesgo. Sin embargo, cuando los ensayos se ejecutan por razones distintas al avance científico, como cuando se hacen para obtener permisos de comercialización, ganancias o avanzar profesionalmente, es probable que haya sesgo, incluso cuando no haya estado presente desde el principio.

No fue sino hasta seis décadas después de haberse publicado el artículo de Sollmann que comenzaron a surgir investigaciones empíricas sobre el sesgo de patrocinio. En 1980, Elina Hemminki publicó su estudio pionero de 566 informes de ensayos clínicos con medicamentos psicotrópicos que se habían entregado para apoyar las solicitudes de comercialización en Suecia y Finlandia durante un período de cuatro años no consecutivos en la década de los años 60 y 70 (Hemminki 1980). Los objetivos de Hemminki eran tres: definir el número de ensayos que acompañan a las solicitudes, determinar su calidad y lo que sucedía con la publicación de estos ensayos, y evaluar si la información incluida en los informes podía utilizarse para identificar daños. Su investigación bien podría ser la primera que utiliza documentos regulatorios para explorar el sesgo de publicación y su asociación con el contenido de los informes. La lista de problemas que identificó también podría haberse compilado 30 años después: secretismo, selección de resultados, sesgo de publicación, autoría fantasma, diseño distorsionado a favor de probar la efectividad a corto plazo, y asociación inversa entre el informe de daños y la probabilidad de publicación (Dickersin y Chalmers 2010).

En este artículo, para investigar la naturaleza específica del sesgo de patrocinio, reviso los documentos que posteriormente han aplicado el método conceptualmente simple de Hemminki para comparar los informes de ensayos clínicos de medicamentos presentados a los reguladores con las publicaciones posteriores sobre los mismos ensayos. Aunque la evidencia disponible se relaciona principalmente con ensayos clínicos de interés comercial, esto no significa que la academia tenga estándares más altos de presentación de informes; la evidencia disponible sugiere que no es así (Goldacre et al.2018), sino que el sesgo de patrocinio es más difícil de estudiar en ensayos no comerciales.

Una manifestación del sesgo de patrocinio es elegir comparadores para dar la impresión de que los nuevos medicamentos son más efectivos o seguros que las alternativas existentes (Mann y Djulbegovic 2012). Más adelante, presento ejemplos de cómo las distorsiones de diseño pueden alterar la conclusión de un ensayo clínico o engañar a los lectores.

**Sesgo de patrocinio reflejado en sesgos al informar**

En las dos décadas que siguieron a las observaciones de Hemminki, los problemas del sesgo de patrocinio y sus consecuencias más importantes fueron investigados y definidos por un puñado de investigadores que evaluaron proyectos presentados a reguladores o comités de ética de investigación. Easterbrook y sus colegas encontraron que solo el 48% de los ensayos presentados a un comité de ética entre 1984 y 1987 se publicaron, y que la publicación era más probable si se habían encontrado diferencias estadísticamente significativas (Easterbrook et al. 1991).

En 1992, Dickersin y sus colegas agregaron otra dimensión. Utilizando una muestra similar, documentaron el sesgo de publicación asociado con el patrocinio externo. Su encuesta encontró que los investigadores eran reacios a presentar informes de investigaciones decepcionantes para su publicación, aunque los estudios financiados por los NIH tenían una tasa de publicación más alta que los estudios patrocinados por la industria (Dickersin et al. 1992).

Melander y colaboradores evaluaron 42 ensayos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) controlados con placebo que se entregaron a los reguladores suecos entre 1983 y 1999. Descubrieron que se habían ignorado los métodos de análisis establecidos en los protocolos y en su lugar se presentaron los análisis más favorables para los nuevos productos. También era frecuente encontrar múltiples publicaciones de los mismos ensayos "positivos" (Melander et al. 2003).

Chan y sus colegas dieron seguimiento a una cohorte de 274 protocolos de ensayos que se presentaron a un comité de ética de investigación danés en la década de 1990 y compararon su contenido con los informes posteriores. Esta comparación reveló diferencias sistemáticas en los informes de resultados que se asociaron con la significancia estadística de las comparaciones. Los que tenían tasas más altas de daños significativos tuvieron menor probabilidad de que estos fueran informados al público. Los investigadores negaron la supresión de datos a pesar de que la evidencia indicaba claramente lo contrario (Chan et al. 2004).

Una importante innovación en los métodos utilizados para estudiar el sesgo de patrocinio se informó en dos artículos publicados en 2008 (Turner et al. 2008; Rising et al. 2008). Estos compararon la información de los informes de la FDA que están disponibles gratuitamente y contienen las fortalezas y debilidades de los ensayos clínicos presentados por los patrocinadores para respaldar las solicitudes de comercialización con la información de las publicaciones. Esta innovación en la metodología fue importante: estos informes de la FDA a menudo son muy detallados y enumeran todos los ensayos relevantes que se incluyen en las solicitudes de comercialización para indicaciones específicas. Aunque los que investigaron el posible sesgo de patrocinio no tuvieron acceso a los documentos originales, sí tuvieron acceso a las opiniones de los revisores de la agencia. En algunos casos, tuvieron que volver a realizar los análisis originales con los datos que aportaba el patrocinador con cada solicitud. Ambas evaluaciones (Turner et al. 2008; Rising et al. 2008) revelaron importantes discrepancias entre las evaluaciones y conclusiones de la FDA y los informes publicados posteriormente sobre los mismos ensayos.

Psaty y Kronmal, en otro análisis importante, compararon los documentos internos del patrocinador que incluyen los datos de mortalidad presentados a la FDA con dos ensayos publicados sobre el rofecoxib para la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo. El patrocinador ocultó a la FDA su propio análisis interno que muestra un exceso de mortalidad en los brazos de intervención, mientras afirmó que no había un exceso de mortalidad por el simple hecho de ignorar las muertes durante las dos semanas de seguimiento en las que no se administró el tratamiento. Ninguna de las publicaciones contenía ningún análisis estadístico, y el informe del tiempo transcurrido entre la exposición y la muerte no estaba claro (Psaty y Kronmal 2008).

**Para entender el sesgo del patrocinio**

Gracias al trabajo de los grupos que accedieron al material de los reguladores por medios legales, litigios o presión mediática, la década que comenzó en 2009 fue testigo de importantes avances en la comprensión del sesgo del patrocinio y sus efectos. Los tres ejemplos que siguen han utilizado el método de comparación de Hemminki.

El grupo que trabaja en el Instituto Alemán de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG), facultado por la legislación para acceder a los documentos que se entregan a las autoridades regulatorias, ha producido pruebas convincentes de la selección sistemática de datos por parte de los patrocinadores, tanto para entregar a los reguladores como para publicar, poniendo un énfasis excesivo en los beneficios e informando menos o ignorando los daños (Eyding et al. 2010, Wieseler et al. 2012, Wieseler et al. 2013, Köhler et al. 2015).

Al destacar las discrepancias entre las diferentes fuentes de datos para los mismos ensayos, principalmente entre las publicaciones (cuando están disponibles) y los documentos que se entregan a los reguladores, otras análisis han conseguido que se hiciera una reevaluación decisiva de las propiedades de los medicamentos y productos biológicos (Coyne 2012; Jefferson et al. 2012; Rodgers et al. 2013; Fu et al. 2013; Jefferson et al. 2014; Vedula et al. 2013; Maund et al. 2014; Lawrence et al. 2015; Cosgrove et al. 2016; Hodgkinson et al. 2016; Jureidini et al. 2016; Schroll et al. 2016; Mayo-Wilson et al. 2017). En el Cuadro 1 que está disponible en este enlace <https://jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2019/09/Jefferson-2019-Table-1.pdf> se proporciona más detalle de cada una de estas evaluaciones (adaptado de Jefferson et al. 2018).

Otras dos revisiones de estudios comparativos observaron específicamente cómo se informaron los daños en las publicaciones y en los documentos que entregaron a los reguladores, y llegaron a conclusiones similares (Hughes et al. 2014; Golder et al. 2016). Al momento de escribir este artículo, la evaluación de Golder et al. está más actualizada y completa (incluye algunos de los estudios ya citados) y concluyó que "El porcentaje de eventos adversos que se habrían pasado por alto si cada análisis se hubiera basado únicamente en las versiones publicadas oscilaba entre 43% y 100% con una mediana del 64%".

En resumen, este conjunto exhaustivo de evidencia documenta la presencia de distorsiones cuando se compara en detalle la información que se publica con la información que generalmente no es visible. Ha documentado el sesgo que introducen los

patrocinadores al intentar "establecer el valor comercial del producto" - para usar las palabras que escribió Sollman hace más de un siglo.

Aunque la evidencia del sesgo del patrocinador ahora es innegable, sin embargo, no detalla cómo se generan las distorsiones y cómo a veces se ocultan o se malinterpretan. Ilustraré esto con tres ejemplos con los que estoy particularmente familiarizado.

### Tamiflu

El antiviral de la gripe Tamiflu (oseltamivir, Roche) es un medicamento que muchos han almacenado como precaución contra una anunciada pandemia de gripe. En 2010, Roche publicó un ensayo aleatorizado, doble ciego de Tamiflu (WP 16263) administrado diariamente en tres concentraciones diferentes, durante cinco días, versus placebo, en 395 voluntarios (Dutkowski et al. 2010). La sección de Métodos de la publicación informó que:

Se trató de un ensayo clínico internacional, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con grupos paralelos, con placebo como comparador y grupos experimentales tratados con 75, 225, 450 mg de oseltamivir dos veces al día (cada 12 horas) durante cinco días. Se seleccionaron estas dosis para maximizar la posibilidad de detección de cambios electrocardiográficos y otros eventos adversos y se basaron en la tolerancia observada en estudios previos con dosis de hasta 500 mg dos veces al día en adultos [2]. La dosis más alta con la que se podía mantener el ciego con las formulaciones disponibles fue 450 mg. El estudio se realizó entre el 22 de agosto y el 25 de septiembre de 2000.

La sinopsis correspondiente del informe de estudio clínico de 8544 páginas informó de manera similar.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1 Generalidades sobre el diseño

Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparación de grupos paralelos con tres dosis de oseltamivir comparadas con placebo

#### Calendario

Despistaje: días -15 a -2

Estudios basales: día -1

Administración de medicamentos: días, 1, 2, 3, 4, 5

Día intervalo, 6

Alta y Seguimiento: día 7 (dos días después de la última dosis)

El número de participantes requeridos para el estudio fue de 400, y se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes grupos:

Grupo A: oseltamivir 75 mg b.i.d. durante 5 días

Grupo B: oseltamivir 225 mg b.i.d. durante 5 días

Grupo C: oseltamivir 450 mg b.i.d. durante 5 días

Grupo D: placebo b.i.d durante 5 días.

Se tenían que inscribir 100 pacientes en cada grupo

Las sinopsis de los informes de los ensayos clínicos suelen ser muy útiles, exhaustivas y muy estructuradas, y el contenido suele ser coherente con el resto del documento. Sin embargo, cuando revisamos los certificados de análisis de oseltamivir, que forman parte de los requisitos legales reglamentarios y es donde los fabricantes describen la intervención activa y su comparador, descubrimos que las cápsulas que contenían oseltamivir y su placebo, aunque del mismo tamaño, tenían tapas de diferentes colores. Esto significa que el ensayo no pudo ser a doble ciego, aumentando la probabilidad de sesgo en la evaluación de los resultados. Es difícil saber si los "errores" de este tipo son simples errores no detectados y no señalados por los reguladores. Claramente, tampoco es posible que un editor o un revisor los identifique.

Los gráficos que presento a continuación son los certificados de análisis del ensayo Tamiflu WP 16263 que describen la cápsula activa y su placebo. Los pasajes relevantes se han ampliado y bordeado en rojo.

### Gardasil

La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (qHPV) Gardasil, fabricada por Merck, se lanzó para proteger contra la infección viral por papiloma, un precursor del cáncer de cuello uterino. La publicación del ensayo pivotal V501-020 en el New England Journal of Medicine en 2011 informa que el comparador de la vacuna es "AAHS que contiene placebo". Los informes del mismo producto en otras fuentes importantes (Cuadro 1) todos contienen las palabras "placebo". A pesar de su descripción como "placebo", y de haberlo mencionado hasta 50 veces en la publicación, un placebo, por definición, no contiene ingrediente activo. El sulfato de hidroxifosfato de aluminio (AAHS) adyuvante de Merck no es un placebo ni es inactivo, en realidad es un adyuvante muy potente que contiene la vacuna. Su propósito es estimular la inmunidad y mantener una respuesta inmune alta y prolongada. Su uso como control puede enmascarar tanto los daños como las diferencias en la efectividad entre los brazos, algo que ninguna de las cuatro fuentes de datos informa. El manuscrito no explica nada de esto ni advierte a los lectores sobre la presencia de fragmentos de ADN en la malla AAHS, de posible origen recombinante.

Tamiflu (oseltamivir phosphate)  422  
 Ro 64-0796 5.3.4.1 Study WP16263

Tamiflu™ (oseltamivir phosphate)  Protocol WP16263  
 Clinical Study Report Research Report 1003328

TAMIFLU (Oseltamivir phosphate)  Prepared by: Ustib  
 Capsules 75 mg (Oseltamivir) Approved by: U Approved by: U  
 Ro 64-0796/V14 Date: 25.08.00 Date: 21.09.99

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

No. 07075767 Batch: FT2247C01  
 Batch size: 16000 capsules  
 Date of manufacture: July 2000  
 Place of manufacture: Hoffmann-La Roche, Basle, Switzerland  
 Date of analysis: August 2000  
 Retest date: July 2002

Capsule size	No. 2
Colour of the capsules	
Body	grey, opaque
Cap	light yellow, opaque
Capsule contents	
Appearance	powder
Colour	almost white
Identity of oseltamivir (Ro 64-0796)	corresponds
Uniformity of fill-mass	corresponds to Ph. Eur.
Degradation products	
Ro 64-0902	< 0.10 %
Ro 64-0952	n.d.
Ro 64-8861	n.d.
Total of other	< 0.10 %
Total of all	< 0.10 %
Content per capsule of	
Ro 64-0796/002	97.5 mg
Dissolution test (Ph. Eur. paddle, USP apparatus 2, 0.1 N HCl, 37°C, 50 rpm) after 20 min	97.9 % (94.3 - 99.8)

**RELEASED**

Global Galenical Development TRA  RD29415.DOC 1/1  
 Basle, Switzerland bn-TAMIFLU.Cap.V14\_UE.2.2.CAN.07075767

Module II - CSR WP16263 - 189

Tamiflu (oseltamivir phosphate)  423  
 Ro 64-0796 5.3.4.1 Study WP16263

Tamiflu™ (oseltamivir phosphate)  Protocol WP16263  
 Clinical Study Report Research Report 1003328

Placebo Capsules  Prepared by: Ustib  
 Ro 64-0796/V16 Approved by: U Approved by: U  
 Date: 21.09.99 Date: 21.09.99

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

No. 07039556 Batch: G MZ 0163  
 Date of manufacture: August 1999  
 Batch size: 104'827 capsules  
 Place of manufacture: Hoffmann-La Roche Ltd, Basle, Switzerland  
 Date of analysis: September 1999  
 Retest date: 06.2002

Capsule size	No. 2
Colour of the capsules	
Body	grey, opaque
Cap	ivory, opaque
Capsule contents	
Appearance	powder
Colour	white
Identity of	
Ro 64-0796	negative
Dehydrocholic acid	corresponds

Quality Control & Assurance  RD387377.DOC 1/1  
 Basle, Switzerland bn-Ro.64-0796.Cap.V16\_UE.2.2.CAN.07039556

Module II - CSR WP16263 - 190

**TAMIFLU (Oseltamivir phosphate)**  
**Capsules 75 mg (Oseltamivir)**  
**Ro 64-0796/V14**

**Placebo Capsules**  
**Ro 64-0796/V16**

Capsule size	No. 2
Colour of the capsules	
Body	grey, opaque
Cap	light yellow, opaque

Capsule size	No. 2
Colour of the capsules	
Body	grey, opaque
Cap	ivory, opaque

Note que la tapa es amarilla

Note que la tapa es color marfil

**Cuadro 1. Formato de informe sobre el control utilizado en el ensayo con Gardasil V501-020**

Ensayo	Informe del estudio clínico	Registro	Publicaciones
V501-020	225 mcg de aluminio en forma de AAHS en solución salina normal	No nombra ningún ingrediente; solo dice placebo (NCT0090285)	AAHS con placebo Guiliano et al. 2011

La consecuencia práctica de usar el adyuvante de Gardasil como control es que la diferencia clínica que se estima es la que hay entre Gardasil más adyuvante versus adyuvante solo. Parece improbable que este tipo de errores y de informes erróneos hayan ocurrido por casualidad y deja a los lectores preguntándose cómo los reguladores y los editores de revistas podrían haber ignorado estos hechos, considerando que todos los ensayos pivotaes de Gardasil utilizaron el mismo comparador. Lo que se necesita es un ensayo que compare Gardasil y su adyuvante AAHS con un control inactivo de placebo.

Hemos llamado la atención de los lectores del BMJ sobre sesgos de notificación similares en otros cuatro ensayos importantes de VPH (Doshi P et al.2019).

### Estatinas

El tercer y último ejemplo de sesgo de patrocinio proviene del ensayo JUPITER del medicamento para reducir el colesterol, la rosuvastatina. JUPITER estudió los efectos de las estatinas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en personas asintomáticas con proteína C reactiva elevada (Ridker et al. 2008). JUPITER es un ensayo significativo, ya que fue el primer ensayo en estudiar el uso de estatinas en la prevención primaria. Es en base a los resultados de ensayos como JUPITER que las indicaciones para el uso de estatinas se han ampliado para incluir la prevención primaria. Aunque hay poco debate sobre los beneficios de la terapia con estatinas en aquellos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, recientemente la atención se ha desplazado hacia el balance de beneficios y daños de prescribir estatinas para la prevención primaria.

Se sabe que las dosis más altas de estatinas se asocian con la rabiomíolisis, lo que provoca insuficiencia renal y respiratoria, pero ahora se discute la incertidumbre de las tasas de daños menos graves (especialmente mialgia y miopatía de bajo grado) en poblaciones con menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque no es una amenaza inmediata para la vida, estos posibles daños son importantes porque pueden tener un impacto de en la calidad de vida y la movilidad, especialmente en personas mayores frágiles, ya que la indicación de estatinas se ha ampliado a poblaciones más grandes y de mayor edad (CTT 2019).

El debate oscila entre las conclusiones extraídas por el influyente grupo colaborador de ensayos para el tratamiento del colesterol con base en Oxford (CTT) de su serie de metaanálisis de datos de participantes individuales (IPD) (Collins et al. 2016) por un lado, y la evidencia de estudios observacionales por el otro (Abramson et al. 2013, Malhotra 2013). El director de CTT insiste en que los beneficios del uso de estatinas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares superan sus daños (cuya incidencia estiman en 1 de cada 10.000 usuarios (Demasi 2018). Estas observaciones parecen estar en contradicción con numerosas encuestas grandes y estudios observacionales que

informan que los usuarios abandonan principalmente debido a los daños.

El protocolo original de CTT (CTT 1995 <https://www.jameslinclibrary.org/cholesterol-treatment-trialists-ctt-collaboration-1995/>) no mencionó los daños, concentrándose solo en los beneficios potenciales (ver Cuadro III), mientras que para 2016 el CTT estaba buscando activamente datos de daños en su biblioteca de ensayos, ya que habían basado sus análisis de IPD principalmente en publicaciones (CTT 2016). No hay resultados disponibles de este análisis propuesto en el momento de la redacción. El sesgo y la distorsión radican en ignorar originalmente los daños y en analizar los datos individuales sin hacer referencia a los informes de los estudios clínicos originales y especialmente en no verificar las definiciones, escalas de gravedad y formularios de informes de casos. Es ahí donde se registrarían dichos daños. El análisis de las partes relevantes del protocolo JUPITER y el formulario de informe en blanco o del modelo para presentar los casos proporcionarían la respuesta. El protocolo JUPITER sugiere registrar los eventos adversos de la siguiente manera:

4.4.2.2 Para registrar los eventos adversos  
Los eventos adversos se identificarán a través de una pregunta estándar como ¿Ha tenido algún problema de salud desde su última visita? Esta pregunta se hará a todos los participantes cada vez que acudan a un control después de haber sido asignados aleatoriamente. Todos los eventos deben ser informados en el formulario (CRF) que se les ha entregado

y define los eventos adversos que no son cardiovasculares como:

(a) Evento Adverso  
El evento adverso es el desarrollo de un problema médico no deseable o el deterioro de un problema de salud previo tras o durante la exposición a un producto farmacéutico, independientemente de que se considere relacionado de forma causal con el producto. Un problema de salud no deseable

Estos extractos son del protocolo de Astra Zeneca para JUPITER.

La publicación de Ridker et al. (2008) afirma que "No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a la debilidad muscular", aunque esto se refiere a debilidad muscular grave. También vale la pena notar que todas las definiciones específicas con respecto a posibles daños están relacionadas con las medidas de impacto finales de tipo cardiovascular (es decir, los beneficios). Es probable que la ausencia de métodos y definiciones comunes en los ensayos genere preguntas sobre la validez de las declaraciones generales, como las de Ridker et al.

Estos ejemplos de distorsiones en el diseño e informe de resultados de los ensayos para estas tres intervenciones de gran éxito sugieren que hay un sesgo de patrocinio profundamente arraigado en la ciencia cotidiana de los ensayos clínicos. Mientras que los primeros dos ejemplos podrían atribuirse al "establecimiento del valor comercial del producto" que mencionaba Sollman, los metaestudios sobre estatinas fueron organizados y dirigidos por una red de investigadores de centros académicos respetados que solo está parcialmente financiada por el sector farmacéutico. Los peligros de no utilizar los informes de estudios clínicos, protocolos y manuales de operaciones no se han discutido aquí. Es importante reconocer que los efectos adversos no detectados pero plausibles de las estatinas en los cientos de millones de personas a quienes ahora se les recetan estos medicamentos podrían estar causando daños leves que les complican la vida.

### Abordar el sesgo de patrocinio

En cualquier lista de prioridades para prevenir el sesgo de patrocinio, la primera y más obvia medida es la divulgación de resultados y la transparencia, y evitar el "secretismo" de Sollman. Los ejemplos y las instantáneas de los documentos regulatorios presentados en este documento no cayeron del cielo. Fueron el resultado de muchos años de trabajo y esfuerzo por parte de mis colegas y yo. El grado de escrutinio involucrado en la revisión de los documentos regulatorios también apunta a la necesidad de tener un acceso rápido (cuando la intervención acaba de obtener la licencia); un grupo suficiente de investigadores dispuestos y capaces de hacer este trabajo; y la identificación de temas prioritarios (quizás en base al costo y el beneficio potencial) en los que concentrar los escasos recursos para la revisión.

Probablemente se requerirá legislación para permitir el acceso temprano de grupos acreditados de todo el mundo a los documentos regulatorios y para abrir el proceso editorial al uso de material regulatorio.

La mayoría de estas medidas fueron propuestas por Garattini y Chalmers hace más de una década, pero lograron poco compromiso político (Garattini y Chalmers 2009). En 1968, en las audiencias del Congreso de EE UU, el estadístico Donald Mainland sugirió que el Congreso "*ponga la evaluación de los medicamentos completamente fuera de las manos del productor*", *después de completar las pruebas toxicológicas en animales* (Altman 2017). En última instancia, la separación de aquellos que están interesados en establecer el valor de las intervenciones de atención médica para la salud y aquellos que promueven el valor comercial de las intervenciones será la única forma eficiente de proteger los intereses del público.

### Divulgar:

Tom Jefferson recibió un honorario de la Iniciativa James Lind para preparar este artículo. Tiene financiamiento del Nordic Cochrane Center y NIHR para su trabajo en estatinas. Puede obtener más información en este enlace <https://restoringtrials.org/competing-interests-tom-jefferson/>

### Agradecimientos

La Junta de Evaluación de Medicamentos de Holanda por proporcionar el informe del estudio clínico de prueba JUPITER.

### Referencias

Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM (2013). Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 347:f6123.

