

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

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volumen 25, número 1, febrero 2022**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

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

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.  
María Cristina Latorre  
Amdrea Carolina Reyes Rojas

#### Editores Asociados

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

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

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

# Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

---

## Investigaciones

---

Consentimiento informado electrónico, personalizado y a largo plazo en la investigación clínica: opiniones de las partes interesadas De Sutter E, Borry P, Geerts D et al	1
--	---

---

## Novedades sobre el COVID

---

¿Se puede acceder a las vacunas covid en los países donde se han realizado los ensayos clínicos? Salud y Fármacos	11
El mundo virtual y la industria farmacéutica: lecciones aprendidas durante la pandemia Salud y Fármacos	12
Estrategias para acelerar los ensayos clínicos de las vacunas covid -19 Salud y Fármacos	15
DOSSIER: “Relatos sobre la pandemia” Red Bioética UNESCO, noviembre de 2021	16
Transparencia de los ensayos de la vacuna covid-19: decisiones sin datos Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, et al	17
España prolongará la monitorización en remoto de ensayos clínicos más allá de la pandemia El médico interactivo	20
Los entresijos del ensayo de Pfizer, que ha batido el récord mundial Harry de Quetteville	21
Respuesta rápida: Carta abierta de The BMJ a Mark Zuckerberg Goldee F, Abbasi K	22

---

## Entrevista

---

Criterios de valoración en los ensayos clínicos: ¿es hora de ser selectivos con las medidas de indirectas? Kezia Parkins	23
---	----

---

## Globalización y Ensayos Clínicos

---

La OMS avanza con su plataforma internacional de vacunas solidarias [IM] Médico, 26 de octubre de 2021	26
La investigación como desarrollo. Investigación biomédica, ética y colaboración en Sri Lanka Salla Sariola, Robert Simpson	26
Ensayos clínicos con medicamentos en Brasil: análisis de sus principales características Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Rafael Santos Santana, Cecília Menezes Farinasso, et al.	27

---

## Ensayos Clínicos y Ética

---

Para estudiar la hepatitis, científicos infectaron deliberadamente a miles de personas durante 30 años Oriana Linares	27
Como identificar los ensayos clínicos que podrían no ser reales Salud y Fármacos	28
Retos para proteger la información de los pacientes Salud y Fármacos	29

En los documentos que se presentaron a las agencias reguladoras sobre el metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos faltan ensayos clínicos: un estudio de caso de documentos públicos Boesen K, Jørgensen KS, Gøtzsche PC	30
Dos falsificadores de datos condenados a prisión. La FDA se compromete a tomar medidas enérgicas contra aquellos que socavan los ensayos clínicos Zachary Brennan	30
Un centro de investigación falsifica datos e impide que la FDA investigue Salud y Fármacos	31

---

### **Comités de Ética en Investigación**

---

Como medir el desempeño de los Comités de Ética en Investigación Salud y Fármacos	32
El lugar del representante del control social en los comités de ética de investigación brasileños Lima DF, Anguera Lima L, Malacarne V, Cristofolletti JF	33
Fundamentos bioéticos que utilizan los comités de ética para la evaluación de investigaciones en seres humanos, en Antioquia Jaramillo Arbeláez PE, Botero Bernal B, Arroyo Romero A, Yopez Pantoja ED, Cossio Ospina MI	33
Los retos de Big Data para los comités de ética de investigación: Un estudio cualitativo suizo Ferreti A, Ienca M, Rivas Velarde M, Hurst S, Vayena E	34