- Altman DG (2017). Donald Mainland: anatomist, educator, thinker, medical statistician, trialist, rheumatologist. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* (<http://www.jameslindlibrary.org/articles/donald-mainland-anatomist-educator-thinker-medical-statistician-trialist-rheumatologist/>)
- Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr M, Gøtzsche PC, Altman DG (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to publications. *JAMA* 291:2457-2465.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (1995). Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol* 75:1130-1134.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2016). Protocol for analyses of adverse event data from randomized controlled trials of statin therapy. *Am Heart J* 176:63-9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2019). Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 393:407-15.
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388:2532-61. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31357-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31357-5/fulltext)
- Cosgrove L, Vannoy S, Mintzes B, Shaughnessy AF (2016). Under the Influence: The Interplay among Industry, Publishing, and Drug Regulation. *Accountability in research*. 23. 10.1080/08989621.2016.1153971.
- Coyne DW (2012). The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney International* 82:235-41.
- Dickersin K, Chalmers I (2010). Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* (<https://www.jameslindlibrary.org/articles/recognising-investigating-and-dealing-with-incomplete-and-biased-reporting-of-clinical-research-from-francis-bacon-to-the-world-health-organisation/>).
- Dickersin K, Min YI, Meinert CL (1992). Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 267:374-8.
- Demasi M (2018). Statin wars: have we been misled about the evidence? A narrative review. *Br J Sports Med* 52:905-909. doi:10.1136/bjsports-2017-098497.
- Doshi P, Jefferson T (2013). Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* 26;3(2):e002496.
- Doshi P, Bourgeois F, Hong K, Jones M, Lee H, Shamseer L, Spence O, Jefferson T (2019) Additional trials within scope: a follow-up to our "Call to action: RIAT restoration of a previously unpublished methodology in Gardasil vaccine trials". <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865/tr-9>
- Dutkowski R, Smith JR, Davies BE (2010). Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35:461-7.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR (1991). Publication bias in clinical research. *Lancet* 37:867-72.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B (2010). Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 341:c4737.
- Fu R, Selph S, McDonagh M, Peterson K, Tiwari A, Chou R, Helfand M (2013). Effectiveness and harms of recombinant human bone

- morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 158:890-902.
- Garattini S, Chalmers I (2009). Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs *BMJ* 338:b1025.
- Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, Curtis (2018). Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ* 362:k3218. <https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3218.full.pdf>
- Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G (2016). Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med* 13(9): e1002127. doi:10.1371/journal.pmed.1002127.
- Gøtzsche PC, Jørgensen AW (2011). Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 342:d2686.
- Hemminki H (1980). Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *BMJ* 280:833-6.
- Hodkinson A, Gamble C, Smith CT (2016). Reporting of harms outcomes: a comparison of journal publications with unpublished clinical study reports of orlistat trials. *Trials* 17:207.
- Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4:e005535. doi:10.1136/bmjopen-2014-005535.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ (2012). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 4. Art. No.: CD008965 DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Jefferson T, Doshi P, Boutron I, Golder S, Heneghan C, Hodkinson A, Jones M, Lefebvre C, Stewart LA (2018). When to include clinical study reports and regulatory documents in systematic reviews. *BMJ Evidence-Based Medicine* 10.1136/bmjebm-2018-110963. <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/23/6/210.full.pdf>
- JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, Phase III Study of rosuvastatin (CRESTOR) 20 mg in the primary prevention of cardiovascular events among subjects with low levels of LDL-cholesterol and elevated levels of C-Reactive Protein. JUPITER trial protocol (2003 and 2006 versions).
- Jureidini J, Amsterdam J, McHenry L (2016). The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: deconstruction of medical ghostwriting, data mischaracterisation and academic malfeasance. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 28:33-43.
- Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B (2015). Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ*. 350:h796. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h796>. <https://www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h796.full.pdf>
- Lawrence K, Beaumier J, Wright J, Perry T, Puil L, Turner E, Mintzes B (2015). Olanzapine for schizophrenia: what do the unpublished clinical trials reveal? Presented at the 23<sup>rd</sup> Cochrane Colloquium, Vienna, October 2015 (presentation 03.1). <https://abstracts.cochrane.org/2015-vienna/olanzapine-schizophrenia-what-do-unpublished-clinical-trials-reveal>
- Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E (2015). Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 351:h4320. <https://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h4320.full.pdf>
- Malhotra A (2013). Saturated fat is not the major issue *BMJ* 347:f6340
- Mann H, Djulbegovic B (2012). Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* (<http://www.jameslindlibrary.org/articles/comparator-bias-why-comparisons-must-address-genuine-uncertainties/>)
- Maud E, Tendal B, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Lundh A, Schroll J, Gøtzsche PG (2014). Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. *BMJ* 348:g3510 doi: 10.1136/bmj.g3510.
- Mayo-Wilson E, Li T, Fusco N, Bertizzolo L, Canner JK, Cowley T, Doshi P, Ehmsen J, Gresham G, Guo N, Haythornthwaite JA, Heyward J, Hong H, Pham D, Payne JL, Rosman L, Stuart EA, Suarez-Cuervo C, Tolbert E, Twose C, Vedula S, Dickersin K (2017). Cherry-picking by trialists and meta-analysts can drive conclusions about intervention efficacy. *J Clin Epidemiol* 91:95–110.
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B (2003). Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 326:1171-3. <https://www.bmj.com/content/326/7400/1171.full.pdf+html>
- Psaty BM, Kronmal RA (2008). Reporting mortality findings in trials of Rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. *JAMA* 299:1813-1817.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine* 359:2195-207.
- Rising K, Bacchetti P, Bero L (2008). Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* 5(11): e217. doi:10.1371/journal.pmed.0050217
- Rodgers MA, Brown JVE, Heirs MK, Higgins JPT, Mannion RJ, Simmonds MA, Stewart LA (2013). Reporting of industry funded study outcome data: comparison of confidential and published data on the safety and effectiveness of rhBMP-2 for spinal fusion. *BMJ* 346: f3981.
- Schroll JB, Penninga EI, Gøtzsche PC (2016). Assessment of adverse events in protocols, clinical study reports, and published papers of trials of orlistat: a document analysis. *PLoS Med* 13:e1002101.
- Sollmann T (1917). The crucial test of therapeutic evidence. *JAMA* 69:198-199. (
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine* 358:252-60.
- Vedula SS, Li T, Dickersin K (2013). Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. *PLoS Medicine* 10:e1001378.
- Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T (2012). Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 344:d8141.
- Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U (2013). Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *PLoS Medicine* 10:e1001526. doi:10.1371/journal.pmed.1001526.
- WP16263. A randomized, double blind, parallel group, placebo-controlled study of the effect of oseltamivir on ECG intervals in healthy subjects. Available from: <https://datadryad.org/resource/doi:10.5061/dryad.77471>.

## Plan de medicamentos prioritarios de la Agencia Europea de Medicamentos a los dos años: una evaluación de estudios clínicos que respaldan los medicamentos elegibles

(European Medicines Agency's priority medicines scheme at 2 years: An evaluation of clinical studies supporting eligible drugs)

Neez E, Hwang TJ, Sahoo SA, Naci H.

*Clin. Pharmacol. Ther.* 2019 doi:10.1002/cpt.1669

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1669> (\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lanzó el esquema de Medicamentos Prioritarios (PRIME) en 2016 para acelerar el desarrollo y la aprobación de productos prometedores dirigidos a condiciones con gran necesidad médica insatisfecha. Los fabricantes de medicamentos PRIME reciben mucho asesoramiento regulatorio sobre los diseños de los ensayos. Hasta junio de 2018, la EMA otorgó el estatus PRIME a 39 productos, evaluados en 138 estudios (102 se habían iniciado antes y 36 después de su elegibilidad para PRIME). Un tercio de los estudios que formaron la base de la designación PRIME fueron ensayos controlados aleatorios, y una cuarta parte estuvieron

cegados. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los ensayos iniciados antes y después de la designación PRIME en términos de diseño aleatorio y uso de cegado. Sin embargo, un número significativamente mayor de estudios incluyeron una medida de impacto clínico después de la designación PRIME que antes, y un número significativamente menor incluyeron sólo medidas indirectas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diseños de ensayos de productos designados PRIME y de los productos no designados PRIME.

## Percepción de diversos sectores sociales de Colombia sobre los biobancos con fines de investigación.

Serrano, NC et al

*Biomédica* [online]. 2018;8 (4) pp.569-576

<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4327/4160>

**Introducción.** Los biobancos con fines de investigación son un bien público que necesita de la participación activa de todas las partes interesadas, por lo cual es importante conocer la percepción que tiene el público general en Colombia sobre su intervención en un biobanco.

**Objetivo.** Indagar en diferentes sectores sociales colombianos sobre su percepción en torno a la donación de material biológico humano para ser almacenado en biobancos con fines de investigación.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio exploratorio tanto cuantitativo como cualitativo, entre personas sanas de diferentes sectores del país mediante una encuesta anónima sobre su conocimiento y actitudes con respecto a los biobancos.

**Resultado.** La encuesta fue respondida por 368 personas, que incluían investigadores en salud, abogados y miembros de

comités de ética de la investigación. El 96% de los sujetos expresó su voluntad de donar material biológico, aunque el 60% manifestó tener desconfianza en que sus muestras fueran usadas en algunos tipos de investigación, especialmente en clonación humana. Cerca de la mitad de los participantes refirieron saber qué era un biobanco, sin embargo, menos del 3% tenía claridad suficiente sobre el concepto.

**Conclusión.** Los participantes expresaron su disposición a donar y almacenar material biológico con fines de investigación, así como su opinión sobre algunos aspectos de la gestión de los biobancos. Las opiniones del público general se deben tener en cuenta en el desarrollo de políticas que regulen la actividad de los biobancos con fines de investigación en Colombia.

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

## El uso de medidas de impacto indirectas validadas y no validadas en dos vías de aprobación aceleradas de la Agencia Europea de Medicamentos: un estudio transversal de productos autorizados 2011-2018

(The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011–2018)

Bruce CS, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P

*PLoS Medicine*, September 10, 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002873>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

**Antecedentes.** Cuando hay necesidades médicas insatisfechas o cuando hay que defender la salud pública, se utilizan vías de aprobación acelerada, incluyendo los permisos de comercialización condicionados (PCC) y la evaluación acelerada (EA) para apresurar a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a emitir recomendaciones sobre la comercialización de

medicamentos. Los PCC se otorgan en base a datos incompletos de evaluación riesgo-beneficio, y la autorización del producto permanece condicionada hasta que durante el período de pos-comercialización se cumplan las medidas confirmatorias impuestas por el regulador. En el caso de los productos sometidos a AA, los datos completos de seguridad y eficacia deben estar disponibles, y las medidas pos-comercialización

pueden incluir sólo los requisitos estándar de gestión de riesgos y el plan de farmacovigilancia. En los ensayos pivotaes que respaldan los productos evaluados por vías aceleradas, el uso de medidas de impacto indirectas reduce el tiempo de desarrollo de fármacos, por el tiempo que habría que esperar hasta tener información sobre el impacto clínico previsto. No se ha estudiado sistemáticamente si las medidas indirectas que respaldan los productos autorizados a través de PCC y EA predicen de manera confiable los beneficios clínicos de la terapia. Nuestros objetivos fueron determinar en qué medida se utilizan medidas de impacto indirectas y evaluar si su validez se ha confirmado en las jerarquías publicadas.

**Métodos y resultados.** Utilizamos los Informes de Evaluación Europeos (European Public Assessment Reports EPAR) para identificar las medidas de impacto primarias que se utilizaron en los ensayos pivotaes que respaldan los productos autorizados a través de PCC o EA entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2018. Excluimos las vacunas, los productos de aplicación tópica, antídotos, o para prevenir el sangrado o que se hubieran retirado del mercado dentro del marco de tiempo del estudio.

Cuando los ensayos pivotaes informaron el uso de medidas de impacto indirectas, realizamos búsquedas en PubMed para identificar si había evidencia de su validez para predecir resultados clínicos. Utilizamos 2 jerarquías publicadas para evaluar el nivel de validez. Las medidas indirectas para las que había ensayos controlados aleatorios que respaldaran la relación entre las medidas indirectas y el resultado clínico se calificaron como "validadas".

Cincuenta y un productos cumplieron los criterios de inclusión; 26 se sometieron a PCC y 25 a EA. En general, 26 productos fueron para indicaciones oncológicas, 10 para infecciones, 8 para trastornos genéticos y 7 para problemas de otros sistemas. Cinco productos (10%), todos EA, fueron autorizados en base a ensayos pivotaes que informaron resultados clínicos, y 46 (90%) fueron autorizados en base a medidas indirectas de impacto. No se identificaron estudios que validaran las medidas de impacto indirectas. Entre un total de 49 productos que incluyeron medidas indirectas de impacto, la mayoría fueron calificados según las jerarquías publicadas como "razonablemente probables" (n = 30; 61%) o con "plausibilidad biológica" (n = 46; 94%) para predecir resultados clínicos. Los EPAR no explicaron de manera consistente la naturaleza de las medidas de impacto de los estudios pivotaes que respaldan las autorizaciones, si las medidas de impacto estaban validadas o no, ni describieron los puntos finales que se deberán informar en los estudios de confirmación pos-comercialización.

Nuestro estudio tiene limitaciones: es posible que no hayamos incluido estudios de validación relevantes; los resultados se aplican a dos vías aceleradas y pueden no ser generalizables a productos autorizados por la vía de evaluación estándar.

**Conclusiones.** La evidencia de los ensayos pivotaes que respaldan las autorizaciones de comercialización a través de PCC o EA se basó predominantemente en medidas indirectas no validadas. Los EPAR y los documentos resumen de las características del producto, incluyendo los folletos de información para el paciente, deben indicar de manera

consistente la naturaleza y las limitaciones de las medidas de impacto utilizadas en los ensayos pivotaes que respaldan las autorizaciones expeditas, para que los prescriptores y los pacientes aprecien las deficiencias en la evidencia sobre su beneficio clínico real. Para los productos respaldados por medidas indirectas no validadas, el regulador debe imponer condiciones pos-comercialización para que los titulares del permiso de comercialización confirmen su beneficio clínico.

## Resumen del autor

### ¿Por qué se realizó este estudio?

La aprobación de nuevos productos farmacéuticos que aborden necesidades insatisfechas o que sean de interés público puede apresurarse si los reguladores de medicamentos acuerdan evaluarlos a través de vías de EA.

El desarrollo de productos farmacéuticos puede apresurarse mediante el uso de medidas de impacto indirectas (sustitutas) (por ejemplo, basadas en un análisis de sangre o en un cambio radiológico) para medir el beneficio [del nuevo producto] en los ensayos pivotaes (principales) que evalúan los reguladores, en lugar de esperar a tener el resultado clínico previsto (beneficios en cómo se sienten, funcionan o cuánto sobreviven los pacientes).

No se sabe con qué frecuencia la aprobación regulatoria se basa en una medida de impacto indirecta en lugar de un resultado clínico.

No se sabe con qué precisión los criterios indirectos de valoración que se utilizan en los ensayos pivotaes se asocian con la mejora de los resultados clínicos.

### ¿Qué hicieron y que encontraron los investigadores?

Examinamos las medidas de impacto que respaldaron la aprobación regulatoria de productos evaluados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre 2011 y 2018 a través de dos vías de evaluación aceleradas, permisos de comercialización condicionados (PCC; 26 productos) y evaluación acelerada (EA; 25 productos).

Cuando se utilizaron criterios de valoración indirectos, se realizaron búsquedas en la literatura académica en busca de estudios que demostraran que la medida indirecta reflejaba de manera confiable un resultado clínico.

La mayoría de las AE estudiadas (46/51; 90%) se basaron en criterios de valoración indirectos, y ninguno de estos ha demostrado (hasta ahora) predecir de manera confiable los resultados clínicos.

La información que proporciona el regulador a los prescriptores y pacientes no explicaba consistentemente que la aprobación del producto se basara en ensayos que informaran criterios de valoración indirectos en lugar de resultados clínicos.

### ¿Qué significan estos hallazgos?

No sabemos si la mayoría de los productos estudiados aportarán el beneficio clínico previsto para los pacientes.

Cuando en los ensayos pivotaes se utilizan criterios de valoración indirectos no validados, el regulador debe imponer al

titular del permiso de comercialización correspondiente el requisito de hacer estudios adicionales que confirmen su beneficio clínico para los pacientes.

Sería de gran ayuda para los pacientes y los médicos que la información del producto que proporciona el regulador estableciera claramente si en los ensayos pivotales se utilizaron medidas indirectas de impacto o resultados clínicos reales, la validez de las medidas de impacto indirectas (cuando se utilizan)

como reflejo del resultado clínico previsto, y si se exigieron estudios de seguimiento para demostrar un beneficio clínico cuando los productos se aprobaron en base a su impacto en las medidas indirectas de los ensayos pivotales.

Una limitación de nuestro estudio es que se aplica a productos aprobados a través de dos vías aceleradas; no sabemos en qué medida otros tipos de aprobación regulatoria se basan en medidas indirectas de impacto.

### No finalización y no publicación de ensayos que estudian enfermedades raras: un análisis transversal

*(Noncompletion and nonpublication of trials studying rare diseases: A cross-sectional analysis)*

Rees CA, Pica N, Monuteaux MC, Bourgeois FT.

*PLoS Med* 2019; 16(11): e1002966.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002966>

Traducido por Salud y Fármacos

#### Resumen

**Antecedentes.** En EE UU y Europa, las enfermedades raras afectan a 60 millones de personas y para la mayoría de las ellas no hay terapias efectivas, por lo que urge hacer investigación clínica. Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia con que los ensayos que estudian enfermedades raras se quedan inconclusos o no se publican.

**Métodos y hallazgos.** Realizamos un análisis transversal de los ensayos clínicos aleatorios que estudian tratamientos para enfermedades raras, tal como las define la base de datos del Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras (Genetic and Rare Disease Information Center), que se registraron en ClinicalTrials.gov entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2012, y que para el 31 de diciembre de 2014 se habían completado o se habían interrumpido. Nuestras principales medidas de resultado fueron la frecuencia de no finalización del ensayo y, entre los que se habían concluido, la frecuencia de que no se haya publicado los resultados del ensayo a los 2 y 4 años después de su finalización.

Las razones para la interrupción se extrajeron del registro y se contactó a los patrocinadores del ensayo para obtener información adicional, según fuera necesario. Dos investigadores independientes realizaron búsquedas de publicaciones para cada ensayo en PubMed, EMBASE y GoogleScholar, permitiendo un mínimo de 45 meses entre la finalización del ensayo y su publicación. Cuando no se pudo identificar una publicación, se contactó con los patrocinadores del ensayo para confirmar el estado de la misma.

El impacto de la fuente de financiación en la finalización del ensayo se evaluó con regresión logística multivariable, y el efecto en el tiempo de publicación se examinó con regresión de riesgos proporcionales de Cox. Las variables de control incluyeron el tipo de intervención, la fase del ensayo clínico, el enmascaramiento, el número de pacientes inscritos y la población de estudio.

Analizamos 659 ensayos de enfermedades raras que habían inscrito a 70.305 pacientes. La industria fue el principal financiador, con 327 ensayos (49,6%) y las instituciones académicas financiaron 184 ensayos (27,9%). Hubo 79 ensayos (12,0%) en poblaciones pediátricas. Se suspendieron un total de 199 ensayos (30,2%). Las razones más frecuentes para

interrumpir el ensayo fueron: la falta de inscripción de pacientes (n = 64, 32.1%) y la terminación informativa (n = 41, 20.6%), es decir porque habían surgido datos de seguridad o eficacia, o había habido cambios al tratamiento estándar.

Entre los ensayos que se concluyeron, 306 (66,5%) permanecían inéditos a los 2 años y 142 (31,5%) a los 4 años. En los análisis multivariables, los ensayos financiados por la industria tenían menos probabilidades de suspenderse que los ensayos financiados por los centros de atención médica (odds ratio [OR] 2,42; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,34–4,39, P = 0.003). No encontramos una asociación significativa entre la fuente de financiación y el tiempo de publicación. Un total de 18.148 pacientes se inscribieron en ensayos que se suspendieron o no se habían publicado 4 años después de su finalización. Una posible limitación de nuestro estudio es que ciertos ensayos de intervención para enfermedades raras pueden no haberse registrado en ClinicalTrials.gov, en particular los ensayos de Fase 0 y Fase I, porque no hay obligación de registrarlos.

**Conclusiones.** En este estudio, más de la mitad de los ensayos clínicos para enfermedades raras que se iniciaron fueron suspendidos o cuatro años después de haberse concluido no se habían publicado, lo que significa que un gran número de pacientes con enfermedades raras se expusieron a intervenciones que no aportaron información. Se requieren esfuerzos concertados para garantizar que la participación de pacientes en ensayos de enfermedades raras promueva el conocimiento científico y el desarrollo de tratamientos para dichas enfermedades.

#### Resumen del autor

##### ¿Por qué se realizó este estudio?

- Las enfermedades raras constituyen un grupo de 7.000 problemas de salud que afectan aproximadamente a 60 millones de personas en EE UU y Europa.
- Muchas enfermedades raras comienzan en la infancia y son crónicas, pero carecen de opciones terapéuticas debido a las dificultades para realizar ensayos en estas poblaciones.
- Lo que sucede con los ensayos clínicos para enfermedades raras, incluyendo las tasas de finalización y publicación de resultados, no está bien definido.

**¿Qué hicieron y encontraron los investigadores?**

- Analizamos los ensayos de intervenciones en enfermedades raras que se hicieron entre 2010 y 2012 y figuraban en un registro de ensayos clínicos y determinamos las frecuencias de no finalización y no publicación en 2018.
- Entre 659 ensayos controlados aleatorios, 199 (30.2%) fueron discontinuados, la mayoría de las veces por dificultades con la inscripción de pacientes.
- Hubo 306 (66.5%) ensayos que no se habían publicado dos años después de su finalización y 142 (31.5%) que no se habían publicado cuatro años después de finalizados.

**¿Qué significan estos hallazgos?**

- En nuestro estudio, más de la mitad de los ensayos controlados aleatorios que estudiaban enfermedades raras no

se completaron o cuatro años después de la finalización del ensayo se habían quedado sin publicar, lo que pone de manifiesto considerables ineficiencias en las actividades de investigación para estas afecciones.

- Puede ser necesario establecer iniciativas y redes globales para coordinar los esfuerzos de reclutamiento, así como mecanismos adicionales para garantizar la difusión oportuna de los resultados de la investigación.

Nota de Salud y Fármacos. Otro artículo parecido pero sobre los ensayos clínicos pediátricos, de libre acceso: Natalie Pica, Florence Bourgeois, Discontinuation and Nonpublication of Randomized Clinical Trials Conducted in Children, *Pediatrics* Sep 2016, 138 (3) e20160223; DOI: 10.1542/peds.2016-0223  
<https://pediatrics.aappublications.org/content/138/3/e20160223>

**Evaluación de ensayos clínicos en Brasil: historia y actualidad**

Gouy CML, Porto TF, Penido C.

*Rev. Bioét.* [online]. 2018; 26 (3) [cited 2019-11-23]:350-359.

[http://www.scielo.br/pdf/bioet/v26n3/es\\_1983-8042-bioet-26-03-0350.pdf](http://www.scielo.br/pdf/bioet/v26n3/es_1983-8042-bioet-26-03-0350.pdf)

**Resumen**

Los ensayos clínicos deben ser aprobados y seguidos por las autoridades éticas y reguladoras para garantizar que la conducta ética y los aspectos técnicos de la investigación cumplan con los estándares requeridos. El conocimiento de este proceso es esencial para que los estudios se diseñen y realicen de acuerdo con las normas aplicables, y es una parte esencial de la capacitación técnica y científica nacional. En Brasil, los estudios son evaluados por comités de ética de investigación, la Comisión Nacional de Ética de Investigación y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Los investigadores y patrocinadores afirman que el tiempo para aprobar y comenzar los ensayos clínicos limita los estudios adicionales. Sin embargo, los estándares brasileños están en mejora continua, lo que muestra interés y capacidad para mejorar los procedimientos.

**Introducción**

La realización de ensayos en humanos contribuye a la comprensión y la capacidad de tratar enfermedades y es una parte esencial del progreso de la práctica clínica. La investigación clínica busca responder preguntas y generar conocimiento y puede beneficiar a futuros pacientes y, con base en la medicina basada en evidencia y su jerarquía de niveles de evidencia, ayudar a mejorar la atención médica. La práctica médica tiene como objetivo proporcionar la mejor atención para un paciente o grupo [1, 2].

Los ensayos clínicos dependen de la infraestructura de los centros de investigación participantes, las calificaciones profesionales, las ofertas de voluntariado y los requisitos reglamentarios [3, 4]. Las industrias farmacéuticas han adoptado estrategias de internacionalización, en las cuales los ensayos clínicos generalmente se realizan simultáneamente en varios centros de investigación en varios países. Deben tenerse en cuenta muchos problemas éticos relacionados con la internacionalización de los ensayos clínicos, principalmente debido a la vulnerabilidad de la población en los países en desarrollo.

La tendencia a la participación de varios países en el mismo estudio está influenciada por la necesidad de reducción de costos, ya sea por la posibilidad de utilizar infraestructura de costos relativamente bajos y mano de obra calificada (principalmente en comparación con los valores practicados en países europeos y norteamericanos) o porque es más rápido y fácil incluir voluntarios en los estudios. Este problema puede estar influenciado por la vulnerabilidad de la población y la epidemiología de las condiciones a tratar.

Las estrategias de subcontratación también se han adoptado a través de las llamadas organizaciones representativas de investigación clínica (ORPC), contratadas para desarrollar o gestionar partes de proyectos de investigación o todas ellas [5]. Como consecuencia, se formó un mercado internacional altamente competitivo, particularmente en países en desarrollo como Brasil, caracterizando así la globalización de los ensayos clínicos [4].

Los protocolos de ensayos clínicos deben ser aprobados por los organismos de revisión ética y reguladora, cuando corresponda, antes de su inicio. La conducta ética es la guía principal para gestionar todos los proyectos de investigación y está garantizada por la evaluación previa y la aprobación de protocolos y el monitoreo continuo de su conducta por parte de las autoridades éticas, en línea con las acciones de los investigadores para seguir el protocolo de investigación y todo regulaciones y estándares nacionales e internacionales aplicables.

Las autoridades éticas son responsables de examinar los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y deben salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en la investigación [6, 7]. Las autoridades reguladoras evalúan el carácter técnico de los proyectos de investigación, lo que incluye la evaluación de las características físicas y de seguridad de los medicamentos en estudio y la autorización para importarlos.

Aunque la evaluación de cuestiones éticas es responsabilidad de la Comisión Nacional de Ética de Investigación (Conep) y el Comité de Ética de Investigación (CEP), las cuestiones técnicas y

científicas no pueden dissociarse de los aspectos éticos de una investigación científica. Vale la pena recordar que, aunque es prerrogativa de los organismos ético-reguladores evaluar y monitorear la ejecución de estos proyectos, el investigador y la institución donde se realizará la investigación (personificada por su representante legal), bajo las reglas, son responsables de garantizar que la investigación sigue principios éticos y niveles técnicos de excelencia. Aunque estas entidades no son los principales proponentes del proyecto, el estudio solo se llevará a cabo en el centro de investigación en cuestión, previo acuerdo con su diseño por parte del investigador y la institución. Por lo tanto, se vuelven corresponsables de la génesis del proyecto.

El entorno ético y regulatorio de Brasil está en línea con los cambios en el panorama global y las necesidades locales, manteniéndose actualizado con estándares y tecnologías éticas. En este contexto, destacamos el reciente debate sobre la regulación de la investigación clínica en el país, liderado por el Proyecto de Ley 200 del Senado (PLS 200) y la reciente inclusión de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) en la lista de miembros del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH). Esta inclusión denota el reconocimiento internacional de la capacidad técnica de la agencia y el país. Además, Brasil tiene investigadores con un alto nivel de competencia en investigación clínica, muchos de los cuales se consideran formadores de opinión [4].

El proceso regulatorio de la investigación clínica juega una etapa importante en la realización de ensayos clínicos. Comprender el proceso para realizar ensayos clínicos en el país, incluidos sus aspectos regulatorios, ayuda a la capacitación de investigadores y al desarrollo nacional de nuevos medicamentos, como una de las formas de romper las posibles barreras entre la investigación básica y la investigación clínica [8]. Aún así, es interesante que los patrocinadores entiendan el proceso de aprobación de ensayos clínicos en Brasil, ya que el país se inserta en el contexto de la globalización de estos ensayos y que el proceso regulatorio es un paso que puede interferir con la selección de países y centros de búsqueda.

En el curso de este trabajo, presentaremos la evolución de la regulación de la investigación clínica en Brasil, sus hitos históricos y las últimas actualizaciones. Era necesario publicar documentos sobre el tema en el país, especialmente teniendo en cuenta los cambios que tuvieron lugar a partir de 2012. El propósito del artículo es contribuir a la comprensión del proceso de aprobación de estudios en el país y la reflexión sobre propuestas recientes y actualizaciones regulatorias. .

La investigación sobre estos estudios se realizó en las bases de datos PubMed, Medline y SciELO, con base en los siguientes descriptores: ética de investigación, ensayo clínico, experimentación humana, ensayo clínico, Comités de Ética de Investigación y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en portugués, español e inglés.

Los criterios para la selección de artículos fueron: publicaciones entre 2010 y 2016 que trataron sobre la regulación de la investigación clínica en Brasil, su historia y formas de evaluación. También se realizó una búsqueda de artículos que hacen referencia al PL 200, que luego se envió para su procesamiento en la Cámara de Diputados con la denominación de PL 7.082 / 2017, publicados hasta diciembre de 2017.

Además de los artículos, también se utilizaron las normas y reglamentos relacionados con el tema tanto actuales como obsoletos. Ninguno de los artículos identificados presentó una historia de la evolución de la investigación clínica en el país, abarcando eventos recientes que, siendo muy relevantes, pueden tener un gran impacto en la realización y aprobación de ensayos clínicos en el país. Esta revisión no incluyó artículos sobre regulaciones relacionadas con el almacenamiento de muestras biológicas, ya que este tema no está dentro del alcance de este documento.

**El artículo completo puede obtenerse en el enlace que aparece en el encabezado.**

### **Viabilidad de usar datos de la práctica clínica para replicar la evidencia de ensayos clínicos** (*Feasibility of using real-world data to replicate clinical trial evidence*)

Victoria L. Bartlett et al

*JAMA Netw Open*, 2019;2(10):e1912869. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2752575>

#### **Puntos clave**

**Pregunta.** ¿Qué porcentaje de ensayos clínicos publicados en revistas de alto impacto en 2017 generó evidencia que podría replicarse con estudios observacionales y fuentes existentes de datos?

**Hallazgos.** En este estudio transversal de 220 ensayos clínicos publicados en 2017 en revistas de alto impacto, solo el 15% podrían replicarse utilizando fuentes de datos disponibles procedentes de la práctica clínica.

**Significado.** Este estudio sugiere que, aunque el uso creciente de evidencia de la práctica clínica en la investigación médica presenta oportunidades para complementar o incluso reemplazar

algunos ensayos clínicos, es probable que los métodos observacionales no eviten la necesidad de realizar ensayos clínicos tradicionales.

#### **Resumen**

**Importancia.** Aunque los ensayos clínicos aleatorios se consideran el criterio estándar para generar evidencia clínica, el interés en utilizar datos procedentes de la práctica clínica para evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones médicas está aumentando. Todavía no está claro si los datos observacionales pueden utilizarse para abordar las mismas preguntas clínicas que los ensayos clínicos tradicionales.

**Objetivo.** Identificar el número de ensayos clínicos publicados en 2017 en revistas de alto impacto que podrían replicarse utilizando información procedente de las facturas a las compañías de seguros y / o historias clínicas electrónicas (HCE).

**Diseño, entorno y participantes.** En este análisis transversal, se utilizó PubMed para identificar todos los ensayos clínicos realizados en EE UU, independientemente de la aleatorización, publicados entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2017, en las siete revistas de medicina general de mayor impacto. Se excluyeron los ensayos que no incluyeron a participantes humanos, no utilizaron como medidas de impacto los resultados clínicos en los pacientes, no se caracterizaron como ensayos clínicos y no reclutaron pacientes en EE UU.

**Principales resultados y medidas.** Los resultados primarios fueron el número y el porcentaje de ensayos para los cuales la intervención, la indicación, los criterios de inclusión y exclusión en el ensayo y las medidas de impacto principales se podían determinar a partir de las facturas a los seguros y / o los datos de HCE.

**Resultados.** De los 220 ensayos realizados en EE UU que se analizaron, 33 (15.0%) podrían replicarse utilizando datos observacionales porque su intervención, indicación, criterios de inclusión y exclusión, y las medidas principales de impacto se

podían encontrar de forma rutinaria en las facturas a los seguros y / o en las HCE. De los 220 ensayos, 86 (39,1%) incluyeron una intervención que se podría evaluar a partir de las facturas a los seguros y / o los datos de las HCE. Entre los 86 ensayos, 62 (72,1%) tenían una indicación que podría verificarse. Cuarenta y cinco (72,6%) de los 62 ensayos incluían al menos el 80% de los datos relacionados con los criterios de inclusión y exclusión. De estos 45 estudios, 33 (73,3%) tenían al menos una medida de impacto principal que se podía determinar.

**Conclusiones y relevancia.** Este estudio encontró que solo el 15% de los ensayos clínicos que reclutaron pacientes en EE UU y se publicaron en revistas de alto impacto en 2017 podrían replicarse a través del análisis de facturas o HCE. Este hallazgo da idea del potencial de que los datos de la práctica clínica complementen los ensayos clínicos, tanto para examinar la concordancia entre los ensayos clínicos aleatorios y los estudios observacionales, como para comparar la generalización de los datos de la población incluida en los ensayos clínicos a la población de interés.

Nota de Salud y Fármacos: en el Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2019; 22(4) publicamos un resumen de este artículo. Se puede leer en <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov2019/p55578>

## Globalización y Ensayos Clínicos

**Corea del Sur se prepara para atraer ensayos clínicos**  
*Salud y Fármacos*, 16 de diciembre de 2019

Melissa Fassbender publicó el 13 de septiembre en Outsourcing [1] una nota en la que dice que Corea del Sur acaba de lanzar un plan quinquenal para incrementar los ensayos clínicos y convertirse en un país atractivo para ese tipo de investigación. A continuación, resumimos lo más importante.

La CRO australiana Novotech menciona varios puntos de ese plan que pueden interesar a las empresas farmacéuticas:

- Contratar y formar equipos, incluyendo una división para revisar los nuevos ensayos clínicos, con el objetivo de simplificar la presentación y la revisión de propuestas de nuevos productos de investigación. Se espera establecer un sistema de revisión preliminar de las solicitudes de ensayos clínicos con el objetivo de responder dentro de los 15 días posteriores a la primera evaluación, y ofrecer retroalimentación definitiva en veinte días.
- Aceptar datos de buenas prácticas de laboratorio de países que no pertenecen a la OCDE, como China, siempre y cuando provean suficiente información para confirmar que los datos son confiables y los procesos parecidos a los que se utilizan en EE UU y Europa.
- En mayo 2019, el gobierno aprobó una ley comprometiéndose a duplicar el presupuesto de investigación y desarrollo en el área farmacéutica para el 2025, y anunció otras iniciativas para reducir las barreras regulatorias.

- El país cuenta con personal calificado y reconocido globalmente, y con buena infraestructura. Actualmente, hay dos grandes centros médicos en los que se están realizando más de 400 ensayos clínicos en cada uno.
- En el 2018, la investigación farmacológica patrocinada por biotecnológicas estadounidenses y europeas creció en un 15%.

### Referencia

1. Fassbender M. South Korea's 5-year plan to advance clinical trials a boon for US biotech. Outsourcing, 13 de septiembre de 2019.

**Los datos sugieren que las iniciaciones de ensayos de terapia celular y genética en Europa van a la zaga de América del Norte: éstas son las razones.** (*Data suggest gene, cell therapy trial initiations in Europe lag behind North America — here's why*)

Natalie Grover

*Endpoints*, 4 de noviembre de 2019

<https://endpts.com/gene-cell-therapy-trial-initiations-in-europe-lag-behind-north-america-study-finds/>

Traducido por Salud y Fármacos

La ciencia médica ha hecho una transición y en lugar de buscar soluciones que puedan ser útiles para todos se está enfocando en la medicina personalizada. Las autoridades europeas aprobaron la primera terapia génica del mundo y, hasta ahora, la EMA ha otorgado la mayor cantidad de permisos de comercialización de terapias avanzadas con medicamentos, o medicamentos basados en genes, tejidos o células, a nivel mundial. Pero los datos sugieren que en los últimos años el número de ensayos clínicos

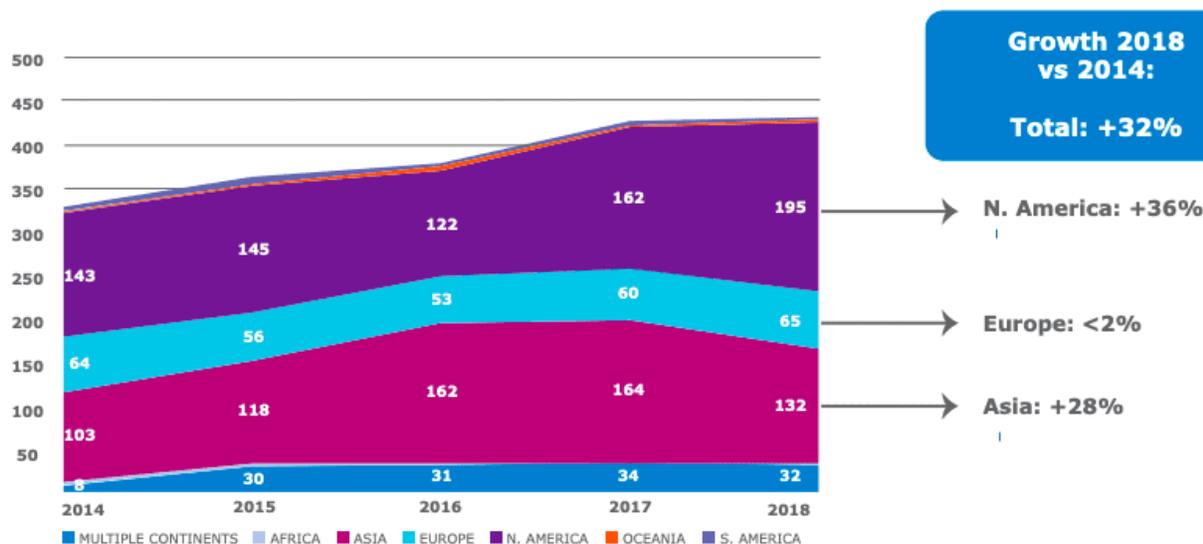
de terapias avanzadas con medicamentos iniciados en Europa se ha visto eclipsado por los que se hacen en América del Norte.

El análisis, realizado por una organización de defensa con sede en Washington DC y Bélgica llamada Alianza para Medicina Regenerativa (Alliance for Regenerative Medicine ARM), incluyó una evaluación de los ensayos clínicos activos que incluyen intervenciones de terapias avanzadas con medicamentos de terapias avanzadas con medicamentos que se iniciaron entre enero de 2014 y junio de 2019, así como una encuesta a 22 miembros de la ARM, 16 de los cuales representan organizaciones que patrocinan ensayos clínicos en Europa.

Aunque hay aproximadamente el doble de empresas que desarrollan terapias avanzadas con medicamentos con sede en América del Norte que, en Europa, el número de ensayos clínicos iniciados en Europa es solo un tercio de los que se han comenzado en América del Norte, según el informe de la ARM.

Entre 2014 y 2018, el número de ensayos clínicos de terapias avanzadas con medicamentos iniciados aumentó en aproximadamente un 32% a nivel mundial, impulsado por América del Norte y Asia.

**Clinical Trials Initiated 1 Jan 2014 – 30 June 2019, by Continent and Year**



**Total new trials initiated during the 2014-2018 period = 2.097**

(All new trials initiated in more than one continent are included in the Multiple Continents category)

Fuente: ARM, 2019

"La mayor parte del crecimiento se ha producido en América del Norte y Asia y no tanto en Europa... para mí, eso indica que hay una falta de competitividad en comparación con otras regiones", dijo Annie Hubert, directora sénior de Política Pública Europea en ARM, en una entrevista con Endpoints News.

Específicamente en referencia a las terapias genéticas, hubo proporcionalmente más ensayos clínicos (que utilizan la entrega de genes, la edición de genes y las tecnologías de terapia celular modificada por genes) en América del Norte que en Europa.

En conjunto, estos datos corroboran lo que la mayoría de los miembros de la ARM han experimentado en los últimos años, dijo Hubert. La ARM tiene unos 350 miembros.

La ARM ha compartido los datos con algunos reguladores, incluyendo la EMA y la Comisión Europea, agregó. "Y tengo que decir que, en términos generales, no fue una gran sorpresa".

#### **Regulaciones de ensayos clínicos en la Unión Europea**

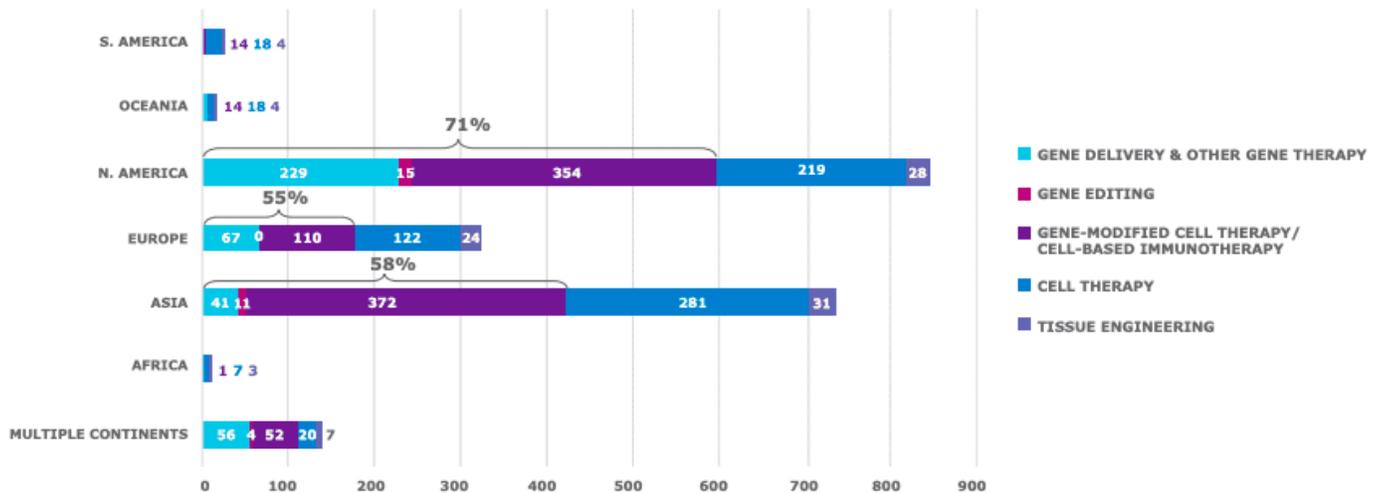
A diferencia de EE UU, la Unión Europea (UE) es un lugar complejo para realizar ensayos clínicos, sin importar el tipo de

terapia que desee desarrollar. Esto se debe a que, si los ensayos incluyen pacientes de más de un país de la UE, los fabricantes de medicamentos tienen que obtener la autorización de cada una de las naciones de la UE para realizar sus estudios.

Este sistema, sin embargo, está en limbo. En 2014, la UE hizo cumplir la legislación que armoniza la evaluación y supervisión de los ensayos clínicos de la UE a través del portal de ensayos clínicos y la base de datos. Sin embargo, los diversos retrasos por dificultades técnicas con el desarrollo de los sistemas de información han atrasado su implementación hasta 2020-2021.

"La terapia génica, en particular, está dejando su fase inicial en enfermedades huérfanas y súper huérfanas, y entrando en lo que llamamos de desarrollo medio (*medium-rare*), en la que las cosas se están probando en miles y, a veces, en cientos de miles de pacientes", señaló Dmitry Kuzmin, socio gerente de VC 4BIO Capital, con sede en Londres, que se centra en terapias avanzadas.

## Clinical Trials Initiated 1 Jan 2014 - 30 June 2019, by Technology and Continent



**Gene-modified cell therapies/cell-based immunotherapies represent 43% of all new clinical trials, followed by cell therapies (32%), gene delivery and other gene therapies (19%), tissue engineered products (5%), and products using gene editing (1,4%)**

Fuente: ARM, 2019

"Y si piensas en esas condiciones, naturalmente, eso llevaría a ensayos multicéntricos en varios países porque las aprobaciones ya no se van a hacer en base a los resultados en solo 20-25 pacientes". Estamos pensando en ensayos clínicos de tamaño considerable, hasta con 200 pacientes... esto exige más ensayos en EE UU", dijo en una entrevista con Endpoints News.

EE UU también es el mercado más grande de productos farmacéuticos, señaló Owen Smith, director de inversiones de 4BIO. "El acceso armonizado a un gran número de pacientes en EE UU es deseable para las empresas con una serie de productos en investigación, y la presencia de una serie de enfermedades raras lo convierte en un lugar bastante atractivo para realizar esos estudios".

"Y creo que algunos inversores pueden estar más nerviosos al invertir en empresas que están realizando estudios en diferentes lugares europeos", agregó. (Nota de Salud y Fármacos: las empresas innovadoras suelen hacer ensayos en muchos países simultáneamente)

El proceso en la UE podría volverse más espinoso cuando las nuevas regulaciones de dispositivos médicos y diagnóstico in vitro entren en vigor en 2022.

Para los patrocinadores que usan pruebas diagnósticas en sus ensayos, o están desarrollando terapias que deben administrarse utilizando dispositivos médicos, "la interacción entre la regulación de ensayos clínicos y la regulación de diagnóstico in vitro es algo que podría complicar las cosas" dijo Hubert.

Europa también es una anomalía porque las terapias genéticas se clasifican como Organismos Genéticamente Modificados (OGMs), lo que requiere la aprobación específica de las

autoridades de los OGM, lo que agrega otra capa de complejidad al proceso de inicio del ensayo clínico.

El proceso de solicitud de los OGM es engorroso y en algunos países, como los Países Bajos, puede consumir mucho tiempo, dijo a Endpoints News Anne-Virginie Eggimann, vicepresidenta senior de ciencia reguladora de Bluebird Bio, desarrollador de terapia génica.

"Se puede tardar hasta un año en obtener la autorización de un OGM, además de la autorización de su ensayo clínico. En general, si tiene que intervenir un OGM, está bien. Pero sería ideal si se alienara con el cronograma del ensayo clínico, bajo la misma autoridad".

Los datos de ARM muestran que los tiempos de aprobación para un nuevo ensayo clínico en Europa varían de menos de 30 días a más de un año, con un tiempo de aprobación promedio de tres a seis meses.

En términos de inicio de ensayos dentro de Europa, algunos países más pequeños funcionan mejor en relación con su tamaño, como por ejemplo Bélgica, Dinamarca y Suiza, que atraen proporcionalmente más ensayos clínicos de terapias avanzadas con medicamentos nuevos per cápita que otros países, incluyendo América del Norte. Mientras tanto, Israel tiene el mayor número de nuevos ensayos clínicos de terapias avanzadas con medicamentos per cápita en el mundo, sugirió el análisis.

La mayoría de los inversores tienden a ignorar países como los Países Bajos, Bélgica, Dinamarca y Suecia, señaló Kuzmin de 4BIO. "Las personas tienden a descartar a los países europeos más pequeños como innovadores... ecosistemas de ensayos clínicos, pero en realidad pueden superar su tamaño".

## Ensayos Clínicos y Ética

### Pagar para poder participar en ensayos clínicos ¿es ético?

*Salud y Fármacos*, 17 de diciembre de 2019

En el pasado número del Boletín ya publicamos algunas reflexiones sobre este tema. Aquí hacemos eco a una publicación de Fernández Lynch y Joffe [1] que aporta puntos interesantes. Según estos autores, no hay que descartar estos estudios como no éticos de forma automática, pero para que se puedan realizar éticamente hay que superar una serie de obstáculos que resumimos a continuación.