---

### **Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados**

---

Efectos adversos y resultados de los ensayos clínicos oncológicos: términos y omisiones engañosas Rev Prescrire	34
Notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos con oncológicos Salud y Fármacos	35
La laxa supervisión de la investigación clínica en los países en desarrollo por parte de la FDA puede perjudicar a los participantes en condiciones de vulnerabilidad Michael White	36
La FDA debe sancionar sin demora a los investigadores del hospital de Minnesota que realizaron experimentos de alto riesgo no éticos, y exigir que se informe a los pacientes de que se han violado sus derechos Public Citizen	38
Confiabilidad de los datos que aparecen en los registros de ensayos clínicos Salud y Fármacos	39
Sugerencias para que la FDA exija la presentación de resultados de los ensayos Salud y Fármacos	40
La FDA emite borrador de guía sobre el uso de los datos de la práctica clínica para apoyar decisiones regulatorias sobre medicamentos y productos biológicos Charrow RP, Fraser JC, Taylor NE	42
La FDA emite una guía sobre los diseños de los estudios utilizando datos de la práctica clínica Salud y Fármacos	42
Exclusividad al ámbito académico en el proyecto europeo de ensayos clínicos Andrea Pérez	43
Ensayos clínicos en la UE: better together Rodellar E, Faus & Moliner Abogados	44
La Comisión Europea emite normas para seleccionar a los evaluadores de las reacciones adversas en los ensayos clínicos Salud y Fármacos	44

La EMA publica una guía para los estudios basados en registros Nick Paul Taylor	45
--	----

---

### **Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes**

---

¿Se restringe el acceso de los investigadores a los datos del ensayo y los derechos de publicación? ¿Se informa a los posibles participantes del ensayo sobre esto? Una comparación entre los protocolos de los ensayos y el consentimiento informado Paludan-Müller et al.	46
Incentivos para el reclutamiento en ensayos clínicos Arnall Golden Gregory LLP, Laura Dona, Neil Hoffman,	47
Consentimiento informado en ensayos clínicos pragmáticos: revisión de ensayos publicados entre 2014 y 2019 Zhang JZ, Nicholls SG, Carroll K, et al	48
Confesiones de un “conejillo de Indias humano”: Un profesor abandona su participación en ensayos de la vacuna de Moderna Democracy Now	48

---

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

---

Estudios post-comercialización utilizando datos procedentes de la práctica clínica: factibilidad y duración Salud y Fármacos	49
Cambios frecuentes a los protocolos de los ensayos clínicos Salud y Fármacos	50
Encuesta sobre la implementación de ensayos clínicos Florence Health Care	51
Science 37 y la Foundation Medicine de Roche colaboraran para descentralizar ensayos clínicos oncológicos Salud y Fármacos	51
La CRO Verily se dispone a comprar SignalPath otra CRO que desarrolla software Salud y Fármacos	52

---

## Investigaciones

### Consentimiento informado electrónico, personalizado y a largo plazo en la investigación clínica: opiniones de las partes interesadas

(*Personalized and long-term electronic informed consent in clinical research: stakeholder views*)

De Sutter E, Borry P, Geerts D et al

*BMC Med Ethics* 2021; 22 (108)

<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00675-7>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags:** autonomía del paciente, reconsentir, consentimiento electrónico, plataformas electrónicas para ensayos clínicos, CIE, consentimiento interactivo, personalización, comunicación digital, herramientas de software, comités de ética, CEI, Directiva de ensayos clínicos 2001/20/ CE, Reglamento de ensayos clínicos 536/2014 [9-11] (CTR)

#### Resumen

**Antecedentes.** Durante la última década, la forma cómo se realiza la investigación clínica ha evolucionado mucho. Con los avances tecnológicos, ha surgido la idea de utilizar el consentimiento informado electrónico (CIE). Sin embargo, hay una serie de desafíos que obstaculizan el despliegue exitoso y generalizado del CIE en la investigación clínica. Nuestro objetivo fue recabar las opiniones de varias partes interesadas sobre las posibles ventajas y desafíos del CIE.

**Métodos.** Se realizaron entrevistas semiestructuradas a 39 participantes que representaban cinco grupos de interés diferentes y residían en 11 países europeos. Los grupos de interés incluyeron a médicos, representantes de organizaciones de pacientes, representantes de los reguladores, miembros del comité de ética y representantes de la industria farmacéutica, todos involucrados en la investigación clínica. Las entrevistas se analizaron utilizando un marco conceptual.

**Resultados.** Los entrevistados identificaron como una característica importante del CIE su enfoque personalizado, porque consideraron que puede contribuir a empoderar a los participantes. Sin embargo, identificaron varios desafíos éticos y prácticos, como garantizar que no se sobrecargue de información a los participantes en la investigación y que se ofrezcan las mismas opciones a los participantes en la investigación que prefieran un consentimiento informado en papel en lugar de un CIE. Según los entrevistados, el CIE podría ayudar a establecer interacciones eficientes a largo plazo entre los participantes en la investigación y el equipo de investigación, y ayudaría a mantener informados a los participantes durante y después del estudio. Los entrevistados enfatizaron que la interacción personal con el equipo de investigación es de suma importancia y no puede ser reemplazada por una plataforma electrónica. Además, los entrevistados de todos los grupos de interés apoyaron la idea de contar con un acercamiento armonizado para el CIE en todos los Estados miembros europeos.

**Conclusiones.** Los entrevistados identificaron una serie de desafíos de diseño e implementación que deben superarse para fomentar la innovación al informar a los participantes en investigación y obtener su consentimiento por vía electrónica. Se consideró importante que la implementación del CIE se realizara durante un encuentro cara a cara entre los participantes y el equipo de investigación. Además, los entrevistados esperan que CIE ofrezca la oportunidad de que el proceso sea personalizado y

se fortalezca la comunicación continua a lo largo del tiempo. Si se implementa con éxito, el CIE puede facilitar la participación activa de los sujetos en la investigación clínica.

En la investigación clínica, el proceso del consentimiento informado (CI) tiene por objetivo informar a un posible participante de todos los aspectos pertinentes de un ensayo clínico, información que se presenta en un documento de CI [1]. Sin embargo, se ha demostrado que los CIs en papel, al ser extensos y complejos, no son eficaces para ofrecer información de forma clara a los participantes en la investigación [2,3]. Como resultado, los investigadores han intentado hacer el proceso más atrayente e informativo [4]. En la actualidad, el uso de las tecnologías digitales se ha popularizado. Las investigaciones disponibles demuestran que el 80% de los patrocinadores de investigaciones clínicas implementarán el CIE en el corto plazo [5].

El CIE se ve como una alternativa prometedora a los CIs en papel para investigaciones clínicas [6,7]. Por ejemplo, si se ofrece información personalizada de acuerdo con las preferencias de los participantes en la investigación, esto los coloca en una posición central y puede resultar en una participación más activa [6,8]. Además, el CIE puede facilitar la interacción a largo plazo con los participantes, ya que permite que exista una comunicación constante con el equipo durante y después de la investigación clínica [8]. Esta interacción con los participantes puede ser beneficiosa para mantenerlos informados sobre actualizaciones que se hagan al CI en respuesta a los nuevos requisitos de la investigación, por circunstancias imprevistas o para comunicarles los resultados de la investigación [6]. En este documento, CIE se refiere a una solicitud de CI interactiva en línea, que podría facilitar la interacción en el tiempo y también permitir utilizar una estrategia personalizada que se adapte a las necesidades de los participantes.

Dentro de la Unión Europea, hay un gran número de instrumentos legales que regulan la realización de investigaciones clínicas, tales como la Directiva de ensayos clínicos 2001/20/ CE (CTD), que pronto será reemplazada por el Reglamento de ensayos clínicos 536/2014 [9-11] (CTR). Además, el Reglamento general de protección de datos 2016/679 (GDPR) sienta las bases para proteger los derechos de los pacientes relacionados con el procesamiento de sus datos personales [12]. En conformidad con la CTD y el CTR, se debe obtener el CI en papel para la participación en una investigación clínica, mientras que el GDPR permite que se utilice una declaración escrita, que puede ser un formulario electrónico, para obtener el CI de los participantes para el procesamiento de datos [9,11,12]. Además, el Reglamento para la identificación electrónica y los servicios de confianza para las transacciones

electrónicas en el mercado interior (eIDAS) explica que “una firma electrónica cualificada tendrá el mismo efecto legal que una firma ológrafa” [13]. Sin embargo, este Reglamento no se centra específicamente en obtener el CIE en el contexto de una investigación clínica [13,14]. Por lo tanto, su aplicación para ofrecer información y obtener el consentimiento de los participantes en una investigación continúa siendo un tema de

discusión. Las leyes nacionales aplicables al uso del CIE en la investigación clínica varían mucho entre los países europeos [14]; algunas ni lo mencionan, como es el caso de las leyes en España o Finlandia. En el cuadro 1 de este documento se incluyen algunos ejemplos de la aceptación legal del CIE en algunos países.