Las preocupaciones éticas entorno a estos estudios se relacionan con el valor social y la calidad científica, la explotación y la justicia. En referencia al valor social los autores apuntan que cuando los participantes están dispuestos a pagar, los investigadores pueden tener interés en realizar ensayos que aporten beneficios económicos de forma inmediata, en lugar de hacer investigaciones de importancia científica y clínica. Es fácil que estos ensayos estén sesgados, por lo que su valor social disminuye.

Estos ensayos no suelen ser cegados ni cuentan con grupo control, porque los participantes solo estarán dispuestos a pagar si se les garantiza que van a recibir el tratamiento experimental. Además, existe el riesgo de que solo aquellos con capacidad de pago puedan inscribirse, y de que se retengan pacientes que deberían ser retirados del estudio.

Además, preocupa que exploten a las personas con problemas de salud que ponen en peligro sus vidas, y a sus familias, que estarán dispuestas a endeudarse con la esperanza de que el paciente reciba un tratamiento beneficioso. En principio, no se espera que los participantes en ensayos clínicos se beneficien, si ocurre es motivo de celebración. Algunos de los participantes pueden entenderlo y a pesar de eso decidir que quieren participar, pero la esperanza que los pacientes depositan en estos estudios puede ocasionar que los investigadores exageren los beneficios y acentúen el engaño terapéutico.

En referencia a los temas de justicia, los autores señalan dos problemas: (1) los que participan en investigación y aceptan riesgos y molestias para benefició de terceros están haciendo una contribución valiosa a la sociedad, y no parece justo que se les cobre por ello; y (2) excluir a participantes que se podrían beneficiar simplemente porque no pueden pagar tampoco se consideraría justo, y además viola el requisito ético de que los riesgos y los beneficios se distribuyan equitativamente en todos los estratos sociales.

Los autores resaltan que estas preocupaciones éticas no solo surgen en los ensayos en los que hay que pagar para participar, pero si aparecen de forma más prominente.

Sorprendentemente, los autores concluyen que no hay que tachar automáticamente a estos ensayos de no éticos, porque sin ellos quizás haya investigación importante que no se llegue a realizar (por ejemplo, para las enfermedades raras o que no tienen interés comercial), lo que iría en detrimento de futuros pacientes. Su solución está en encontrar formas de manejar estos conflictos éticos, principalmente asegurar que la investigación esté lo

suficientemente justificada como para superar la preocupación por los temas de justicia, y asegurar que el objetivo es avanzar la ciencia más que lograr un beneficio económico. Las condiciones que impone la FDA para cobrar por participar en investigación regulan estos temas. Además, los comités de ética tienen que asegurar la calidad científica de la propuesta de investigación, el balance riesgo-beneficio, y prestar la debida atención al consentimiento informado.

Los autores también reconocen que los sistemas de supervisión de la investigación que se hace en EE UU son insuficientes para asegurar que se cumplen las condiciones arriba mencionadas. Por ejemplo, si los pacientes financian la investigación, esta solo tiene que ser aprobada por un comité de ética cuando involucra algún producto regulado por la FDA (Nota de Salud y Fármacos: todos los dispositivos y medicamentos están regulados por la FDA), se realiza en una institución que no exige que todos los proyectos se sometan a la revisión de un comité de ética, o en un estado que no obliga a que los proyectos de investigación sean revisados por un comité de ética. Por ejemplo, cirugías experimentales realizadas en el sector privado (incluyendo con células madre), con fondos privados, podrían ser legales aunque no involucren a un comité de ética

Los comités de ética no tienen la capacidad para evaluar la calidad científica de los estudios en los que hay que pagar por participar. En esos casos los comités deben rechazar la realización del estudio, pero hasta ahora pocos comités han rechazado proyectos de escaso valor científico y social.

**Nota de Salud y Fármacos.** Salud y Fármacos no está de acuerdo con una de las premisas básicas de este estudio: que estudios importantes no se harán sin la contribución de los participantes. Pensamos que la sociedad tiene que buscar los mecanismos para solucionar el problema de financiamiento. Desde nuestro punto de vista, los problemas éticos que mencionan estos autores son suficientes para rechazar la aprobación de estudios en los que el participante tiene que pagar para exponerse a riesgos desconocidos. En el número anterior del Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos hay varios artículos que discuten porque los participantes no deben pagar para participar en el experimento.

### Referencia

1. Fernández Lynch H, Joffe S. Pay to participate trials and vulnerabilities in research ethics oversight. *JAMA*, September 23, 2019, doi:10.1001/jama.2019.14703

### ¿Para qué sirven los estudios pos-comercialización que inicia la industria?

*Salud y Fármacos*, 15 de diciembre de 2019

Joel Lexchin [1] retoma los datos del artículo de Skydel et al [2] para criticar a la FDA y los beneficios de los estudios pos-comercialización que inicia la industria sin que se los haya solicitado la FDA. Según el artículo de Lexchin que resumimos en esta nota, Skydel revisó todas las terapias aprobadas por la FDA entre 2009 y 2012 (n=110) y documentó que la FDA no había solicitado estudios de pos-comercialización para 37 de

ellas. Sin embargo, según Clinicaltrials.gov, la industria farmacéutica patrocinó 600 estudios de poscomercialización para 31 de esos 37 productos. La mayoría de estos estudios eran para nuevas indicaciones, no estaban aleatorizados, no utilizaron un comparador y eran de muestras pequeña (n=44, con rango intercuartil 21-131).

Estos datos dan que pensar. Primero que nada, Lexchin cuestiona por qué la FDA no solicitó estudios de pos-comercialización para 37 estudios, teniendo en cuenta que 14 productos (38%) eran anticancerígenos y productos hematológicos, 14 (38%) se aprobaron a través de un mecanismo de revisión prioritaria, y 15 (42%) se habían designado como medicamentos huérfanos. Comparado con los ensayos clínicos en otras áreas terapéuticas, hay una mayor proporción de ensayos oncológicos que son de un solo brazo, de etiqueta abierta y no son de asignación aleatoria. Por otra parte, la mayoría de los productos oncológicos se aprueban en base a medidas indirectas de impacto, y a los cinco años solo 50% logra demostrar que contribuyen a alargar el periodo de sobrevivencia. Además, aunque no hay acuerdo, la mayoría cree que cuando se aprueba un producto por la vía acelerada surgen más problemas de seguridad durante el periodo de pos-comercialización.

En segundo lugar, hay que preguntarse por qué la industria hace ensayos con muestras pequeñas de pacientes, sin aleatorización, sin controles ni productos comparadores y sin que los haya solicitado la FDA. Dado el tamaño de las muestras, Lexchin especula que podría tratarse de ensayos siembra, diseñados para que los prescriptores se familiaricen con un producto nuevo y los sigan recetando cuando se concluya el ensayo. Otra posibilidad, dice, es que sirvan para incentivar la prescripción fuera de etiqueta. Esta segunda hipótesis parece bastante plausible ya que, según el estudio de Skydel et al [2], el 60% de los ensayos eran para indicaciones no aprobadas y otro 20% para patologías aprobadas, pero incluían a poblaciones no estudiadas durante el periodo de pre-comercialización. El uso de medicamentos para usos no aprobados aumenta el riesgo de eventos adversos, y es poco probable que estos ensayos aporten resultados que sustenten científicamente la prescripción fuera de etiqueta.

La tercera reflexión de Lexchin es entorno a si se debe dejar el diseño de los estudios pos-comercialización en manos de la industria, ya que puede tener la tendencia a favorecer ensayos que aporten resultados positivos en lugar de datos que ayuden a avanzar la ciencia. Además, siempre existe la amenaza de que los resultados de estos estudios puedan afectar negativamente sus beneficios.

Los ensayos pos-comercialización deberían contribuir a avanzar la ciencia, y estos dos artículos demuestran que eso no ocurre cuando se hacen por iniciativa de la industria. También queda claro que estos ensayos no son éticos, a pesar de que seguramente han sido aprobados por múltiples comités de ética y agencias reguladoras.

## Referencias

1. Lexchin J. Pharmaceutical industry-initiated postapproval studies – not requested by the USA FDA, little value, and many questions. *Jama Network Open*, 2019; 2(5):e193392. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3392
1. Skydel JJ, Luxkaranayagam AT et al. Analysis of postapproval clinical trials of therapeutics approved by the US Food and Drug

Administration without clinical postmarketing requirements or commitments. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5):e193410  
doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3410

## El investigador de Tri-Cities ganó US\$5,6 millones en ensayos falsos con medicamentos. Ahora enfrenta una vida en prisión

*(Tri-Cities researcher made \$5.6M from fake drug trials. Now he faces life in prison)*

Kristin M. Kraemer

*Tri-City Herald*, 29 de noviembre de 2019

<https://www.tri-cityherald.com/news/local/crime/article237755859.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Un investigador médico de Tri-Cities (Kennewick, Pasco y Richland) que recibió US\$5,6 millones fingiendo y falsificando ensayos con medicamentos en humanos podría ir a prisión por el resto de su vida.

Sami Anwar, de 42 años, afirmó que estaba ayudando a probar medicamentos diseñados para tratar diferentes enfermedades y afecciones, cuando realmente estaba tirando los medicamentos de los estudios por el desague. Luego, según los documentos judiciales, mintió sobre los medicamentos que se inyectan en pacientes humanos.

Anwar usó sus dos compañías de Richland, Mid-Columbia Research y Zain Research, como centros legítimos de ensayos clínicos en humanos.

Luego, "proporcionó montañas de datos falsos de estudios clínicos sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos a docenas de compañías farmacéuticas y, a través de ellas, a la FDA", dijo el fiscal federal William D. Hyslop en un comunicado de prensa.

Los estudios abarcaron todo tipo de cosas, desde enfermedades cardíacas, diabetes y enfermedades pediátricas hasta el tabaquismo, la cirrosis y la sarna en los adolescentes.

La semana pasada, después de un juicio de tres semanas en el tribunal federal de Richland, Anwar fue condenado por 47 cargos de delitos graves.

La mayoría de sus delitos son fraude electrónico y fraude postal, pero también incluyen conspiración para cometer fraude electrónico y postal, obtener medicamentos de forma fraudulenta y proporcionar información falsa a la Administración de Control de Drogas (DEA).

La empresa Mid-Columbia Research fue condenada por los mismos 47 cargos.

La empresa Zain Research fue condenada por un cargo de conspiración para cometer fraude electrónico y postal. El negocio fue absuelto de los otros 45 cargos.

Anwar no testificó. Ha estado encerrado desde noviembre de 2018, después de que los fiscales federales argumentaran que tiene antecedentes de intimidación de testigos y ex empleados,

que es un peligro para el público y que tiene los recursos y las conexiones internacionales para huir.

Permanecerá bajo la custodia del Servicio de la Policía Federal hasta su sentencia del 11 de marzo de 2020. El empresario enfrenta un máximo de 20 años de prisión por cada cargo de fraude.

"Todos los días, los estadounidenses confían en los datos de los ensayos clínicos para sobrevivir enfermedades mortales y efectos secundarios peligrosos", escribió Hyslop, que trabaja para el Distrito Este de Washington, en una declaración escrita. "Inyectar datos fraudulentos y corruptos en el sistema es una tremenda violación de la confianza y la fe que todos ponemos en quienes realizan estos ensayos de vital importancia".

"En base a la evidencia presentada en el juicio y el veredicto unánime del jurado, el Sr. Anwar se benefició de su evidente desprecio por la seguridad del paciente al dirigir una empresa fraudulenta a fuerza de atemorizar e intimidar", escribió.

Anwar se formó como médico en su Pakistán natal, pero no tiene licencia para trabajar en EE UU.

Sin embargo, según los registros, se hacía pasar por médico y falsificaba las firmas de los médicos que contrató. A principios de este otoño, el Departamento de Salud del estado de Washington le ordenó que dejara de actuar en calidad de médico.

Los fiscales federales dijeron en el juicio que entre 2013 y 2018, Anwar encabezó la conspiración para que sus compañías pretendieran fraudulentamente ser centros de estudio legítimos y entregaron datos falsos de investigación clínica, incluyendo datos de seguridad de docenas de drogas y medicamentos diferentes.

Los US\$5,6 millones que recibieron Anwar y sus compañías de North Columbia Center Boulevard provenían del fraude.

Más de una docena de exempleados testificaron que Anwar les dijo que ayudaran a cometer el fraude.

Eso incluía falsificar historias clínicas y datos para inscribir a docenas de sujetos no elegibles, falsificar datos de investigación como electrocardiogramas y signos vitales, y obtener muestras de sangre de los empleados de Anwar o robarlas de pacientes del centro que desconocían la trama.

Los fiscales dijeron que el fraude también incluyó el deshacerse de los medicamentos del estudio y registrarlos falsamente como dispensados según fuese necesario, almacenar peligrosamente los opioides destinados a los sujetos del estudio, y fabricar los datos de los ensayos que se escriben en las historias clínicas de los pacientes.

Los fiscales dijeron que Anwar " para ocultar sus crímenes a las compañías farmacéuticas, a la FDA que regula los ensayos clínicos en humanos en EE UU, y a las fuerzas del orden incurrió en amenazas, represalias e intimidación".

Según los informes, también acosó a numerosos exempleados, los amenazó en su casa y en el trabajo, cortó neumáticos e hizo informes falsos a la policía, al Departamento de Salud del estado

y a la FDA, todo para intentar que cooperaran con las autoridades en la investigación contra Anwar.

### **Científicos esquivan a la FDA para ofrecer un tratamiento anti-envejecimiento por US\$1 millón en Colombia**

*(Scientists dodge FDA to Offer a \$1 Million anti-aging treatment in Colombia)*

Emily Mullin

One Zero, 4 de diciembre de 2019

<https://onezero.medium.com/scientists-dodge-fda-to-offer-a-1-million-anti-aging-treatment-in-colombia-38756dfb3ad1>

Traducido por Salud y Fármacos

¿Pagarías US\$1 millón y volarías a Sudamérica para tener la oportunidad de vivir más?

Libella Gene Therapeutics, una compañía con sede en Kansas, que dice estar desarrollando una terapia génica que puede revertir el envejecimiento hasta en 20 años, espera que su respuesta sea afirmativa. En una entrevista con OneZero, la compañía dice que está lista para administrar una terapia experimental anti-envejecimiento a personas mayores en una clínica al norte de Bogotá, Colombia. Pero eso no es todo: también está cobrando US\$1 millón por participar. Los científicos y especialistas en ética dicen que el experimento de la compañía no solo es dudoso, sino que también plantea preocupaciones sobre cómo se deben probar los tratamientos contra el envejecimiento en las personas.

El objetivo de la terapia de Libella es alargar los telómeros de la persona, que se encuentran en las puntas de los cromosomas como las tapas en los extremos de los cordones de los zapatos. Fueron descubiertos por primera vez en la década de 1970, y se han relacionado con el envejecimiento porque parecen acortarse a medida que la persona envejece. Al administrar un gen llamado TERT a las células, que a su vez produce una enzima de reconstrucción de telómeros llamada telomerasa, Libella cree que puede prevenir, retrasar o incluso revertir el envejecimiento.

"Sé que lo que estamos tratando de hacer suena como ciencia ficción, pero creo que es una realidad científica", dice Jeff Mathis, CEO de Libella Gene Therapeutics a OneZero.

La terapia de Libella se basa en estudios publicados por el genetista estadounidense Ronald DePinho en 2010 y por la científica española Maria Blasco en 2012, que encontraron que la terapia génica con telomerasa podría revertir los signos de envejecimiento en ratones. Si bien es intrigante, muchos han descartado la idea de usar la terapia génica para revertir el envejecimiento en humanos porque implicaría un cambio permanente en el ADN de una persona, un riesgo que es difícil de justificar en alguien que está sano.

Detrás de la tecnología de Libella está Bill Andrews, un biólogo molecular que, hace 20 años, dirigió un grupo de investigación en Geron, una firma de biotecnología en Menlo Park, California para identificar la enzima telomerasa humana. Andrews dijo a OneZero que desarrolló una terapia génica de telomerasa y le otorgó la licencia de la tecnología a Libella. "No puedo decir que sea la única causa de envejecimiento, pero juega un papel en los humanos", dice sobre el acortamiento de los telómeros.

La terapia génica que desarrolló es similar a la que recibió Elizabeth Parrish, CEO de BioViva, una compañía de longevidad con sede en Seattle, en una clínica desconocida de Colombia en 2015, dice Andrews. Se cree que Parrish es la primera y única persona que hasta ahora ha recibido una terapia génica para combatir el envejecimiento. En 2016, su compañía anunció que la terapia alargó con éxito sus telómeros, pero los datos no se han publicado en una revista revisada por pares y no se sabe si le aportó algún beneficio para su salud. Mathis dice que inicialmente quería invertir en BioViva, pero decidió comenzar su propia empresa.

Según el registro ClinicalTrials.gov, que mantiene el gobierno de los EE UU, Libella requiere que los participantes tengan 45 años de edad o más. La compañía está inscribiendo inicialmente a cinco personas en el estudio. También planea probar la misma terapia génica en cinco pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros cinco con isquemia crítica de las extremidades, un problema de salud por el cual las arterias se obstruyen mucho, bloqueando el flujo de sangre a las extremidades. Los estudios solo han demostrado un vínculo débil entre la longitud de los telómeros y el Alzheimer, y se han realizado pocas investigaciones sobre la asociación entre los telómeros y la isquemia crítica de las extremidades. Mathis dice que no ha sido fácil encontrar personas para participar, pero hasta ahora la compañía ha reclutado a dos personas dispuestas a pagar el precio. La primera persona, de 79 años, recibirá la terapia para combatir el envejecimiento en enero.

"Creo que el envejecimiento es una de las peores cosas que afecta a los humanos", dice Andrews. "Si tuviéramos una cura para el envejecimiento dentro de 200 años y decidiéramos hacer un referéndum para ver si deberíamos prohibirlo, no creo que la gente quisiera retroceder a cómo eran las cosas antes".

El campo antienvjecimiento ha generado muchas críticas por estafas y productos sobrevalorados que no se ha comprobado que aporten beneficios para la salud. Los listados de ensayos clínicos de Libella también generan alertas. El primero de ellos es el hecho de que la compañía y sus ensayos están ubicados en diferentes países. Mathis, un terapeuta ocupacional que dirige una práctica de rehabilitación en Manhattan, Kansas, dice que eligió a Colombia para el ensayo porque ofrece el "camino de menor resistencia". La compañía analizó ocho países diferentes y dijo: "el más fácil, el más rápido, y el mejor camino a seguir es Colombia".

Leigh Turner, una bioeticista de la Universidad de Minnesota que estudia ensayos clínicos que promueven terapias no comprobadas, dice que sospecha que la compañía eligió salir del país para evitar a la FDA, que supervisa los ensayos clínicos en EE UU. "Aunque la compañía tiene su sede en EE UU, ha logrado encontrar la forma de evadir la ley federal de EE UU yendo a una jurisdicción donde es más fácil realizar esta actividad", le dijo a OneZero.

Turner dice que el costo de participación de US\$1 millón es alarmante porque la mayoría de los ensayos clínicos son gratuitos. De hecho, muchos pagan a los participantes para compensar el tiempo y los riesgos potenciales que conlleva recibir un tratamiento experimental. Andrews justifica la tarifa y

dice que a Libella le cuesta "cientos de miles de dólares producir suficiente terapia genética para tratar a una persona".

Los ensayos de Libella no se llevan a cabo en un hospital importante o en una institución de investigación, sino en una pequeña clínica en Zipaquirá, Colombia, llamada IPS Arcasalud SAS. Ningún otro estudio publicado en ClinicalTrials.gov enumera esta clínica como una ubicación de otros ensayos clínicos, lo que podría significar que tiene poca experiencia en la realización de los mismos. En cuanto a por qué la compañía eligió esa clínica específicamente, Andrews dice que la instalación y el personal le "impresionaron".

"Pienso en este como un estudio en el que muchas cosas podrían salir mal".

La cantidad de terapia génica que recibirán los participantes tampoco está clara. La terapia génica implica la administración de material genético al cuerpo, generalmente a través de una inyección o infusión. Cuando se les preguntó, Andrews y Mathias no mencionaron la dosis exacta que Libella administraría a los participantes en el estudio. "Todo lo que puedo decir es que es mucho", dice Andrews. La terapia génica se administrará a través de una inyección intravenosa para los que participen en los estudios contra el envejecimiento y la isquemia, y a través de una inyección en el líquido cefalorraquídeo para el estudio del Alzheimer.

Las terapias génicas se están investigando para tratar una serie de enfermedades genéticas y cánceres, y algunas de estas terapias ya están en el mercado. La esperanza es que se puedan administrar solo una vez como un tratamiento a largo plazo o una posible cura. La mayoría de las terapias génicas usan virus diseñados para llevar un gen terapéutico a las células. Los virus se usan por su capacidad para ingresar en una célula. Estos virus se modifican de forma tal que no pueden transmitir enfermedades a las personas. Pero eso no significa que sean necesariamente inofensivos. Las terapias genéticas pueden causar reacciones inmunes, especialmente en dosis altas, y un estudio en animales publicado el año pasado planteó preocupaciones adicionales de seguridad por las altas dosis de las terapias génicas. En 1999, un adolescente llamado Jesse Gelsinger murió de una reacción inmune causada por una terapia génica.

El ensayo de Libella requerirá que los participantes permanezcan en la clínica colombiana 10 días después de recibir la terapia para ser monitoreados por si sufren algún efecto secundario. Andrews dice que la compañía tiene "todo preparado" en caso de que eso suceda. Luego, los científicos supervisarán a los participantes durante un año, evaluando la longitud de sus telómeros y midiendo otros marcadores biológicos asociados al envejecimiento.

Los telómeros se acortan a medida que las células se dividen, lo que sucede constantemente durante la vida de una persona. Finalmente, las células dejan de dividirse, un fenómeno llamado senescencia celular que se cree que contribuye al envejecimiento. La senescencia y cómo detenerla son temas candentes en el campo del envejecimiento en este momento, pero la mayoría de los investigadores han abandonado la idea de que los telómeros cortos sean la clave para comprender o revertir el envejecimiento, dice Steven Austad, director científico de la

federación estadounidense para investigar el envejecimiento (American Federation for Aging Research) y profesor de biología en la Universidad de Alabama en Birmingham.

"Hay todo tipo de cosas que pueden iniciar la senescencia celular, una de ellas son los telómeros cortos", dice. Por esta razón, Austad duda de que la terapia experimental de Libella tenga fuertes efectos antienvjecimiento. "No creo que haya una gran esperanza de éxito", dice.

Cita un artículo reciente que no encontró ninguna relación entre la longitud de los telómeros y el envejecimiento, incluyendo la vida útil de los padres de los participantes, la cognición y la salud muscular, en más de 261.000 personas de 60 a 70 años descendientes de europeos. El documento concluyó que "el alargamiento de los telómeros puede aportar poco en el estado de salud posterior y podría incrementar el riesgo de cáncer".

A algunos investigadores de ese campo les preocupa que incluir mucha telomerasa en las células pueda provocar que se dividan más rápidamente y promover el crecimiento tumoral, dice Austad. Investigaciones anteriores han relacionado los telómeros más largos con un mayor riesgo de cáncer, y los científicos descubrieron que las células cancerosas tienden a tener más telomerasa que la mayoría de las células normales. Pero los evangelistas de los telómeros como Michael Fossel creen que los telómeros cortos son la causa de enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer y, por lo tanto, alargarlos podría ayudar a proteger contra estas afecciones.

Fossel es fundador y presidente de Telocyte, una startup de biotecnología que está desarrollando una terapia de telomerasa para la enfermedad de Alzheimer. Según Fossel el tratamiento de su compañía es similar al que Libella está probando, pero utiliza un enfoque regulatorio diferente. Telocyte está trabajando con la FDA para obtener la aprobación de un ensayo clínico inicial, del que espera tener resultados iniciales en 2021. Él dice que la compañía no cobrará a las personas por participar y que le preocupa que las compañías se salgan del ámbito de la FDA para hacer este tipo de estudios. "Tememos que algo salga mal, ya sea desde el punto de vista de seguridad o eficacia".