**Cuadro 1** Ejemplos de aceptación legal del CIE en el contexto de la participación en investigaciones clínicas

País europeo	¿Permiten las leyes el uso de CIE en investigaciones clínicas?
Austria	El CIE se puede usar en ensayos clínicos [15]
Bélgica	Un grupo de trabajo de CI formula una guía que especifica las necesidades y las restricciones para el uso del CIE en ensayos clínicos intervencionales [16]
Países Bajos	Solo se permite el uso de la firma ológrafa. Sin embargo, en la actualidad se está revisando la Ley de investigaciones médicas en humanos para incluir el uso de la firma electrónica [17]
Reino Unido	La Autoridad en investigaciones de salud y la Agencia reguladora de medicamentos y productos para el cuidado de la salud publicaron una declaración conjunta sobre el uso del CIE en investigaciones clínicas [18]

Además de la incertidumbre en cuanto a cómo usar el CIE de acuerdo con las leyes vigentes, todavía quedan otros asuntos que se deben resolver para lograr implementarlo de manera fiable en investigaciones clínicas. Específicamente, hay que conceptualizar una estrategia estructurada que permita personalizar una plataforma para los CIE de manera eficaz (donde los participantes los puedan gestionar) y para establecer interacciones a largo plazo. Todavía no se tiene una perspectiva general de los aspectos de la plataforma que se podrían personalizar [19]. Con respecto a las interacciones a largo plazo, es necesario determinar qué resultados se pueden compartir con los participantes en esta plataforma; también hay que estudiar el impacto que tendrá en el proceso de la investigación clínica y en el proceso de evaluación por el comité de ética (CEI) y los reguladores. Es más, la gestión de una plataforma exige claridad; la parte que la aloja será responsable por el almacenamiento correcto y el control del acceso a los datos y, por lo tanto, necesitará de las partes interesadas: médicos, representantes de organizaciones de pacientes, representantes de agencias reguladoras, miembros del CEI y representantes de la industria farmacéutica. Este estudio aborda una pregunta de investigación principal: ¿Qué opinan las partes interesadas de las posibles ventajas y retos que plantea el uso del CIE en el proceso de investigación clínica vigente?

Las opiniones que ofrezcan estos grupos de interés pueden apoyar el desarrollo y la implementación responsable de un acercamiento interactivo al CIE que estimulará el empoderamiento y el nivel de información de los participantes en investigaciones clínicas.

### Métodos

Este estudio se publica en conformidad con la lista de verificación del Criterios consolidados para la publicación de investigaciones cualitativas (COREQ) (Anexo 1) [20]

### Estrategias

Se realizaron entrevistas semiestructuradas para obtener las opiniones y las experiencias de diferentes grupos de interés en Europa y el Reino Unido sobre el CIE en investigaciones clínicas. Se elaboró una guía para las entrevistas basada en una revisión sistemática de literatura y en los objetivos de la investigación

[19]. En la revisión sistemática de la literatura se identificó la necesidad de realizar más investigaciones sobre la personalización de las plataformas de CIE y sobre la interacción a largo plazo con los participantes en las investigaciones clínicas. Además, quedaron otros problemas por investigar, como los relacionados con el alojamiento de dichas plataformas. Algunas preguntas fueron un poco diferentes para cada grupo de interés (Anexo 2). Se incluyeron preguntas sobre el proceso vigente del CI en papel para explorar estrategias posibles para ampliar la implementación del CIE. También se añadieron preguntas relacionadas específicamente con los CIE. Se hicieron tres entrevistas piloto para probar las preguntas. Los entrevistados que lo solicitaron recibieron las guías antes de la entrevista.