La forma en que un dudoso ensayo clínico pudo registrarse en un sitio web del gobierno es un problema de larga data para los Institutos Nacionales de Salud, que mantiene el ClinicalTrials.gov. El sitio web es la mayor base de datos de este tipo y enumera los estudios que se realizan en más de 200 países. Es un recurso tremendo para las personas con enfermedades raras, cáncer y aquellos que se han quedado sin opciones de tratamiento, y los médicos remiten regularmente a sus pacientes al sitio.

Pero Turner dice que es muy fácil manipular y abusar del sitio, porque el proceso de registro es automático. Los NIH no interviene en la selección de los estudios que se incluyen en la base de datos, permitiendo que las empresas registren estudios depredadores y de pago por participación. Esto lo han hecho muchas empresas de células madre que comercializan terapias no probadas. "ClinicalTrials.gov se puede utilizar básicamente como una plataforma de marketing", dice Turner.

Estar registrado en el sitio le da un aire de legitimidad y, a menudo, los pacientes no pueden distinguir entre un ensayo clínico científicamente sólido y uno sospechoso. El registro de ClinicalTrials.gov tampoco incluye información sobre los costos de participación, por lo que los pacientes no pueden saber por adelantado si tienen que pagar una tarifa.

Turner dice que una cosa que los NIH podrían hacer sería facilitar que las personas se comuniquen con la agencia sobre estudios potencialmente problemáticos. Los ensayos que son científicamente cuestionables deben retirarse del sitio al igual que los resultados cuestionables publicados pueden retirarse de las revistas, dice. Una forma de identificar a estos estudios en el sitio sería exigir a los investigadores de ensayos clínicos que respondan a preguntas sobre si hay una tarifa para participar, cuál es esa tarifa y por qué los participantes deben pagarla.

A raíz del aumento de los ensayos de pago por participar que aparecen en la base de datos de los NIH, la FDA convocó recientemente a un comité asesor federal para analizar el problema y ofrecer recomendaciones sobre lo que la agencia debería hacer con respecto a estos estudios.

Mientras tanto, Libella ve su ensayo en Colombia como una vía rápida para que su terapia llegue a las personas más rápidamente y como una forma de mostrarle al mundo la promesa de la terapia con telomerasa para combatir el envejecimiento. "La evidencia de si funciona consistirá en mirarse en el espejo", dice Andrew.

### **La compañía probó medicamentos implantados no aprobados en prisioneros de Louisiana en un ensayo clínico aparentemente ilegal. La FDA debe investigar**

*(Company tested unapproved implanted drug on Louisiana prisoners in apparent illegal clinical trial; FDA must investigate)* Public Citizen, 20 de noviembre de 2019

<https://www.citizen.org/news/company-tested-unapproved-implanted-drug-on-louisiana-prisoners-in-apparent-illegal-clinical-trial-fda-must-investigate/>

Traducido por Salud y Fármacos

El "Programa piloto de recuperación" de BioCorRx violó las regulaciones federales de protección de los sujetos que participan en experimentación en humanos, dice Public Citizen y otros 31 expertos.

Hoy en una carta Public Citizen y 31 médicos, especialistas en ética, defensores de prisioneros y académicos dijeron que la FDA debe investigar de inmediato a BioCorRx, Inc., con sede en California, y al Departamento de Seguridad Pública y Correcciones de Louisiana (*Louisiana Department of Public Safety and Corrections*) por testar, para determinar la efectividad de un medicamento no aprobado en el manejo de los trastornos de adicción, en reclusos

Las pruebas incluyeron implantes de naltrexona de liberación prolongada, que se insertan quirúrgicamente debajo de la piel del abdomen. Aunque la FDA ha aprobado la naltrexona en tabletas orales y formas inyectables para tratar la dependencia del alcohol y los opioides, nunca ha aprobado ninguna forma implantada quirúrgicamente del medicamento.

Los firmantes de la carta le dijeron a la FDA que el experimento en Luisiana, que terminó en medio de críticas en la primavera de 2019, poco después de comenzar violó las regulaciones que rigen los ensayos clínicos. Según los firmantes BioCorRx aparentemente también ha realizado o puede estar llevando a cabo ensayos clínicos similares en otros lugares de EE UU y violando también las regulaciones.

El CEO y presidente de BioCorRx, Brady Grainer, dijo a un periodista en mayo que la compañía ha utilizado el implante no aprobado en más de 1.000 personas. La compañía también ha anunciado otros programas piloto. Uno en Filadelfia que incluyó personas vulnerables sin hogar que luchan con la adicción. Otro en Silver Spring, Maryland, evaluó el uso del implante de naltrexona para bajar de peso, a pesar de que la FDA no ha aprobado ningún estudio de naltrexona para dicho uso.

Los ensayos clínicos siempre deben ser revisados y aprobados por un comité de ética en investigación, en EE UU se llaman Juntas de Revisión Institucional o IRBs, para garantizar que las personas inscritas reciban ciertas protecciones, incluyendo la información adecuada antes de dar su consentimiento para participar en el experimento, y garantizar que personas vulnerables, como los prisioneros, no serán obligados a participar en el ensayo.

Pero BioCorRx, Inc. y el sistema penitenciario de Louisiana habían planeado llevar a cabo su experimento con 10 reclusos sin la aprobación de un IRB. Una revisión de la correspondencia por correo electrónico entre BioCorRx y los funcionarios penitenciarios de Louisiana reveló que los formularios de consentimiento de los participantes no incluían los elementos del consentimiento informado que se consideran legalmente efectivos y que exigen las regulaciones de protección de sujetos humanos de la FDA, dejando a los prisioneros participantes sin saber que eran parte de un experimento o que la forma de la naltrexona que iban a recibir no estaba aprobada por la FDA.

“El incumplimiento de los requisitos para la protección de los seres humanos representa una violación grave de los principios éticos básicos de respeto a las personas, beneficencia y justicia. No se debe permitir que una compañía farmacéutica ingrese a una prisión y comience a tratar a los internos como conejillos de Indias inconscientes”. Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen.

El experimento en Louisiana salió a la luz el 2 de mayo, cuando BioCorRx emitió un comunicado de prensa anunciando que la compañía, en asociación con el Departamento de Seguridad Pública y Correcciones de Louisiana, había inscrito al primer prisionero en su "Programa piloto de recuperación", en el que voluntarios iban a recibir implantes de naltrexona de liberación prolongada insertados quirúrgicamente, que durarían varios meses, con el objetivo de demostrar la efectividad del medicamento en el manejo del uso de opioides y los trastornos por consumo de alcohol en reclusos.

Otros firmantes de la carta a la FDA incluyen a Joshua M. Sharfstein, MD, ex comisionado principal adjunto de la FDA; Ruth Macklin, una bioétiista de renombre internacional y distinguida profesora emérita en la Universidad de Medicina Albert Einstein; Josiah D. Rich, MD, MPH, profesor de medicina y epidemiología y director del Centro para la Salud de los Prisioneros y los Derechos Humanos de la Universidad de Brown; y Leo Beletsky, JD, MPH, profesor de derecho y ciencias de la salud en Northeastern University.

"EE UU tiene una larga y preocupante historia de explotación de prisioneros y otros grupos vulnerables para investigación médica", dijo Beletsky, cuyos intereses de investigación incluyen el uso de sustancias, las leyes de salud pública y los derechos humanos. "El aparente ensayo clínico lanzado por BioCorRx en la Penitenciaría del Estado de Louisiana nos recuerda que, incluso hoy, debemos permanecer vigilantes para evitar tales abusos".

La FDA debe responsabilizar a BioCorRx por cualquier falla normativa y ética, dijeron los firmantes. Además de investigar el ensayo de Louisiana y cualquier otro estudio iniciado por BioCorRx que involucre implantes de naltrexona de liberación prolongada, la FDA debe inspeccionar el sistema penitenciario de Louisiana y cualquier otra entidad que colaboró con BioCorRx en dichos programas piloto. La FDA también debe investigar las farmacias de formulación magistral que prepararon los implantes de naltrexona de liberación prolongada y explorar en primer lugar si los implantes se produjeron legalmente, dijeron los firmantes.

Puede leer la carta en este enlace (en inglés).

<https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2499.pdf?eType=EmailBlastContent&eId=2ad45bdc-bbfb-4160-9339-d5c8e71581d3>

## Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

**El sesgo hace que el éxito de casi la mitad de los ensayos europeos con medicamentos contra el cáncer se haya 'exagerado': informe** (*Success of nearly half of European cancer drug trials 'exaggerated' due to bias: report*)

Ben Adams

FiercePharma, 19 de septiembre de 2019

<https://www.fiercebiotech.com/cro/success-nearly-half-european-cancer-drug-trials-exaggerated-due-to-bias-report>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo informe publicado esta semana por el BMJ, los ensayos con medicamentos oncológicos realizados en Europa a

mediados de la década de 2010 eran tan defectuosos que se "cuestiona" su verdadero beneficio para los pacientes.

El sesgo en los ensayos clínicos no es nada nuevo, y es algo que la mayoría de las biofarmas y las CROs intentan filtrar. Sin embargo, la exigencia de obtener resultados exitosos de los ensayos y los correspondientes artículos para contribuir a aumentar el valor de las acciones / reputación de una empresa son altas y frecuentes, mientras que los estándares de los estudios de tratamientos oncológicos no siempre están al mismo nivel.

Los autores de un estudio que analizó los ensayos pivotaes de los nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre 2014 y 2016 encontraron que alrededor de la mitad de estos ensayos "se consideraron con alto riesgo de sesgo, lo que indica que se podrían haber exagerado los efectos del tratamiento" [1].

Los autores dijeron que los hallazgos "apoyan la preocupante investigación existente sobre los bajos estándares de evidencia en que se apoyan los nuevos medicamentos contra el cáncer, y subrayan la necesidad de mejorar el diseño, la implementación, el análisis y la notificación de los ensayos de medicamentos oncológicos".

Entre 2014 y 2016, la EMA dio luz verde a 32 medicamentos oncológicos, en base a los datos provenientes de 54 estudios. De estos, según los autores, 41 (76%) eran ensayos controlados aleatorios, mientras que 39 se habían publicado y, por lo tanto, se incluyeron en el estudio.

Pero solo una cuarta parte (10 ensayos) utilizaron como medida de impacto la supervivencia general, la medida estándar de oro en ensayos oncológicos (además de ser la más difícil de conseguir), y predominantemente, lo que el paciente y el médico desean de un medicamento para el cáncer.

Los 29 ensayos restantes (74%) evaluaron medidas indirectas (llamadas sustitutivas) de beneficio clínico, que los autores señalan que "no siempre son confiables para predecir si un paciente vivirá más o tendrá mejor calidad de vida".

En general, los autores consideraron que 19 ensayos (49%) tenían un alto riesgo de sesgo por los déficits de diseño, implementación o análisis. Por otra parte, añaden los autores los que midieron la supervivencia general tienen "menor riesgo de sesgo que los que evaluaron las medidas sustitutivas del beneficio clínico".

En un editorial relacionado, los investigadores con sede en Australia sostienen que la "incertidumbre y exageración" de la evidencia que respalda la aprobación de los medicamentos contra el cáncer "producen un daño directo cuando los pacientes corren el riesgo de sufrir efectos adversos graves o fatales sin la tener la posibilidad de beneficiarse, o si renuncian a tratamientos más efectivos y seguros."

Este estudio muestra que la evidencia del ensayo por sí sola no es suficiente, escriben en la editorial. "La evaluación de la calidad de esa evidencia también es necesaria para garantizar que estos ensayos estimen con precisión los efectos del tratamiento", concluyen.

## Referencias

1. Naci Huseyin, Davis Courtney, Savović Jelena, Higgins Julian P T, Sterne Jonathan A C, Gyawali Bishal et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis BMJ 2019; 366 :l5221.
2. Mintzes Barbara, Vitry Agnes. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs BMJ 2019; 366 :l5399.

## CE ofrece mayor claridad sobre la regulación de los ensayos clínicos (EC offers further clarity on clinical trial regulation)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 12 de noviembre de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/11/ec-offers-further-clarity-on-clinical-trial-regula>

Traducido por Salud y Fármacos

La Comisión Europea (CE) actualizó recientemente la guía sobre la regulación de ensayos clínicos que está por empezar a implementarse, con un nuevo documento de preguntas y respuestas (P&R) sobre las solicitudes de información, cómo se harán públicos los informes de evaluación y las responsabilidades del patrocinador con respecto a los cambios en un ensayo clínico, que no son modificaciones sustanciales, pero son relevantes para supervisar el ensayo.

Sobre la pregunta (número 2.7) entorno al manejo de una solicitud de información durante la evaluación inicial de una solicitud de ensayo o la evaluación de una solicitud de modificación sustancial, el nuevo documento de P&R dice: "Los patrocinadores deberán presentar la información adicional solicitada en el período establecido por el Estado miembro, que no excederá 12 días a partir de la recepción de la solicitud enviada por el estado miembro al que debe proveer la información".

Si no se proporciona la información, "se considerará que ha caducado" la solicitud. El documento de P&R también explica que solo se podrá hacer una solicitud de información durante el período de evaluación, por lo que deberá centrarse solo en cuestiones críticas.

Sobre la pregunta (2.8) relacionada con hacer públicos los informes de evaluación de ensayos clínicos, el documento P&R explica cómo la regulación pretende aumentar la transparencia de los ensayos en la UE, pero los patrocinadores pueden solicitar que se aplase la divulgación de alguna información sobre los ensayos.

"En principio, el informe de evaluación se vuelve público en el momento de tomar la decisión, pero su publicación puede diferirse si el patrocinador solicita un aplazamiento al hacer la entrega inicial", dice el documento de P&R.

Si el estado miembro acuerda el aplazamiento, los patrocinadores pueden "definir el calendario de aplazamiento de la publicación de la parte que les preocupa del informe de evaluación". Y los estados miembros "obtendrán acceso solo a la lectura de la conclusión y de la parte II del informe de evaluación de los demás Estados miembros interesados tan pronto como estos presenten sus conclusiones para la parte II al patrocinador, incluso antes de que estos Estados miembros notifiquen su decisión", dice el documento de P&R.

Y sobre la pregunta (3.3) relacionada con las responsabilidades del patrocinador con respecto a los cambios en un ensayo clínico que no son modificaciones sustanciales, pero que son relevantes para la supervisión del ensayo, el documento de P&R explica que dichos cambios "serán actualizados continuamente por el patrocinador en la base de datos de la UE".

Los patrocinadores "pueden hacer cambios no sustanciales como parte de una solicitud de modificación sustancial (solo la parte I, solo la parte II o ambas) siempre que el alcance de los cambios no sustanciales coincida con el alcance de la solicitud que está siendo evaluada", señala el documento de P&R.

Pero la CE también dice que se alienta a los patrocinadores a no presentar cambios que no sean sustanciales durante la fase de solicitudes de información de cualquier evaluación en curso, a menos que sea necesario como parte de la respuesta a la solicitud de información.

El reglamento de ensayos clínicos de la UE se adoptó y entró en vigor en 2014, pero su aplicación depende de tener un Sistema de Información de Ensayos Clínicos funcional, algo que se debe determinar a través de una auditoría independiente. Según una actualización que hizo el mes pasado la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), aún hay que hacer una evaluación operativa del sistema "para identificar bloqueadores críticos comerciales" y permitir que el Consejo de Administración de EMA considere el momento de la auditoría.

Puede ver el documento aclaratorio en

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014\\_qa\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf)

### **Comisión Europea explica lo que significa autorizar ensayos clínicos con condiciones** (*EC explains what it means to authorize clinical trials with conditions*)

Zachary Brennan

*Regulatory Focus*, 2 de diciembre de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/12/ec-explains-what-it-means-to-authorize-a-clinical>

Traducido por Salud y Fármacos

Por segunda vez en menos de un mes, la Comisión Europea (CE) ha actualizado su documento de preguntas y respuestas (P&R) sobre la regulación de ensayos clínicos que está por empezar a implementarse, esta vez explicando lo que significa tener un ensayo autorizado sujeto a condiciones.

El documento de P&R deja claro de antemano que una solicitud inicial de ensayo clínico, una enmienda sustancial o una adición de un estado miembro puede autorizarse, autorizarse sujeto a condiciones, o rechazarse.

Para esta categoría nebulosa de "sujeto a condiciones", la CE explica que tales autorizaciones están "restringidas a condiciones que por su naturaleza no pueden cumplirse en el momento de otorgar dicha autorización". Por otra parte, establecer una condición es "solo posible en caso de una solicitud con un balance beneficio / riesgo positivo. Esto significa que si el balance beneficio-riesgo no es positivo en el momento de otorgar la autorización, la solicitud debe ser rechazada".

Dichas condiciones pueden incluir una "solicitud de datos adicionales que no están disponibles en el momento de la autorización, por ejemplo, datos necesarios para fases posteriores del ensayo, pero que no impiden su inicio" o "para indicar aspectos que el patrocinador debe cumplir después de la

autorización, por ejemplo, presentar actas de las reuniones de la junta de monitoreo de datos de seguridad".

El documento de P&R señala que el estado miembro que informa o está interesado debe incluir tales condiciones en la sección respectiva de conclusión del Portal / base de datos de la UE (CTIS), así como en el informe de evaluación.

"Las condiciones deben ser claras y estar relacionadas con un problema ya identificado en la solicitud de información que se presenta durante la evaluación. Por lo general, se espera una sola ronda de solicitud de información con un poco de tiempo para proporcionar una respuesta. Se espera que todos los problemas críticos planteados en la solicitud de información se resuelvan en la respuesta, incluyendo el envío de los documentos correspondientes actualizados (por ejemplo, protocolo, Manual del Investigador o IMPD), cuando la respuesta implique que se tienen que modificar (vea P&R relacionadas con las SI). Por lo tanto, las solicitudes de autorización de ensayos clínicos deberían estar completas desde su presentación inicial para maximizar la posibilidad de aprobación", agrega la CE.

Además de estos nuevos documentos de P&R sobre ensayos aprobados con condiciones, el actualizado P&R también incluye revisiones sobre si los estudios que involucran la administración de un medicamento cuando el objeto de la investigación no es el medicamento administrado, sino exclusivamente la fisiología del cuerpo, se considerarán ensayos clínicos (respuesta: no) y cómo se comparten las responsabilidades en caso de que un ensayo clínico tenga más de un patrocinador.

La actualización del mes pasado también incluyó nuevas preguntas y respuestas sobre la solicitud de información, cómo se harán públicos los informes de evaluación y las responsabilidades del patrocinador con respecto a los cambios en un ensayo clínico que no son modificaciones sustanciales pero que son relevantes para supervisar un ensayo.

Para más información ver en inglés

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014\\_qa\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf)

### **Investigadores advierten que la ley europea de datos impide estudios sobre diabetes y Alzheimer** (*European data law is impeding studies on diabetes and Alzheimer's, researchers warn*)

Tania Rabesandratana

*Science*, 20 de noviembre de 2019

<https://www.sciencemag.org/news/2019/11/european-data-law-impeding-studies-diabetes-and-alzheimer-s-researchers-warn>

Traducido por Salud y Fármacos

Para muchas personas, el efecto más aparente de la ley de privacidad europea llamada Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) ha representado un incremento de las ventanas que emergen mientras visitan páginas web, que exigen su consentimiento para almacenar su historia de navegación en Internet, como *los cookies*. Se trata tal vez de una molestia, pero apenas más que un inconveniente. Para Francis Collins, director de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH), sin embargo, la regulación se ha convertido en un serio impedimento para la investigación.

Desde 1993, Collins ha sido el investigador principal en un proyecto sobre la diabetes tipo 2 en finlandeses, que tienen una genética relativamente homogénea e historias clínicas detalladas. El Instituto Nacional de Salud y Bienestar de Finlandia envió 32.000 muestras de ADN al laboratorio de Collins. Él y sus colaboradores estadounidenses utilizaron los datos para descubrir más de 200 lugares del genoma que si contienen variantes se asocian a un aumento del riesgo de la enfermedad. Pero en mayo de 2018, cuando entró en vigor el RGPD, el instituto finlandés dejó de compartir datos relacionados con el proyecto, porque los NIH no podían proporcionar garantías que satisficieran la interpretación del instituto de los requisitos de la ley. Desde entonces, el progreso "se ha ralentizado", dice Collins.

Esta semana en Bruselas, representantes de los NIH, la academia, la industria, los grupos de defensa de pacientes, la Comisión Europea y las autoridades de protección de datos se reunieron para compartir sus frustraciones por el RGPD. Esperan resaltar los obstáculos que genera para algunas colaboraciones internacionales y explorar posibles respuestas. "Espero que esto sea sólo una desaceleración temporal, y que la reunión en Bruselas abra el camino a una solución", dice Collins.

Las normas RGPD de la Unión Europea, que se aplican a los 28 estados miembros de la UE más Islandia, Liechtenstein y Noruega, incluyen principios de sentido común, como minimizar que los datos personales se utilicen en investigación y la adopción de garantías adecuadas. Como ahora "la regulación tiene fuerza y se exige el cumplimiento", y hay fuertes sanciones para los infractores de las normas, "todos están asustados", dice Cathal Ryan, comisionado asistente de la Comisión de Protección de Datos de Irlanda en Dublín, lo que provoca el escrutinio de proyectos que dependen de datos personales.

La Unión Europea reconoce que algunos países —Argentina, Japón, Nueva Zelanda y Suiza, entre otros— brindan una protección adecuada de los datos, lo que permite a los científicos de la UE compartir datos con los investigadores de esas naciones. Pero no con los de Canadá y EE UU. Las instituciones de investigación de estos países pueden colaborar con investigadores de la UE si firman contratos que garanticen la protección de datos. Sin embargo, los contratos estándar incluyen el requisito de que las instituciones acepten auditorías europeas de sus sistemas de datos o se someten a la jurisdicción de sus tribunales, algo que el NIH, como agencia del gobierno de EE UU, no puede aceptar. "Eso era totalmente inaceptable", dice Collins.

Algunos investigadores están encontrando soluciones alternativas, pero son menos que ideales. La neurocientífica Sudha Seshadri del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio es una de las cofundadoras del Proyecto Internacional de Genómica del Alzheimer, que ha reunido secuencias de ADN de más de 90.000 personas en Europa y EE UU para encontrar variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Ella dice que los socios de algunas naciones de la UE han restringido el intercambio de datos, por lo que el consorcio ahora realiza análisis separados en cada lado del Océano Atlántico. Pero esto limita el análisis, particularmente cuando se buscan variantes raras que requieren grandes bases de datos, dice Seshadri.

Aunque el RGPD establece principios generales, deja que los estados miembros detallen las exenciones de investigación en las leyes nacionales. "Con frecuencia, entre nosotros se hace referencia a un chiste: si le preguntas a 20 abogados, te darán 20 opiniones diferentes" sobre cómo cumplirlo, dice Salvador Capella Gutiérrez, quien lidera el Nodo de Coordinación Nacional de Bioinformática en el Centro de Supercomputación de Barcelona. Por ejemplo, la reutilización de datos para investigación secundaria generalmente en España se permite, sin el consentimiento expreso del paciente, cuando esa reutilización se considera de "interés público". Pero en países como Italia, los investigadores a menudo tienen que pedir su consentimiento nuevamente.

Otra forma de evitar la regulación y sus incertidumbres es anonimizar los datos personales de los incluidos en la investigación. Pero Mads Melbye, CEO del Statens Serum Institute en Copenhague, dice que los países también tienen diferentes interpretaciones de lo que se considera una anonimización apropiada. Melbye añade que incluso cuando no se identifica a los sujetos, sus muestras biológicas contienen lo que algunos funcionarios consideran información de identificación personal. Después de que se promulgara el RGPD, su instituto, que alberga el Biobanco Nacional danés, congeló el envío de datos a socios importantes, incluyendo a los NIH y a la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud en Lyon, Francia. "Estamos hablando de bases de datos de gran valor que han sido costosas de establecer", dice. "Si no encontramos una solución es un desastre para la colaboración internacional".