### Selección e inclusión de los entrevistados

Se realizaron entrevistas semiestructuradas con personas pertenecientes a cinco grupos de interés: representantes de la industria farmacéutica, representantes de organizaciones de pacientes, miembros del CEI y médicos. Los representantes de organizaciones de pacientes y los médicos seleccionados provenían de diferentes áreas terapéuticas. Además, se incluyó a médicos que trabajan en instituciones académicas y también a los que trabajan en la industria farmacéutica. Fueron seleccionados utilizando los métodos de muestreo intencional y de bola de nieve (los entrevistados sugirieron a otros candidatos posibles). Se identificó a los candidatos posibles explorando los sitios web de los grupos de interés y la literatura disponible sobre el CIE, o solicitando referencias a la red del grupo de investigación. El criterio para la inclusión de candidatos fue: (i) que estuvieran en ejercicio en un país europeo; (ii) que hablaran inglés u holandés con fluidez; y (iii) que estuvieran familiarizados con el CI (electrónico) en investigaciones clínicas. Se envió una invitación por correo con el CI a los candidatos que cumplían con estos requisitos. Se fueron incluyendo entrevistados hasta que se logró la saturación de la información. En total, se realizaron 39 entrevistas con: representantes de la industria farmacéutica (n = 8), representantes de organizaciones de pacientes (n = 7), representantes de los reguladores (n = 5), médicos (n = 6) y miembros de CEI (n = 13, de quienes n = 4 también eran médicos). Los entrevistados de los grupos de interés estaban trabajando en Austria, Bélgica, Finlandia, Alemania, Letonia,

Lituania, Países Bajos, Portugal, Eslovaquia, España y Reino Unido, o estaban ejerciendo a nivel paneuropeo.

### Obtención de datos

Las entrevistas se realizaron entre marzo y septiembre de 2020 mediante Skype Empresarial u otros medios electrónicos, si así lo prefería el entrevistado. La misma investigadora (EDS) hizo todas las entrevistas. Al comienzo de cada una, la entrevistadora se presentó y explicó el objetivo de las entrevistas. En todos los casos, se les dio a los entrevistados la definición de CI de la FDA para enfatizar que se utilizan medios electrónicos para ofrecer a los participantes la información relacionada con el estudio y para obtener el consentimiento informado [21]. Las entrevistas se hicieron en holandés o inglés y se grabó el audio en formato digital. Duraron de 20 a 60 minutos y solo estuvieron presentes la entrevistadora y el entrevistado.

### Análisis de los datos

Para el análisis de las entrevistas se aplicó el análisis temático, de acuerdo con el marco conceptual [22]. La entrevistadora (EDS) y un tercero hicieron las transcripciones palabra por palabra de las grabaciones de audio sin incluir identificar los entrevistados; EDS leyó las transcripciones cuidadosamente y cuando fue necesario volvió a escuchar algunas porciones. Después, se utilizó el software Nvivo para codificar las transcripciones con una estrategia que combinó la inducción y la deducción (esta última se basó en las temáticas integradas en las preguntas de las entrevistas). Las dos primeras transcripciones fueron codificadas por EDS y F. Vanendert (FV) o B. Coopmans (BC). Después se compararon las transcripciones codificadas y se agruparon los códigos asignados en categorías más amplias utilizando un árbol de códigos (Anexo 3). Como resultado, se formuló un marco analítico de trabajo que, en adelante, uno de los investigadores (EDS) aplicó a las demás transcripciones usando NVivo. Después se exportó el texto codificado a Microsoft Excel para crear una matriz del marco conceptual, en la que las transcripciones se resumieron por cada código y cada entrevistado para poder establecer comparaciones entre los grupos y entre los miembros de cada grupo.

Después se interpretaron los datos obtenidos.

### Resultados

#### Proceso vigente de consentimiento informado en papel

##### Ventajas

Muchos de los entrevistados indicaron que el CI en papel implica una conversación cara a cara con un profesional de la salud, por ejemplo, un médico. Recalaron que este tipo de contacto entre los participantes y el médico es una parte muy importante del proceso del CI en papel. En primer lugar, facilita la verificación de la identidad de los participantes en la investigación y, en segundo lugar, los entrevistados creen que la presencia de un médico es necesaria para comunicar a los participantes las opciones de consentimiento y asegurarse de que estén bien informados.