El NIH y su contraparte finlandesa están cerca de reanudar las transferencias de datos, en virtud de un acuerdo que las define como "necesarias por razones importantes de interés público", dice Collins. "Estamos tratando de encontrar una plantilla que sea consistente con el RGPD, pero que resuelva las ambigüedades que provocan que los expertos legales adopten una visión conservadora por temor a las sanciones financieras", explica.

Seshadri confía en que con el tiempo surgirá una mayor claridad y las mejores prácticas. "Tengo la esperanza de que en los próximos años encontraremos formas de hacer esto de manera eficiente", dice. Mientras tanto, los investigadores no son los únicos frustrados, dice. "Como paciente, quieres soluciones ayer".

**EMA advierte que sus esfuerzos por la transparencia de los ensayos clínicos podrían peligrar** (*EMA warns that its clinical trial transparency efforts may be jeopardized*)

Ed Silverman

Statnews, 4 de octubre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/10/04/ema-clinical-trials-transparency/>

Traducido por Salud y Fármacos

En una declaración que ha pasado casi desapercibida, la Agencia Europea de Medicamentos advirtió que sus esfuerzos por proporcionar acceso a los datos de los ensayos clínicos se verían perjudicados si el Tribunal de Justicia de la Unión Europea

adopta un par de sentencias recientes de uno de los abogados generales de la corte.

Las decisiones se tomaron el mes pasado en respuesta a una decisión judicial de febrero de 2018 que apoya el interés de la EMA en ser más transparente. El regulador mantuvo, en casos relacionados con dos fabricantes de medicamentos, que los datos de ciertos ensayos deberían estar disponibles porque son de interés público y su divulgación no violaría la confidencialidad de la información comercial, a menos que una empresa pueda justificar su retención.

El Tribunal de Justicia estuvo de acuerdo, pero PTC Therapeutics (PTCT) y Merck (MRK) apelaron argumentando que la EMA no tenía derecho a divulgar cierta información porque expondría sus secretos comerciales. El 11 de septiembre, el Abogado General Gerard Hogan estuvo de acuerdo con las compañías en que la divulgación de los datos dañaría sus intereses, y agregó que tampoco existía presunción de confidencialidad para los informes de ensayos clínicos.

De hecho, Hogan adoptó una perspectiva más amplia para interpretar la noción de "interés comercial" y una más restringida al interpretar la idea de "anular el interés público en la divulgación". Y recomendó que el Tribunal de Justicia ignorara sus decisiones.

Sus fallos (primero y segundo) no son vinculantes porque el Tribunal de Justicia ahora debe decidir si acepta sus recomendaciones. Pero el jueves, en su reunión mensual más reciente, la junta directiva de la EMA advirtió que si el Tribunal de Justicia está de acuerdo con Hogan "sus políticas de transparencia se verán afectadas y tendrán que ser revisadas".

La advertencia surge después de varios años de controversia en relación con el esfuerzo por divulgar datos de ensayos clínicos. La EMA promulgó sus políticas en medio de un debate prolongado e intenso sobre la transparencia, que ha sido un punto crítico para la industria farmacéutica tras varios escándalos por no haber divulgado información de seguridad o efectividad.

Los fabricantes de medicamentos, por su parte, argumentan que la divulgación de ciertos datos no sólo comprometería la privacidad del paciente, sino que también dañaría su posición competitiva. Los investigadores sostienen que, sin acceso a datos específicos, los resultados de los ensayos no se pueden replicar fácilmente, lo que impide tener una mejor comprensión de cómo podrían funcionar los medicamentos. Y argumentan que esto, a su vez, puede afectar negativamente las decisiones terapéuticas y los costos de la atención médica.

El tema fue abordado hace varios años por el defensor del pueblo europeo, que castigó a la EMA por su manejo de una disputa con AbbVie. El fabricante de medicamentos presentó una demanda para evitar que la agencia publicara los resultados de los ensayos con el medicamento más vendido, Humira para la artritis reumatoide. La EMA finalmente resolvió la demanda, pero algunos datos fueron posteriormente eliminados.

Más tarde, la unidad de salud animal de Merck se opuso a la publicación de tres estudios de toxicidad de Bravecto, un medicamento veterinario utilizado para tratar pulgas y garrapatas

en perros y gatos, por tratarse de información comercial confidencial. Y PTC se opuso a la publicación de un informe de un estudio de caso con Translarna, un medicamento para la distrofia muscular de Duchenne que PTC vende en Europa.

Después del caso AbbVie, la EMA adoptó una postura diseñada para aparentar ser más estricta con los fabricantes de medicamentos. Su estrategia parecía haber sido reivindicada cuando el Tribunal Europeo apoyó su posición con PTC y Merck. Ahora, sin embargo, la agencia sugiere que las decisiones del abogado general podrían retrasar el avance hacia una mayor transparencia.

"Poner a disposición del público la mayoría de los datos enviados a la EMA para solicitar o modificar los permisos de comercialización, genera confianza en la red reguladora de la UE, amplía la base de conocimientos científicos, fomenta el desarrollo de medicamentos y, en última instancia, beneficia la salud pública" dijo la junta directiva de EMA en un comunicado emitido el viernes.

Mientras tanto, un grupo de defensa del consumidor emitió su propia advertencia.

"No se debe impedir que los consumidores tengan toda la información sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos que toman. Haciéndose eco de las demandas públicas de mayor transparencia en los ensayos clínicos, la EMA se ha estado moviendo en la dirección correcta", nos escribió Ancel la Santos, oficial superior de políticas de salud en BEUC, la Organización Europea de Consumidores.

"En los últimos años, se han compartido y publicado en línea muchos informes de ensayos clínicos. Consecuentemente, la información importante que anteriormente se mantenía secreta ahora está ampliamente disponible. Este es un desarrollo extremadamente positivo. ... Cualquier movimiento que obligara a la EMA a retroceder un paso de su práctica actual sería extremadamente lamentable".

**¿Cuándo pueden los resultados de la práctica clínica traducirse en evidencia creíble? Los funcionarios de la EMA discuten** (*When can RWE translate into credible evidence? EMA officials discuss*)

Zachary Brennan

*Regulatory Focus*, 2 de octubre de 2019

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fcpt.1638>

Traducido por salud y Fármacos

La evidencia que procede de la práctica clínica [en inglés real world evidence o evidencia del mundo real] puede brindar una oportunidad para aprender más sobre los beneficios y riesgos de un medicamento, pero los funcionarios de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dijeron en un artículo publicado el martes en *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [1] que será necesario tener métodos estadísticos adecuados para extraer, analizar e interpretar la información de la práctica clínica antes de que se puedan traducir en evidencia científica.

Para garantizar que cualquier método analítico nuevo sea aceptado por los reguladores, los autores de la EMA dicen que requerirán pruebas y validación siguiendo casi el mismo método que cuando se evalúa un medicamento nuevo:

"prospectivamente, bien controlado y de acuerdo con un plan previamente acordado. "

Añaden: "La clave fundamental para lograr credibilidad es comenzar con una mentalidad abierta y "agnóstica", y presentar nuevos métodos para que el ejercicio de validación sea justo, transparente y prospectivo; esto no se puede hacer simplemente explorando productos viejos. Es comprensible que los que desarrollan medicamentos no quieran poner en peligro los programas de desarrollo de sus nuevos productos. Sin embargo, enfatizamos que, si quienes desarrollan nuevos medicamentos quieren que los que evalúan los ensayos clínicos acepten métodos innovadores, tendrán que validar nuevos medicamentos con metodologías que también han sido validadas.

Los funcionarios también señalan que es necesario llegar a un acuerdo inicial de "protección" para garantizar que una evaluación de los métodos no pondrá en peligro ni rescatará un producto.

"Somos conscientes de que el interés en realizar ensayos controlados aleatorios (ECAs) donde se prueba un producto frente a otro en la fase pos-comercialización a menudo es limitado, pero como mínimo se necesitan varios ECAs que comparen dos (o más) tratamientos que hayan estado en el mercado por un período suficiente para permitir el análisis simultáneo de los datos de la práctica clínica. Esto brindaría la oportunidad de "hacer" un ejercicio de evaluación de métodos, ya que se desarrollaría simultáneamente el protocolo ECA y los parámetros del análisis de los datos de la práctica clínica que se realizará al mismo tiempo que el ECA pero antes de que los resultados del ECA estén disponibles", explican.

En una sección sobre el reemplazo de los ECAs por análisis de datos de la práctica clínica, los autores señalan: Los nuevos estudios de datos de la práctica clínica diseñados prospectivamente para que coincidan con el diseño de los ECA planificados "son factibles cuando ambos medicamentos se han estado utilizando rutinariamente durante suficiente tiempo.

El enfoque concurrente evita el sesgo de aparear los análisis de ECAs y de los datos de la práctica clínica lo mejor posible (por ejemplo, según las características del paciente, los regímenes de dosis), al tiempo que evita la tentación de recortar el análisis de los datos de la práctica clínica cuando los resultados del ECA estén disponibles. También permite analizar la sensibilidad para identificar si otros diseños o análisis alternativos podrían haber mejorado la coincidencia entre los diseños".

Y aunque señala que los esfuerzos cualesquiera que sean en el desarrollo de la evidencia de la práctica clínica son proyectos a largo plazo que "no se concretarán como resultado de los esfuerzos a corto plazo de grupos que trabajan aisladamente". Los funcionarios de EMA también enfatizan que hay mucho en juego para "superar la aversión metodológica y asegurar que todos los interesados lleguen a una visión matizada entre el rechazo categórico y la adopción ingenua de métodos novedosos".

## Referencia

1. Eichler, H.-G., Koenig, F., Arlett, P., Enzmann, H., Humphreys, A., Pétavy, F., Schwarzer-Daum, B., Sepodes, B., Vamvakas, S. and Rasi, G. (2019), Are Novel, Nonrandomized Analytic Methods Fit for Decision Making? The Need for Prospective, Controlled, and Transparent Validation. *Clin. Pharmacol. Ther.* doi:10.1002/cpt.1638 <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1638?af=R>

## La FDA finaliza la guía sobre diseños de ensayos adaptativos (FDA finalizes guidance on adaptive trial designs)

Michael Mezher

*Endpoints*, 3 de diciembre de 2019

<https://endpts.com/fda-finalizes-guidance-on-adaptive-trial-designs/>

Traducido por Salud y Fármacos

La semana pasada, la FDA finalizó la guía sobre diseños de ensayos clínicos adaptativos para medicamentos y productos biológicos.

La guía de 33 páginas, que es la versión definitiva de una versión preliminar que se divulgó para recibir comentarios en septiembre de 2018 y reemplaza una guía anterior de 2010, establece las recomendaciones de la FDA sobre los principios de diseño de ensayos adaptativos y la información que la FDA revisará cuando se incluyan estudios adaptativos en el plan de investigación de las nuevas solicitudes de medicamentos, en las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos (NDA), en las solicitudes de licencias de productos biológicos y en las solicitudes complementarias.

Si bien la guía final es en gran medida la misma que la versión preliminar, la FDA dice que ha revisado la guía para aclarar sus recomendaciones sobre los diseños adaptativos bayesianos y sus expectativas sobre el alcance de las especificaciones previas que se requieren para gestionar las adaptaciones a los estudios, además de cambios editoriales menores.

La guía final también refiere a los patrocinadores a revisar el borrador de la guía de la FDA de septiembre de 2019 sobre diseños de ensayos innovadores complejos para obtener más información sobre las propuestas de diseño de ensayos que usan inferencia bayesiana.

Además, aunque la FDA recomienda que los patrocinadores especifiquen previamente las reglas que rigen las adaptaciones de los ensayos, la agencia reconoce que "cuando se tenga la totalidad de los datos, las recomendaciones del comité de seguimiento podrían ocasionalmente desviarse del algoritmo anticipado". La agencia también dice que, si los patrocinadores desean flexibilidad para ajustar estas desviaciones al plan preestablecido, "deberían reconocer la posibilidad de desviaciones al algoritmo anticipado, describir los factores que pueden ocasionar tales desviaciones y proponer métodos de prueba y estimación que no se basen en una estricta adherencia al algoritmo".

En el aviso del Registro Federal que anuncia la guía final, la FDA dice que anualmente espera ver aproximadamente 240 planes documentados de ensayos clínicos con diseño adaptativo y un plan de análisis de 40 patrocinadores.

La FDA también dice que espera recibir anualmente cerca de 20 solicitudes de comercialización de medicamentos y productos biológicos de 15 patrocinadores que dependen de datos de un estudio adaptativo.

### **Francia mantendrá esquemas de aprobación rápida de ensayos clínicos** (*France to maintain fast track schemes for clinical trials*)

Zachary Brennan

*Regulatory Focus*, 11 de noviembre de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/11/france-to-maintain-fast-track-schemes-for-clinical>

Traducido por Salud y Fármacos

Dado que se espera que la nueva regulación de ensayos clínicos de la UE entre en vigor la primavera próxima, la agencia reguladora de medicamentos de Francia, *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM), dijo que mantendrá dos vías rápidas para acelerar los ensayos clínicos con productos medicinales nuevos y con los ya conocidos.

Los dos procesos de vía rápida, que se establecieron el año pasado y en febrero se ampliaron a terapias avanzadas de productos medicinales (TAPM), permiten procesar solicitudes de ensayos clínicos innovadores con medicamentos en hasta 40 días (y 110 días para TAPM) y en hasta 25 días para medicamentos ya conocidos (y 60 días para TAPM ya conocidos).

Las vías rápidas significan que los tiempos de aprobación de los ensayos se han reducido en 20 días para productos innovadores o 35 días para sustancias conocidas. Las solicitudes de ensayos de TAPM anteriormente demoraban 180 días en ser revisadas y aceptadas, dijo la agencia reguladora francesa.

El regulador también dijo que las primeras pruebas de las dos vías han sido exitosas.

“A principios de septiembre de 2019, se habían presentado y procesado más de 40 autorizaciones de ensayos clínicos de medicamentos a través del procedimiento de 'vía rápida', respetando el compromiso de la agencia de responder dentro de un plazo acelerado. El procedimiento para TAPM se evaluará en el último trimestre de 2019”, dijo la agencia francesa.

Para obtener más información sobre cómo presentar una solicitud de acceso rápido y enviar documentos específicos, consulte el enlace <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/offset/10>.

### **Compartir datos de ensayos clínicos: lecciones del proyecto YODA** (*Sharing clinical trial data: lessons from the YODA project*)

Ross JS, Waldstreicher J, Krumholz HM

*Statnews*, 18 de noviembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/11/18/data-sharing-clinical-trials-lessons-yoda-project/>

Traducido por Salud y Fármacos

Compartir datos cuando se ha completado un ensayo clínico aparenta ser algo lógico, una victoria para muchas partes interesadas, incluyendo el público en general. En cambio, este intercambio de datos sigue siendo un tema candente, ya que los críticos cuestionan las capacidades y los motivos de quienes solicitan los datos, dudan de la utilidad repetir los análisis y especulan que los falsos hallazgos de seguridad recibirían una atención injustificada e interrumpirían la atención al paciente.

Esta semana, las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina convocan al taller "Compartir datos de ensayos clínicos: desafíos y un camino a seguir", apenas cinco años después de que el Instituto de Medicina publicara su informe "Para compartir datos de ensayos clínicos: Maximizar los beneficios, minimizando el riesgo (*Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk*)".

Durante este tiempo, la cultura científica ha cambiado sobre el intercambio de datos. La semana pasada, los Institutos Nacionales de Salud solicitaron comentarios públicos a su borrador de "Política para la gestión y el intercambio de datos" [1]. En 2018, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas comenzó a exigir planes de intercambio de datos (de ensayos clínicos como condición para su publicación en las revistas miembro [2]). Y han surgido o han crecido plataformas como ClinicalStudyDataRequest.com, Project Data Sphere y BioLINCC. Estas plataformas utilizan una variedad de estructuras y modelos de gestión para acceder a datos, desarrollados con y sin el apoyo de la industria o el gobierno.

El Proyecto de acceso a datos abiertos de Yale (YODA), que dos de nosotros (JSR y HMK) codirigimos, comenzó en 2011 y en 2014 nos asociamos con Johnson & Johnson. Esta asociación de cinco años ofrece la oportunidad de reflexionar sobre algunas de las cuestiones relacionadas con el intercambio de datos de ensayos clínicos que pueden informar los esfuerzos en curso y futuros.

### **Experiencia temprana del Proyecto YODA**

La asociación entre el Proyecto YODA y Johnson & Johnson, cuyos ensayos representan el 95% de los que están disponibles a través de la plataforma, facilita el acceso a los datos de los ensayos clínicos de la compañía con productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos de consumo para una amplia gama de áreas terapéuticas.

El Proyecto YODA utiliza un modelo de acceso controlado. Requiere que los investigadores que quieren acceder a los datos se registren y presenten propuestas que incluyan suficiente detalle sobre los métodos que planean utilizar. Una vez revisados por el equipo del Proyecto YODA, las propuestas se colocan en una página de Internet accesible al público. Una vez aprobados, los investigadores obtienen acceso virtual a una plataforma segura de datos para realizar sus análisis.

Cualquier investigador es elegible para solicitar datos, incluyendo los empleados de la industria. Este modelo de acceso controlado promueve la transparencia, así como la responsabilidad en la conducta y presentación de informes, ya que logra que la información sea lo más accesible al público posible, incluyendo a los metadatos de los ensayos clínicos, los

planes de análisis previamente especificados y los resultados de todas las solicitudes de intercambio de datos.

Mediante el uso de un modelo de acceso controlado y un comité para evaluar las solicitudes de datos, el Proyecto YODA evita la redistribución de datos, protege la re-identificación del paciente y garantiza una buena administración de los datos de investigación clínica.

Si bien la mayoría de los ensayos disponibles a través del Proyecto YODA se completaron hace al menos 18 meses, se estableció una vía especial con Johnson & Johnson para solicitar los ensayos de Fase 1 y los que se han completado recientemente, siempre que la pregunta de investigación sea oportuna y de importancia para la salud pública.

Al trabajar con Johnson & Johnson para anonimizar e-identificar y preparar los ensayos para el uso de quienes los soliciten, el Proyecto YODA funciona de manera más eficiente, de modo que investigadores externos han utilizado los datos de más del 75% de los ensayos enumerados como disponibles, mucho más que el 15% que informan otras plataformas de intercambio de datos [3] ().

Por supuesto, compartir datos de ensayos clínicos enfrenta desafíos, incluyendo lograr que los datos de ensayos anteriores estén disponibles y se puedan utilizar en los formatos de tecnología contemporánea, la necesidad de que todos los patrocinadores adopten sistemáticamente los mismos estándares de formato de datos para permitir los metaanálisis, y el desarrollo de un modelo sostenible que cubra el costo del intercambio de datos. El Proyecto YODA actualmente cuenta con el apoyo directo de Johnson & Johnson y de otras compañías que usan la plataforma para compartir datos de ensayos clínicos. Otras plataformas, como Vivli, han experimentado cobrando tarifas modestas a los usuarios, además de cobrar a los patrocinadores.

Pero los desafíos más grandes para lograr la promesa de compartir datos consisten en ampliar la conciencia sobre la disponibilidad de datos y fomentar la experiencia en el uso de los datos de los ensayos clínicos. La capacidad necesaria para analizar los datos de ensayos clínicos, particularmente para un metaanálisis, son considerables. La razón principal por la que los proyectos que han sido aprobados por el Proyecto YODA no se concluyen es que los investigadores externos desconocían que su experiencia no era suficiente para realizar los análisis propuestos [3].

### ¿Qué se ha aprendido del Proyecto YODA?

A medida que aumenta la conciencia sobre la disponibilidad de datos de ensayos clínicos, también aumenta su uso y los hallazgos. Hasta este mes se han compartido 350 estudios clínicos a través del Proyecto YODA, que generalmente han requerido que se otorgara acceso a ensayos adicionales. Hemos recibido y aprobado 117 solicitudes de proyectos que, en promedio, utilizaron tres ensayos por solicitud. Entre los proyectos terminados, se han enviado 31 manuscritos para su publicación en revistas de pares, y 26 de ellos ya se han publicado.

Al mismo tiempo, después de la inversión inicial en la preparación retroactiva de los datos y en establecer una

plataforma para poderlos compartir, incluyendo un servidor seguro para acceder y hacer los análisis, los costos han disminuido. Ahora, todos los ensayos clínicos de Johnson & Johnson se inician teniendo en cuenta que se compartirán los datos, y todos los materiales se preparan de manera prospectiva, lo que facilita que el Proyecto YODA mejore su eficiencia a medida que múltiples investigadores utilizan los mismos datos compartidos.

Varios de los proyectos que han utilizado los datos de Johnson & Johnson a través del Proyecto YODA ilustran los beneficios del intercambio de datos. Los datos se han utilizado para hacer una revisión sistemática y un metaanálisis de las terapias utilizadas para tratar la diabetes mellitus tipo 2 [4]; para escribir informe para la OMS sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente [5]; para el desarrollo y validación de modelos de aprendizaje automático para predecir la remisión de la enfermedad de Crohn [6]; y en investigación metodológica para comprender mejor la respuesta al placebo entre pacientes con esquizofrenia [7] y el riesgo poblacional no relacionado con el tratamiento entre pacientes tratados con antipsicóticos [8]. Como parte de una amplia colaboración con los Institutos Nacionales de Salud y con investigadores académicos conocido como el Proyecto Open Translational Science in Schizophrenia (OPTICS) [9], los datos distribuidos por YODA se han utilizado en una serie de proyectos [10], que incluyen la modelación de las relaciones dosis-respuesta y la heterogeneidad del efecto del tratamiento de las terapias para la esquizofrenia [11].

Igual de importante, no ha habido violaciones a la privacidad del paciente, ni se han publicado hallazgos de seguridad falsa que hubieran generado atención injustificada o interrumpido el cuidado del paciente. Hasta donde sabemos, no se han utilizado datos con fines comerciales o litigiosos. Y si bien ha habido pocos análisis de repetición [12], los que se han realizado han proporcionado información valiosa y sugerencias para mejorar los esfuerzos de intercambio de datos.

En cambio, lo que hemos observado ha sido la realización y difusión de numerosos estudios que de otra forma no hubieran sido posibles, generando y aportando conocimiento a las comunidades clínicas y científicas.

Nuestra experiencia inicial sugiere que los esfuerzos de intercambio de datos a través del Proyecto YODA han valido la pena, y esperamos que todas las plataformas de intercambio de datos tengan experiencias positivas similares para compartir. Los investigadores han generado conocimiento a través del análisis secundario de los datos ya recopilados y han generado colaboraciones.

La cultura de la investigación clínica está cambiando, de modo que ahora hay expectativas de que los investigadores compartan datos [13], incluso cuando no sea obligatorio. Y muchos de los principales financiadores, incluyendo los NIH, exigen cada vez más que se compartan los datos y proporcionan recursos para hacerlo.

Si bien al principio, el esfuerzo y los recursos invertidos en estas plataformas fueron considerables, se ha aprendido mucho y se están logrando avances, lo que sugiere que compartir los datos de la investigación es uno de los caminos más seguros para

agradecer la participación del paciente en la investigación y garantizar que los datos tengan un impacto máximo en la medicina y a la ciencia.

#### Referencias

1. <https://www.federalregister.gov/documents/2019/11/08/2019-24529/request-for-public-comments-on-a-draft-nih-policy-for-data-management-and-sharing-and-supplemental>
2. <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html#two>
3. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2504799>
4. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166125>
5. [http://www.who.int/tb/publications/2017/GDGreport\\_Bedaquiline/en/](http://www.who.int/tb/publications/2017/GDGreport_Bedaquiline/en/)
6. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2733183>
7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.12960>
8. [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30223-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30223-8/fulltext)
9. <https://sites.google.com/site/opticsschizophrenia/>
10. <https://www.nature.com/articles/s41537-018-0055-7>
11. <https://www.nature.com/articles/s41537-018-0053-9>
12. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2657542>
13. <https://www.statnews.com/2019/02/19/data-sharing-imperative-clinical-trials/>

#### La decisión de Canadá de publicar más datos de ensayos clínicos presiona a la FDA (*Canada's decision to make public more clinical trial data puts pressure on FDA*)

Barbara Mantel

NPR, 11 de octubre de 2019

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/10/11/769348119/canadas-decision-to-make-public-more-clinical-trial-data-puts-pressure-on-fda>

Traducido por Salud y Fármacos

Health Canada ha publicado en línea los datos de seguridad y eficacia de cuatro medicamentos recientemente aprobados; y planea publicar los informes de otros 13 medicamentos y tres dispositivos médicos que han sido aprobados o rechazados desde marzo.

En marzo pasado, el departamento de salud de Canadá cambió la forma en que maneja la gran cantidad de datos que las empresas envían cuando solicitan la aprobación de un nuevo medicamento, tratamiento biológico o dispositivo médico, o de una indicación nueva para uno existente. Por primera vez, Health Canada está publicando mucha de esta información después de decidir si aprueba o rechaza las solicitudes.

Canadá publicará, en un nuevo portal en línea del gobierno, los informes de los estudios clínicos en el período de 120 días desde que se haya tomado una decisión, comenzando con los medicamentos que contengan ingredientes activos novedosos y agregando dispositivos y otros medicamentos durante un período de introducción gradual de cuatro años. Estos documentos generados por las compañías a menudo tienen más de 1.000 páginas, y resumen los métodos, objetivos y resultados de los ensayos clínicos que analizan la seguridad y la eficacia de

intervenciones médicas prometedoras. Estos informes son importantes para que los reguladores tomen sus decisiones, junto con otra información, como los datos sin procesar de los participantes individuales en ensayos clínicos.

#### El efecto de un costoso medicamento nuevo contra el colesterol en la enfermedad cardíaca es más modesto de lo esperado

Hasta ahora, Health Canada ha publicado informes para cuatro medicamentos recientemente aprobados: uno para tratar la psoriasis en placas en adultos, dos para tratar dos tipos diferentes de cáncer de piel y el cuarto para el cáncer de mama avanzado hormono-dependiente, y se está preparando para publicar los informes de otros 13 medicamentos y tres dispositivos médicos que han sido aprobados o rechazados desde marzo.

Las acciones de Canadá son coherentes con una política similar promulgada hace cuatro años por la Agencia Europea de Medicamentos de la Unión Europea. En cambio, la FDA, continúa tratando esta información como confidencial para las empresas y rara vez la publica.

#### El argumento a favor de mayor transparencia.

Los defensores de la transparencia dicen que los informes de los estudios clínicos deben divulgarse para entender cómo los reguladores toman decisiones y evaluar, de forma independiente, la seguridad y la eficacia de un medicamento o dispositivo. También dicen que los informes proporcionan a las asociaciones médicas datos más exhaustivos para elaborar las guías de tratamiento y para determinar si los artículos sobre ensayos clínicos que se publican en revistas médicas, una fuente clave de información para los médicos y las asociaciones médicas, son precisos.

"A veces los reguladores no ven cosas que están ocultas en esos informes de estudios clínicos", dice Matthew Herder, director del Instituto de Derecho en Salud de la Universidad Dalhousie en Nueva Escocia. "Los reguladores a menudo enfrentan limitaciones de recursos, tienen plazos, otras prioridades".

El año pasado, por ejemplo, los investigadores canadienses utilizaron el informe de un estudio clínico e información no publicada de un ensayo clínico previo para cuestionar la eficacia de la Diclectina (en EE UU se conoce como Diclegis), un medicamento que se suele recetar para tratar las náuseas y vómitos en el embarazo. El equipo había solicitado la información a Health Canada en virtud de una política anterior, que requería que los investigadores firmaran un acuerdo de confidencialidad y mantuvieran en secreto los datos subyacentes al publicar sus resultados. ("Tuvo un efecto escalofriante", dice Herder sobre la política que ya se ha discontinuado, y no muchos investigadores hicieron solicitudes).

Duchesnay, el fabricante de Diclectin con sede en Quebec, defendió el medicamento, y las asociaciones profesionales canadienses y estadounidenses de obstetras y ginecólogos siguen recomendándolo. Sin embargo, el nuevo análisis hizo pensar al Colegio de Médicos de Familia de Canadá, que había publicado previamente en su revista médica (*Canadian Family Physician*) dos artículos que recomendaban el uso de Diclectin. En enero, la organización tomó la inusual decisión de publicar una corrección, que criticaba la independencia y precisión de los dos

artículos anteriores. Y, citando la nueva investigación, aconsejó a los médicos que fueran cautelosos al interpretar las recomendaciones de uso del medicamento.

Herder y otros abogados e investigadores independientes que desean mayor transparencia en la investigación médica están instando a la FDA a seguir el ejemplo de Canadá y la UE, pero hasta ahora sin éxito. Hasta la fecha, el programa europeo, que ha estado en vigor desde 2016, ha publicado informes de estudios clínicos para 132 medicamentos cuyas solicitudes se presentaron después de enero de 2015.

#### **Los reguladores canadienses y europeos lideran el camino**

Es importante que múltiples reguladores publiquen los datos, dice Peter Doshi, editor asociado de BMJ, una revista médica internacional y profesor asociado de investigación de servicios farmacéuticos en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland. Tal como funciona ahora, "Si la FDA aprueba un medicamento primero, como a menudo sucede, no sabremos nada hasta que Health Canada o la EMA tomen una decisión", dice Doshi. "Y no todos los medicamentos, dispositivos, productos biológicos serán aprobados por estos otros reguladores, o es posible que ni siquiera se soliciten los permisos de comercialización en estos otros mercados".

Además, la redundancia disminuye el impacto de que un regulador cambie la política. La EMA, por ejemplo, a principios de este año trasladó sus operaciones de Londres a Amsterdam, por la anticipada salida de Gran Bretaña de la Unión Europea. La publicación de los datos clínicos "fue una de las actividades suspendidas hasta que nos instalamos en Amsterdam", dice Anne-Sophie Henry-Eude, directora de acceso a documentos y publicación de datos clínicos. Aún no se ha anunciado una fecha para su reanudación.

Sandy Walsh, portavoz de la FDA, dice que la agencia no tiene la misma libertad que los reguladores canadienses y europeos para publicar informes de estudios clínicos. "Las leyes estadounidenses sobre divulgación de secretos comerciales, información comercial confidencial y protección de la privacidad personal difieren de las que rigen la divulgación de los informes de estudios clínicos por parte de EMA y Health Canada", escribió en un correo electrónico.

Algunos expertos legales argumentan que la FDA tiene más flexibilidad de la que reconoce. Las agencias federales tienen "derecho a tomar decisiones" para determinar "lo que constituye información comercial confidencial", escribe Amy Kapczynski en. Dr. Kapczynski es profesora de derecho de Yale y codirectora de la Colaboración para la Integridad y Transparencia de la Investigación (Collaboration for Research Integrity and Transparency CRIT) por parte de la universidad del The Journal of Law, Medicine & Ethics,

#### **Por qué los productores farmacéuticos se resisten**

Megan Van Etten, directora sénior de asuntos públicos del grupo comercial de la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhARMA), en respuesta a una solicitud de entrevista explicó por correo electrónico la preocupación de la industria de que las nuevas regulaciones de Health Canada "podrían desalentar la inversión en investigación biomédica al revelar información comercial confidencial".

Joseph Ross, profesor asociado de medicina y salud pública en la Universidad de Yale y codirector, junto con Kapczynski y otros de CRIT, sostiene que los informes de estudios clínicos contienen poca información que las compañías necesiten mantener en secreto, y que dicha información podría ser eliminada antes de su divulgación. Un informe de 2015 del Instituto de Medicina, que ahora se conoce como la Academia Nacional de Medicina, también solicitó a la FDA que publicara informes con partes eliminadas de estudios clínicos.

Esa es la estrategia de Health Canada, que analiza los textos que hay que eliminar con el fabricante. "Health Canada retiene la decisión final sobre qué información se edita y publica", escribió un portavoz, Geoffroy Legault-Thivierge, en un correo electrónico.

También lo hace la EMA, que utiliza un proceso de negociación similar con los fabricantes. "A menudo estamos en desacuerdo, pero al menos hay un diálogo", dice Henry-Eude. La EMA podría acordar eliminar detalles de fabricación, por ejemplo.

#### **Los informes de revistas a menudo minimizan los daños y enfatizan los beneficios**

Los investigadores que reevalúan los medicamentos de forma independiente dicen que los informes son críticos porque los datos que requieren no están disponibles en los artículos de revistas médicas. Un análisis mostró que sólo alrededor de la mitad de los ensayos clínicos analizados se publicaron oportunamente en revistas y un tercio se quedó sin publicar. Y cuando se publican artículos, contienen muchos menos datos que los informes, dice Tom Jefferson, un epidemiólogo con sede en Roma que trabaja con Cochrane, una colaboración internacional de investigadores que realizan y publican revisiones de la evidencia científica de los tratamientos médicos.

Además, "los artículos de revistas enfatizan los beneficios y subestiman o, en algunos casos, incluso ignoran los daños" que se pueden encontrar en los informes de los estudios clínicos, dice Jefferson. Un análisis realizado por expertos del Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de la Salud en Colonia, Alemania, encontró un sesgo "considerable" en cómo los artículos de revistas y otras fuentes disponibles públicamente informaron los resultados en los pacientes. El acceso público a los informes de estudios clínicos puede informar sobre tales discrepancias.

En el pasado, la FDA ha coqueteado con la publicación de los informes de estudios clínicos. En enero de 2018, lanzó un programa piloto para publicar porciones de informes de hasta nueve medicamentos recientemente aprobados para saber si las compañías farmacéuticas estarían de acuerdo.

"Estamos decididos a mejorar la transparencia del trabajo que hacemos en la FDA", dijo en ese momento el comisionado Scott Gottlieb, quien renunció en marzo.

Pero sólo Janssen Biotech, una subsidiaria de Johnson & Johnson, se ofreció voluntaria, y la única información disponible es la de su medicamento contra el cáncer de próstata Erleada. En junio, la FDA anunció que está considerando cambiar su programa piloto por otro diseñado para comunicar mejor los análisis de los expertos de la FDA que revisan las solicitudes de

medicamentos y que la agencia ha ido publicando para los medicamentos aprobados desde 2012.

Pero los análisis que realizan los revisores de la FDA no sustituyen a los informes de los estudios clínicos, dice Doshi. Las revisiones reflejan "la opinión de un científico de la FDA sobre la solicitud del patrocinador", dijo. "Sin el informe del estudio clínico, alguien como yo no puede ver mucha de la información subyacente y desarrollar su propia opinión".

Investigadores independientes, como aquellos que analizaron detenidamente Diclectin, también desean acceder a los informes de los ensayos clínicos utilizados para tomar decisiones regulatorias antes de la apertura de los portales europeos y canadienses.

Desde 2010, la EMA ha permitido que investigadores y otros que lo soliciten accedan a los informes de estudios clínicos de los medicamentos, mientras que Health Canada es aún más transparente y publica los informes de los estudios clínicos que se le solicitan, ya sean de medicamentos y dispositivos aprobados o rechazados antes de marzo, en su nuevo sitio web para que cualquiera lo vea. Hasta ahora, hay 12 paquetes de información disponibles de medicamentos y dispositivos más antiguos, y se están procesando 11 solicitudes más.

La FDA, en ocasiones, en respuesta a una solicitud apoyada en la Ley de Libertad de Información (FOIA) ha entregado informes, pero los investigadores que quieren acceder a esa información generalmente invierten "una enorme cantidad de tiempo y esfuerzo", dice Ross. Por ejemplo, una clínica de la Facultad de Derecho de Yale demandó a la FDA, en nombre de dos grupos de defensa de la salud pública, después de que la agencia dijera que podría tardar años en responder a su solicitud FOIA de datos de ensayos clínicos para dos medicamentos contra la hepatitis C. En 2017, ganó el caso y los grupos recibieron los datos, y ahora los están evaluando.

La FDA no hace un seguimiento de cuántos informes de ensayos clínicos ha publicado a través de FOIA, dice Walsh. Pero Doshi y otros dicen que son casos raros, y generalmente son el resultado de demandas judiciales o de la amenaza de acciones legales. En 2011, Doshi solicitó informes de los estudios clínicos para el Tamiflu, un antiviral utilizado para tratar la gripe. "Ocho años después, creo que esas solicitudes aún están activas", dice ahora. "No recuerdo haber recibido una nota negando el acceso. Simplemente dejan que transcurra el tiempo".

Los investigadores externos que quieran acceder a los informes de estudios clínicos pueden apelar a las empresas directamente. Al menos 24 de las 35 empresas miembros de PhRMA se han adherido al principio de seis años de antigüedad para "compartir responsablemente los datos de los ensayos clínicos", comprometiéndose a publicar sinopsis de informes de estudios clínicos de medicamentos aprobados y a considerar solicitudes de datos e informes completos de investigadores médicos y científicos "calificados" que presentan propuestas de investigación.

Pero lo que preocupa a los investigadores es que las empresas no permitan el acceso sino se sienten cómodas o no simpatizan con

sus propuestas, dice Herder. Y las compañías controlan la cantidad de información que eliminan.

La compañía farmacéutica británica GlaxoSmithKline (GSK) ha ido más allá que la mayoría en proporcionar acceso público a sus datos. En 2013, la compañía comenzó a publicar informes de estudios clínicos a través de su propio portal en línea, Clinical Study Register, que está abierto al público. "Hemos publicado más de 2.500 informes de estudios clínicos y casi 6.000 resúmenes de resultados de nuestros ensayos, tanto positivos como negativos, en el registro de estudios clínicos", dijo Andrew Freeman, director y jefe de política médica, en un comunicado enviado por correo electrónico. "GSK lidera la industria en transparencia".

Aun así, GSK decide el nivel de información que elimina, dice Jefferson de Cochrane, quien trató de usar los informes de estudios clínicos publicados en el portal de la compañía para hacer una revisión sistemática de las vacunas contra el VPH. "Aspectos importantes, por ejemplo, las narraciones de eventos adversos graves, todas están bloqueadas. Hay grandes cajas negras", dice. "Entonces su utilidad es moderada".

Mientras tanto, muchos investigadores no se dan cuenta de que Health Canada y la EMA están divulgando informes de estudios clínicos. Una encuesta en línea a 160 investigadores de todo el mundo que realizan revisiones sistemáticas encontró que 133 "nunca habían considerado acceder a los datos reglamentarios" y 117 de esos 133 "no sabían (o no estaban seguros) en dónde acceder a dicho material". Continúan confiando en los datos limitados de los artículos de revistas y otra literatura publicada, dice Herder de la Universidad Dalhousie.

"La transparencia es maravillosa en teoría, pero a menos que las personas realmente hacen el trabajo de obtener datos y analizarlos independientemente, la transparencia es un escaparate", dice.

### **Según un informe, se publican más resultados de ensayos en bases de datos públicos, pero no son de calidad**

*(More trial results are being posted to public database, but data quality is lacking, report finds)*

Shraddha Chakradhar

Statnews, 13 de noviembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/11/13/more-results-published-clinical-trials-database-data-quality/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo informe analiza la primera década de los resultados de investigación que se reportan en ClinicalTrials.gov documenta que las compañías farmacéuticas y los centros de investigación académica han avanzado lentamente en dar a conocer los resultados de estudios en humanos, pero la calidad de los datos todavía es un gran problema.

Cuando la base de datos se amplió por la ley federal en 2008 para dar cabida a los resultados de los ensayos clínicos, se finalizaban 79 ensayos por semana, pero en promedio solo se publicaban los resultados de dos ensayos por semana. Según una investigación, publicada el miércoles en el New England Journal of Medicine, en 2018, esa cifra aumentó, y semanalmente se publicaban los

resultados de 68 ensayos mientras se completaban unos 135 ensayos.

"Es un poco decepcionante que no sea más alto", dijo Georgina Humphreys, oficial de intercambio de datos clínicos de Wellcome Open Research en el Reino Unido, que no participó en el estudio. "Pensé que podría ser mayor debido a que es un requisito legal".

Informes anteriores también han encontrado que la adherencia ha sido menos que estelar.

Una investigación de STAT en 2015 encontró, por ejemplo, que la mayoría de las instituciones de investigación, incluyendo la Universidad de Stanford y el Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering, no informaban los resultados de los ensayos clínicos según lo estipulado por la Ley de Enmiendas de la FDA (FDAAA), que ayudó a establecer ClinicalTrials.gov. La ley dice que los patrocinadores de ensayos que esperan que la FDA autorice la comercialización de sus medicamentos o dispositivos y que tienen su sede en EE UU (o un centro de investigación en EE UU) tienen hasta un año después de la finalización de un ensayo para publicar resultados en el sitio web, aunque se permiten algunas excepciones.

La investigación STAT encontró que el 90% de los resultados de los ensayos patrocinados por instituciones académicas se publicaron más de un año más tarde, en comparación con el 74% de los ensayos patrocinados por la industria.

Otro análisis a principios de este año documentó una tendencia similar: menos de un tercio de los estudios que debían informar resultados lo hacían. Y no es solo un problema en EE UU, los centros de investigación y las universidades del Reino Unido tampoco informan los resultados de los ensayos regularmente.

El artículo del New England Journal of Medicine va más allá de estos problemas y analiza cuán consistentes son las instituciones con los datos que aportan.

"Al principio, muchos de los resultados que se entregaron incluían elementos sin sentido", dijo la Dra. Deborah Zarin, directora del Programa para el Avance de la Empresa de Ensayos Clínicos en la Escuela de Medicina de Harvard (*Program for the Advancement of the Clinical Trials Enterprise at Harvard Medical School*) y autora principal del nuevo informe.

Solo después de una revisión exitosa por parte del personal de la Biblioteca Nacional de Medicina, que junto con los NIH ayudan a mantener ClinicalTrials.gov, se publican los datos en el sitio web. En el informe, los investigadores analizaron algunas de las razones por las cuales se rechazaron datos de resultados y encontraron que los científicos eran a menudo inconsistentes entre lo que decían que habían medido y las unidades que usaron al describir los datos. Otros no incluyeron las fechas en que recogieron los datos o incluyeron múltiples fechas sin explicarlas adecuadamente. Por ejemplo, desde 2017, los que realizan ensayos tienen que informar la mortalidad por cualquier causa, pero de los 160 ensayos que tienen que cumplir con esta regla, solo 47 incluyeron una tabla con estas estadísticas.

"Hablamos de que estos registros de muy baja calidad son un reflejo inquietante de que la empresa de investigación clínica tiene problemas para producir resultados de ensayos clínicos en seres humanos, cuando el objetivo de hacer los ensayos es producir esos resultados", dijo Zarin, quien también es ex directora de ClinicalTrials.gov. Al mismo tiempo, ella dijo: "Es un elemento del sistema. Simplemente usa el tiempo del personal de la Biblioteca Nacional de Medicina, así como presumiblemente su tiempo [de los patrocinadores]".

Sin embargo, según resultados anteriores, durante las revisiones, le ha ido mejor a la industria que a los centros académicos. En la primera revisión, el 31% de los ensayos de la industria y el 17% de los ensayos académicos estaban listos para publicarse en el sitio web. Incluso entre aquellos que registran 20 o más ensayos por año, 16% - 77% de los ensayos de la industria se aprobaron durante la primera revisión. El mismo rango para la academia fue del 5% al 44%.

"La universidad no tiene muchos recursos para dedicar a esto", dijo Jennifer Miller, bioeticista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, que no participó en el estudio. Miller, quien fundó "Good Pharma Scorecard", un índice que clasifica a los medicamentos nuevos y a las compañías farmacéuticas según una variedad de criterios, incluyendo la transparencia, agregó que las compañías a menudo tienen a su disposición una entera división, a menudo con software para automatizar los informes.

Pero según Zarin la falta de datos de calidad está socavando los esfuerzos de transparencia. El estudio encontró, por ejemplo, que ClinicalTrials.gov es a menudo el único lugar donde se comparten los resultados de los ensayos. De una muestra de 380 ensayos, el 58% no había publicado sus resultados en una revista al año de seguimiento. Y hay razones para creer que los patrocinadores pueden no informar los mismos datos en la base de datos que en las publicaciones: entre los 47 ensayos que informaron muertes de pacientes, por ejemplo, los autores contaron hasta 995 muertes. Cuando estos mismos ensayos se publicaron más tarde en revistas, informaron de 964 muertes.

"La gente dice que publicar en una revista de acceso abierto es suficiente", dijo Humphreys. "Pero hay un argumento para publicar en los registros de medicamentos porque hay inconsistencias entre lo que se informa en las publicaciones y lo que se puede ver en los registros de ensayos".

Los datos publicados en ClinicalTrials.gov pueden proporcionar una imagen más completa de lo que mide un ensayo que lo que se puede decir en un artículo de revista. Y tener todos los datos disponibles también podría tener implicaciones positivas para futuros ensayos entre los que no participaron directamente en el trabajo.

"Estamos comenzando a ver que los investigadores usan datos de otros ensayos para luego usar menos participantes en sus propios ensayos", como una medida para ahorrar costos y tiempo, dijo Miller. Proyectos como ePlacebo y el proyecto Datasphere han agrupado datos de placebo o incluso del brazo de intervención de otros ensayos para que los investigadores los usen en nuevos ensayos, dijo.

A parte de la empresa de investigación, los pacientes, sus familias y los proveedores también confían en la información del sitio web para saber qué ensayos están en curso, pero también para verificar la información sobre la efectividad o las desventajas de una terapia dada.

"A los pacientes que participan en la investigación les debemos que sus datos estén disponibles públicamente", dijo Miller. "La mayoría de ellos quiere esto".

La FDA, los NIH, y otras agencias reguladoras tienen el poder de hacer cumplir con la obligación de informar. La FDA, por ejemplo, puede cobrar una multa de más de US\$11.500 por cada día que un patrocinador de un ensayo clínico no cumple con las regulaciones descritas en la FDAAA. Los INS pueden retener fondos de patrocinadores académicos que reciben becas, pero no informan los resultados. Pero Zarin y Miller dijeron que no saben si se han tomado tales medidas.

Otras estrategias que se podrían utilizar, y han funcionado: nombrar y avergonzar a los patrocinadores que no informan habitualmente los resultados. Un año después de la investigación

de STAT en 2015, por ejemplo, los NIH encontraron una mejora general en los informes de ensayos. A tal efecto, a partir de enero, ClinicalTrials.gov mostrará los resultados de la revisión de Biblioteca Nacional de Medicina. Los investigadores aún tendrán que corregir cualquier error y volver a enviar datos, pero el público verá los envíos de baja calidad, según Zarin.

Por otro lado, Zarin y Miller también abogan por lo que llaman "nombrar y halagar" a aquellos que están al día con sus informes. "Es realmente importante darles crédito también porque [la atención de otros] será probablemente más exitosa que cualquier acción formal para obligarlos a cumplir", dijo Zarin.

Miller dijo que "halagar" a los patrocinadores es una forma constructiva de inspirar cambios, especialmente porque el progreso ocurrirá lentamente. "Lleva mucho tiempo cambiar todo un sector de investigación clínica", dijo Miller. Tomó mucho tiempo requerir que se registren los ensayos clínicos y otros 10 años a partir de ese momento para exigir la publicación de resultados en ClinicalTrials.gov. "El hecho de que las cosas mejoren es excelente, pero las cosas cambian lentamente en nuestro país", dijo.

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

**Los participantes en ensayos clínicos de fase 3 usan con frecuencia la medicina complementaria** (*Complementary medicine use is common among participants in phase 3 clinical trials*)

John Schieszer

*Oncology Nurse Advisor*, 28 de septiembre de 2019

<https://www.oncologynurseadvisor.com/home/headlines/confere-nce-coverage/esmo-2019/complementary-medicine-use-common-among-pts-in-phase-3-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio sugiere que los pacientes con cáncer inscritos en ensayos clínicos de fase 3 con frecuencia usan la medicina complementaria, y estos pacientes tienden a ser más jóvenes y tienen mejor tolerancia al tratamiento según la escala de comportamiento ECOG. Los investigadores de Canadá informaron en el Congreso de la European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2019 en Barcelona, que el 20% de los pacientes utiliza de forma concurrente productos de medicina convencional y de medicina complementaria, incluyendo productos naturales y la homeopatía.

Hasta ahora, el uso de medicina complementaria no se había estudiado bien en pacientes con cáncer que participaban en ensayos fase 3. Los investigadores examinaron las características de los pacientes y los resultados entre los usuarios de medicina complementaria inscritos en los ensayos de fase 3 realizados por el Canadian Cancer Trials Group (CCTG). Extrajeron datos de seis ensayos que incluían a pacientes con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal (CCR) o cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Dos de los investigadores revisaron independientemente los medicamentos y un tercer investigador revisó cualquier discrepancia. El estudio incluyó a 3.446 pacientes (17,7% con

cáncer de mama, 44,4% con CCR y 37,8% con CPNM). El estudio demostró que tomaban 24.908 medicamentos y 651 (2,6%) se consideraban productos de medicina complementaria.

Los investigadores encontraron que el 20,4% de los pacientes estaban usando medicina complementaria, y su uso en pacientes con cáncer de pulmón se asoció con un estado de rendimiento ECOG de -1 vs +2 y una pérdida de peso inferior al 5%. Entre los pacientes con cáncer de pulmón, la medicina complementaria también se asoció con los no fumadores y la etnia del este asiático.

Los pacientes que tenían más probabilidades de usar la medicina complementaria tenían CCR y eran de 65 años o menos. Los pacientes con metástasis en menos sitios y hemoglobina normal también tenían más probabilidades de usar medicamentos complementarios. Entre las pacientes con cáncer de mama, el uso de medicamentos complementarios fue más frecuente entre pacientes menores de 50 años.

El uso de medicamentos complementarios se asoció con índices de peor calidad de vida. Sin embargo, el tiempo hasta deteriorarse y la incidencia de efectos adversos no se asociaron a su uso. "[La razón de riesgo] para [supervivencia general] en los ensayos de cáncer de pulmón favoreció a los usuarios de [medicina complementaria]; sin embargo, esto debe interpretarse con precaución dada la naturaleza retrospectiva / post-hoc de este estudio y que las características iniciales eran más favorables", anotaron los investigadores.

### Referencia

Well JC, Sidhu S, Ding K, et al. Complementary medicine (CM) use in phase III clinical trials (P3T) conducted by the Canadian Cancer Trials Group (CCTG). Presented at: ESMO Congress 2019; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract 1758PD.

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

### A las puertas de ESMO, un estudio cuestiona la credibilidad de la evidencia de los ensayos

Carlos B. Rodríguez

*ElGlobal.net*, 27 de septiembre de 2019

<https://www.elglobal.es/industria-farmaceutica/esmo/a-las-puertas-de-esmo-un-estudio-cuestiona-la-credibilidad-de-la-evidencia-de-los-ensayos-MF2250178>

La mitad de las aprobaciones oncológicas de la EMA entre 2014-16 descansan sobre ensayos con posible sesgo.

Un estudio publicado en *BMJ* muestra que la evidencia extraída de los ensayos clínicos no es suficiente, ni se puede confirmar su validez.

En 2017, más de una cuarta parte de las aprobaciones de la Agencia Europea del Medicamento (24 de un total de 92) fueron medicamentos contra el cáncer. La mayoría de ellas se apoyaron en datos extraídos de ensayos controlados y aleatorizados, considerados el ‘patrón oro’ para evaluar la efectividad. Pero fallos en el diseño, la realización, el análisis o el informe de estos ensayos pueden distorsionar las estimaciones del efecto del tratamiento y, a su vez, poner en peligro la validez de sus hallazgos. En mitad del debate que atañe al valor, el precio y el acceso de las innovaciones oncológicas, y en la antesala del Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica, un estudio ha venido a añadir otra capa de complejidad para médicos y pacientes, cuestionando la credibilidad de la evidencia que sostiene la mitad de las últimas aprobaciones.

El estudio *Design Characteristics, Risk of Bias, and Reporting of Randomised Controlled Trials Supporting Approvals of Cancer Drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis* se ha publicado en el *British Medical Journal*. Sus autores, investigadores de la London School of Economics, del King’s College London y de las universidades de Bristol y Queen, analizaron el diseño, el riesgo de sesgo y la presentación de informes de los ensayos controlados aleatorizados que respaldaron las aprobaciones europeas de medicamentos contra el cáncer entre los años 2014 y 2016, un periodo en el que la EMA aprobó 32 innovaciones. Su trabajo indica que 16 de ellas descansaban sobre ensayos clínicos con un elevado riesgo de parcialidad en su diseño, realización o análisis.

Los 32 nuevos medicamentos aprobados por la EMA se apoyaban en datos de 54 ensayos. De estos, 41 (el 76 por ciento) eran ensayos controlados aleatorizados y 39 tenían publicaciones disponibles y, por lo tanto, fueron los que se incluyeron en el estudio.

Sólo 10 de estos ensayos (el 26 por ciento) midieron la supervivencia general como criterio de valoración principal (primario). Los 29 restantes (el 74 por ciento) evaluaron otras medidas indirectas del beneficio clínico, que no siempre permiten predecir de manera fiable si un paciente mejorará en términos de supervivencia o calidad de vida. En consecuencia, se consideró que 19 ensayos clínicos (el 49 por ciento) tenían un alto riesgo de sesgo debido a déficits en su diseño, su realización o su análisis.

A pesar de las limitaciones con las que se han encontrado, los autores del estudio defienden que los hallazgos encontrados deberían incitar a los formuladores de las políticas, a los investigadores y a los médicos “a considerar cuidadosamente” el riesgo de sesgo en los ensayos que respaldan las decisiones reguladoras y a cuestionar en qué medida las nuevas terapias oncológicas ofrecen un beneficio significativo para los pacientes.

### Nuevas estrategias

Al tiempo que las escalas de beneficio clínico intentan seguir evolucionando para mejorar la evaluación de los nuevos medicamentos y que surgen grupos para liderar la promoción de la cultura del beneficio clínico (Oncovalor, en España), los investigadores a cargo de este estudio ofrecen nuevas propuestas.

Toda vez que el trabajo muestra que la evidencia del ensayo por sí sola no es suficiente y que la información existente es limitada para determinar su validez, Huseyin Naci, investigador principal de la London School of Economics, recomienda “diseñar y probar nuevas estrategias” que permitan recopilar y comunicar información sobre la credibilidad de la evidencia extraída de los ensayos clínicos.

Para Jaume Vidal, asesor de Health Action International, organización que ha financiado parte de este estudio, el trabajo “destaca las deficiencias” del sistema regulatorio. Por ello, apela a las autoridades reguladoras, en particular a la Agencia Europea del Medicamento, a tomar nota y actuar.

Nota de Salud y Fármacos: Ver una nota sobre este mismo tema en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2019; 23(1)*

### ¿Se pueden replicar los resultados de los ensayos clínicos utilizando información procedente de la práctica clínica?

*Salud y Fármacos*, 16 de diciembre de 2019

A medida que crece el interés en aprobar nuevas terapias en base a los resultados de los estudios observacionales, se ha ido generando la necesidad de documentar si se pueden replicar los resultados de los ensayos clínicos haciendo estudios observacionales. Uno de esos estudios es el de Barlett et al [1].

Estos autores identificaron todos los ensayos clínicos, aleatorizados o no, publicados durante 2017 en las siete revistas médicas de mayor impacto que se podían replicar utilizando los datos de facturación a las compañías aseguradoras y/o las historias clínicas electrónicas. Excluyeron los ensayos clínicos que no reclutaron pacientes en EE UU. La medida de resultado fue el porcentaje de ensayos clínicos cuya intervención, indicación, medidas de impacto y criterios de inclusión y exclusión podían replicarse utilizando la información incluida en las facturas o en las historias clínicas electrónicas.

Los autores concluyeron que, de los 222 ensayos clínicos analizados, 33 (15%) podrían replicarse utilizando los datos observacionales provenientes de las facturas y/o de las historias clínicas electrónicas. Cuando mayor fue el tamaño de la muestra y el número de centros de investigación participando en el ensayo clínico, mayor fue la probabilidad de que se pudieran

replicar los resultados. Ninguno de los ensayos clínicos con moléculas nuevas fue replicable. Es decir, es poco probable que se puedan utilizar datos observacionales cuando los productos no han sido aprobados previamente por las agencias reguladoras.

Estos resultados apoyan la idea de que los datos observacionales pueden utilizarse para complementar y no tanto para sustituir los ensayos clínicos tradicionales. Los estudios observacionales pueden ser especialmente útiles para captar información de seguridad y eficacia que no se recopila durante los ensayos clínicos.

#### Referencia

1. Barlett VL et al. Feasibility of using real-world data to replicate clinical trial evidence. *JAMA Network Open* 2019;2(10):e1912869 doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869

#### Resultados de los proyectos piloto para explorar el uso de evidencia procedente de la práctica clínica

*Salud y Fármacos*, 3 de enero de 2020

Aquí resumimos una nota de Fassbender publicada en outsourcing [1].

Friends of Cancer Research acaba de publicar los resultados preliminares de su proyecto piloto sobre la evidencia que se genera con los datos de la práctica clínica [2]. Según los autores, la evidencia que se genera en la práctica clínica tiene consistencia interna y es además consistente con lo que se ha observado en los ensayos clínicos, por lo tanto, se puede utilizar para tomar decisiones regulatorias y de financiamiento.

Las diferencias que se han observado seguramente reflejan las diferencias que resultan de aplicar el tratamiento en el contexto real o en el ensayo clínico.

Iqvia se unió al proyecto de Friends of Cancer Research en 2018 por considerar que generar evidencia de la práctica clínica es particularmente importante en oncología, donde hay muchas necesidades insatisfechas, los tratamientos con complejos, y se requieren formas eficientes de innovar en los procesos de aprobación de medicamentos y en la medicina personalizada. Dijo Nancy Dreyer, de Iqvia a Melissa Fassbender.

La primera fase del proyecto consistió en comprobar si se podían extraer las medidas de impacto de varias bases de datos, en la segunda se caracterizará el papel de esas medidas de impacto, y como se pueden utilizar para medir la efectividad del tratamiento en el cáncer de pulmón.

La FDA, para implementar la Ley de Uras del Siglo 21 (21st Century Cures) tiene que identificar cuando y donde puede confiar en los datos que provienen de la práctica clínica, y determinar cuándo se tienen que realizar ensayos clínicos aleatorizados. En realidad, según Dreyer, la evidencia que proviene de la práctica clínica complementa la información que procede de los ensayos clínicos, porque el trato que se da a los pacientes es diferente y los resultados también pueden ser distintos.

Otra cosa que hay que hacer es caracterizar las similitudes y diferencias entre las fuentes de datos y las poblaciones cubiertas.

Otros grupos que participan en esta iniciativa son Aetion, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), CancerLinQ, Cancer Research Network, Cota, FDA, Flatiron Health, Mayo Clinic, McKesson, NCI SEER-Medicare Linked Database, OptumLabs, Syapse, y Tempus.

1. Melissa Fassbender. Pilot project to answer where and how RWE can be used. *Outsourcing*, 27 de septiembre de 2019 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/09/27/Pilot-project-to-answer-where-and-how-RWE-can-be-used>
2. Mark Stewart, Andrew D. Norden, Nancy Dreyer, Henry Joe Henk, Amy P. Abernethy, Elizabeth Chrischilles, Lawrence Kushi, Aaron S. Mansfield, Sean Khazin, Elad Sharon, Srikanth Arunajadai, Ryan Carnahan, Jennifer B. Christian, Rebecca A. Miksad, Lori C. Sakoda, Aracelis Z. Torres, Emily Valice, and Jeff Allen. An Exploratory Analysis of Real-World End Points for Assessing Outcomes Among Immunotherapy-Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2019 :3, 1-15 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/CCI.18.00155>

#### La inteligencia artificial y los ensayos clínicos ¿nos podemos fiar?

*Salud y Fármacos*, 3 de enero de 2020

Vassia Barba publicó en Outsourcing (20 de noviembre de 2019), una conversación que sostuvo con Andrew Garrett, vicepresidente de actividades científicas en ICON [1] y a continuación resumimos los puntos más importantes.

Garrett dijo que los expertos de la industria deberían valorar el universo de oportunidades que la inteligencia artificial ofrece a la investigación clínica, y a ser escépticos y al acecho de los problemas que puedan surgir si nos dejamos llevar demasiado por la inteligencia artificial. Según él, cuando el usuario cree que la complejidad es beneficiosa, existe el peligro de confiar demasiado en que la inteligencia artificial lo solucione todo; y, a veces, las cosas complejas no son necesariamente mejores ni predicen mejor los resultados. A veces, las cosas simples son mejores, y además es muy importante asegurar la calidad de los datos.

Específicamente Garrett mencionó que los procesos para generar datos tienen que implementarse muy cuidadosamente. Por ejemplo, los datos de los ensayos clínicos se generan de acuerdo con metodologías cuidadosamente diseñadas, en cambio cuando se utilizan datos de los medios sociales o de las historias clínicas es difícil saber si son representativos. Obviamente, hay que evitar la información sesgada porque los análisis también estarán sesgados, y para eso hay que invertir mucho esfuerzo y tiempo en entender los datos.

El ejecutivo comentó que la industria está poniendo demasiado énfasis en los resultados. Piensan en la magia de los algoritmos, y se olvidan de tener en cuenta como se generan los datos.

Según Garrett, habrá un aumento de los ensayos clínicos virtuales e híbridos y de la telemedicina. También apunta que en los próximos años se afinará la definición de medidas de impacto relevantes para los pacientes a través del uso de tecnología digital, especialmente para los trastornos del sistema nervioso central.

## Referencia

1. Vassia Barba. The danger of 'going too far' with AI clinical trials. *Outsourcing*, 20-Nov-2019 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/11/20/ICON-on-the-integration-of-AI-in-R-D>

**Por qué fracasan tantos medicamentos contra el cáncer: según un estudio, los genes que se creía que eran "esenciales" para la supervivencia del tumor no lo son** (*Why so many cancer drugs fail: Genes thought 'essential' for tumor survival are not, study finds*)

Sharon Begley

*Statnews*, 11 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/09/11/why-cancer-drugs-fail-genes-thought-essential-for-tumor-survival-are-not/>

Traducido por Salud y Fármacos

Jason Sheltzer pensó que estaba obteniendo respuestas a una pregunta simple, pero que para los pacientes con cáncer podría significar la diferencia entre la vida y la muerte: ¿qué genes requieren las células tumorales para sobrevivir? Identificar el ADN que parece esencial para la supervivencia de las células cancerosas indica a los investigadores en oncología a qué genes o productos genéticos se deben dirigir los medicamentos: una estrategia probada y verdadera que ha ayudado a desarrollar medicamentos contra el cáncer que salvan vidas como Herceptin.

Pero la investigación dio un giro inesperado. Trabajando con células cancerosas humanas que crecen en placas de plástico, Sheltzer, biólogo del Laboratorio Cold Spring Harbor, y sus colegas utilizaron la técnica de edición del genoma CRISPR para eliminar el ADN que más de 180 estudios previos habían identificado como esencial en diversas formas de cáncer. Esos estudios concluyeron que los tumores no pueden sobrevivir sin las proteínas producidas por estos genes. Pero después de eliminar varias veces el ADN, el equipo de Sheltzer descubrió que las células cancerosas continuaron creciendo a pesar de la falta de una proteína "esencial". Era como un automóvil al que le habían robado el carburador y seguía desplazándose a toda velocidad por la carretera sin inmutarse.

Sheltzer se dio cuenta de que los científicos habían identificado mal los genes esenciales para el desarrollo del cáncer y, por lo tanto, a qué genes debe dirigirse un medicamento para ser eficaz. Como el desarrollo de fármacos contra el cáncer se basa en gran medida en estos genes, muchos de los compuestos que se están testando ahora en pacientes podrían ser inútiles, informaron él y sus colegas en *Science Translational Medicine* [1]. Por lo tanto, una piedra angular de la medicina personalizada, identificar los genes que impulsan el cáncer de un individuo, podría estar en terreno inestable.

El hallazgo, si se confirma, podría ayudar a responder una pregunta que le ha costado a la industria farmacéutica miles de millones de dólares: ¿por qué tantos compuestos que curan el cáncer en ratones de laboratorio fallan en los ensayos clínicos, donde un 95% fracasan? [2] (Nota de Salud y Fármacos: Otras referencias dicen 97% [3])

"Nuestros datos sugieren que múltiples genes que son ahora la diana de muchos ensayos clínicos oncológicos son, de hecho,

totalmente prescindibles para el crecimiento de células cancerosas", escribieron los científicos.

Los expertos en el desarrollo de fármacos que no participaron en la investigación lo elogiaron. "Es un estudio muy bien hecho", dijo Kevan Shokat de la Universidad de California en San Francisco.

En su estudio, los científicos probaron cinco genes que previamente habían sido señalados como esenciales para la supervivencia del melanoma, el cáncer de ovario, el cáncer colorrectal y el cáncer de mama, entre otros. En cada caso, eliminar los genes utilizando CRISPR, que elimina la proteína producida por el gen, no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia de las células en las placas de laboratorio. Aparentemente, los genes / proteínas no eran en absoluto esenciales.

"Nos sorprendió mucho descubrir que cuando eliminamos estas proteínas [supuestamente esenciales], las células cancerosas siguieron funcionando bien", dijo Sheltzer a los periodistas en una conferencia de prensa.

El año pasado, su equipo identificó el primer gen esencial que ha resultado no ser esencial, el llamado MELK. Ahora los investigadores han encontrado otros cinco genes "esenciales" más que no lo son. Se están probando al menos 11 fármacos experimentales que bloquean la función de las proteínas de estos genes en pacientes en un total de 31 ensayos clínicos. Dos de los ensayos están probando el medicamento anti-MELK OTS167, que funcionó de maravilla contra las células cancerosas en los tubos de ensayo, y está siendo desarrollado por la OncoTherapy Science de Japón. La compañía no respondió a una solicitud de comentarios.

Paradójicamente, los medicamentos diseñados para bloquear las proteínas producidas por los genes aparentemente prescindibles, sin embargo, matan las células cancerosas en las placas de laboratorio, incluso cuando el gen ha sido sometido al proceso CRISPR fuera de la célula, mostraron los experimentos de Cold Spring Harbor. Eso, para mezclar metáforas, es como tratar una infección por estafilococos con un antibiótico que se supone que mata solo el estreptococo y de todos modos curar la infección. "Los medicamentos no deberían tener ningún efecto", dijo Sheltzer.

Sin embargo, la explicación más lógica de por qué lo hacen es que: aunque un medicamento contra el cáncer está diseñado para atacar, por ejemplo, MELK, en realidad golpea diferentes proteínas y al eliminarlas acaba matando las células cancerosas. En la mayoría de los casos se desconoce cuáles son los verdaderos objetivos. Pero el medicamento experimental OTS964 de OncoTherapy, pensado para atacar una proteína llamada PBK, en realidad bloquea la función de una proteína diferente que alimenta el cáncer, CDK11, descubrió Sheltzer.

Esto podría sugerir que equivocarse acerca de qué genes son esenciales para los tumores y cuáles son los objetivos de un fármaco es una simple molestia; si el medicamento mata las células tumorales de todos modos, ¿cuál es el problema? Es este: cada vez más, los medicamentos contra el cáncer se están adaptando a los perfiles genéticos de los tumores. Cuando los

pacientes con tumores de tipo MELK reciben un medicamento (supuestamente) dirigido a MELK, no se beneficiarán si no tienen el verdadero objetivo del medicamento.

"Realmente lo que queremos es probar medicamentos en pacientes que tienen ciertos biomarcadores, que identifican a aquellos cuyos cánceres son más adictos a una diana [proteína]", dijo Shokat. Herceptin, por ejemplo, se dirige a la proteína de cáncer de seno HER2, y se probó correctamente en mujeres cuyos tumores se alimentan por HER2. "Cuando un objetivo está mal, terminamos inscribiendo a los pacientes equivocados y perdiendo su valioso tiempo".

Si los ensayos clínicos inscriben a pacientes cuyo cáncer es impulsado por una proteína, pero el medicamento en realidad golpea a otra, no sorprende que no experimenten ningún beneficio.

Las seis proteínas que el equipo de Cold Spring Harbor encontró que no son esenciales para la supervivencia de las células cancerosas (HDAC6, MAPK14, PAK4, PBK, PIM1 y MELK) se identificaron como indispensables por la interferencia de ARN. El ARNi básicamente ataca al ARN, el intermediario entre el ADN y las proteínas que producen las células, lo que permite a los científicos ver qué sucede cuando esas proteínas no se producen. Pero el ARNi es relativamente promiscuo e interfiere con algunos ARN en los que se supone que no debe actuar. CRISPR es más preciso, encontraron los científicos.

"El efecto que están viendo definitivamente se aplica bastante bien a los ataques a siRNA [una forma de RNAi] y me alegra que salga en el artículo", dijo Derek Lowe, químico farmacéutico de una compañía farmacéutica de Boston y que ha desarrollado medicamentos desde hace mucho tiempo (y blogger) "En general, CRISPR parece ser un experimento más limpio".

Sheltzer estuvo de acuerdo. "Comparando el uno con el otro, CRISPR tiene menos efectos fuera del objetivo", dijo, y por lo tanto, como mínimo, debe usarse además de las técnicas más antiguas para identificar genes esenciales para la supervivencia de las células cancerosas.

Hay varios puntos brillantes en el estudio. Lo más importante es que algunos medicamentos oncológicos fallidos podrían funcionar. Si se realizó en pacientes cuyo cáncer fue provocado por una proteína que se pensó que atacaban, pero no lo hicieron, podrían redimirse al realizar pruebas en pacientes cuyo cáncer depende de la proteína que realmente atacan - de manera análoga a la prueba de Herceptin en mujeres con cáncer de seno impulsado por estrógenos en lugar de dependiente de HER2.

"Es agradable cuando un artículo no solo nos muestra que hay un problema, sino que también ofrece algo de esperanza", dijo Shokat.

#### Referencias

1. Lin, A., Giuliano, C., Palladino, A., John, K., Abramowicz, C., Yuan, M., Sausville, E., Lukow, D., Liu, L., Chait, A., Galluzzo, Z., Tucker, C. and Sheltzer, J. (2019). Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Science Translational Medicine*, 11(509), p.eaaw8412.
2. Hutchinson, L., Kirk, R. High drug attrition rates—where are we going wrong?. *Nat Rev Clin Oncol* 8, 189–190 (2011) doi:10.1038/nrclinonc.2011.34
3. Wong, C., Siah, K. and Lo, A. (2018). Corrigendum: Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*, 20(2), pp.273-286.

#### Las dificultades de las empresas para sacar medicamentos nuevos

*Salud y Fármacos*, 3 de enero de 2020

Melissa Fassbender habló con expertos de Rho sobre los retos al desarrollo de medicamentos nuevos para problemas de salud que actualmente no cuentan con buenos tratamientos [1].

Jack Modell, vicepresidente de Rho dijo que ahora es más difícil encontrar medicamentos nuevos para responder a necesidades insatisfechas porque los medicamentos que hay en el mercado son más seguros y efectivos que en el pasado, y si bien sigue habiendo vacíos, es más difícil identificar las oportunidades y desarrollar medicamentos mejores a los existentes. Por eso los ensayos clínicos son más grandes, más largos y caros, y los estándares regulatorios también son más exigentes.

La industria también tiene dificultades para inscribir los pacientes apropiados y ha surgido el problema de los pacientes profesionales (es decir los que viven de participar en ensayos clínicos). Modell sugirió que una posible solución es hacer evaluaciones computarizadas, ya que a veces la tecnología hace mejor las cosas que las personas, y se está avanzando mucho en ese terreno.

Por otra parte, reconoció que las dificultades son mayores cuando el medicamento en el que se está trabajando no es necesario. Cuando se trata de un producto necesario, las agencias reguladoras hacen todo lo posible por ayudar a que ese medicamento se comercialice.

#### Referencia

1. Melissa Fassbender Rho: 'The hurdles are high when you have a drug that the world doesn't need' *Outsourcing*, 1 de octubre de 2019 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/10/01/Drug-development-opportunities-harder-to-find-hurdles-higher>