*Por el lenguaje corporal y el contacto visual con el participante en un estudio, un profesional de la salud puede determinar con facilidad si de verdad están listos para participar o no y si aún tienen dudas o preguntas.*

*(14, miembro de CEI)*

Estos entrevistados creen que, dado que el CI en papel es el método tradicional para informar a los participantes, para la mayoría de ellos esta es la forma más fácil de manejarlo. Además, los entrevistados estuvieron de acuerdo en que el CI en papel, al ser un documento definitivo, permite a los participantes hablar del estudio con familiares, amigos o con un médico clínico. También pueden revisar para qué prestaron su consentimiento cuando lo firmaron y pueden resaltar algunas partes del documento y preparar más preguntas.

### Retos

La mayoría de los entrevistados de los diferentes grupos de interés reconocieron que los documentos del CI en papel suelen ser muy largos y difíciles de leer y entender. La información que describen a menudo contiene un lenguaje médico especializado y terminología legal. Como resultado, los participantes no siempre tienen claro lo que se espera de ellos.

*En la actualidad, el problema de los CI es que son algo extensos. Leerlos por completo y concentrarse en todos los puntos puede ser un problema, quizás más que entender el documento. (4, representante de los reguladores)*

Sin embargo, todos los miembros de CEI aseguraron que siempre se revisa el nivel de lectura del CI cuando se evalúa un protocolo de investigación. Para evaluar el lenguaje, utilizan su propia experiencia o sus perspectivas y no tienen herramientas específicas para determinar la legibilidad del texto fácilmente.

Otro reto que comentaron los entrevistados tenía que ver con cerciorarse de que la documentación es correcta y con el archivo de los CI en papel. El archivo se considera un desafío tanto para los participantes como para los centros de investigación por las dificultades con el depósito y con la recuperación de documentos. Varios médicos, reguladores y representantes de la industria farmacéutica indicaron que el CI en papel se asocia con diferentes problemas de documentación, como las firmas, las versiones incorrectas del CI o las firmas en lugares equivocados en el documento.

Varios de los entrevistados dijeron que el CI en papel es estático y, por lo tanto, no se personaliza de acuerdo con las necesidades de los participantes en el estudio.

*Las preferencias del paciente en un momento dado no necesariamente serán las mismas durante todo el estudio y la única manera en la que pueden cambiar de opinión es retirándose del estudio en lugar de cambiar solo una opción. (3, médico)*

Además, sostuvieron que es difícil establecer interacciones a largo plazo entre los participantes y el equipo de investigación. Se consideró que la necesidad de volver a contactar a los participantes en la investigación para obtener otra vez su consentimiento o para darles un resumen en lenguaje sencillo era una carga para el equipo de investigación. También les imponía exigencias logísticas y temporales a los participantes, que debían visitar nuevamente el centro de investigación para firmar una versión nueva del CI.

### Proceso del consentimiento informado electrónico

La mayoría de los entrevistados informaron que no tenían experiencia con el uso del CIE, aunque algunos de ellos habían reunido experiencia práctica o habían participado de debates teóricos. En los casos en los que es relevante, se indica qué respuestas provienen de participantes con experiencia.

### Personalización

*Funcionalidades.* Cuando se preguntó a los entrevistados cómo personalizarían una plataforma de CIE, se sugirieron varias funcionalidades (Cuadro 2).

*Ventajas de un enfoque personalizado.* Algunos de los entrevistados dijeron que la fortaleza del CIE es el enfoque personalizado. Mencionaron que el CIE permite a los participantes en la investigación modificar cómo quieren recibir la información del estudio basándose en sus preferencias.

*Ya que la participación es voluntaria, los participantes necesitan tener la posibilidad de indicar sus preferencias. (2, médico)*

*Un acercamiento personalizado se podría adaptar mejor a la situación particular de los participantes en el estudio. Creo que les ayudaría a entender la información. (3, representante de los reguladores)*

*Retos de la estrategia personalizada.* Varios representantes de los reguladores tuvieron reservas sobre las plataformas de CIE personalizadas. Manifestaron que, desde un punto de vista legal, cada posible participante tiene que recibir toda la información relevante relacionada con la investigación para tomar una decisión informada. Muchos de los demás entrevistados en los grupos de interés estuvieron de acuerdo con esto y mencionaron que no se debe permitir que algunos participantes reciban más información que otros. La personalización puede ser un problema si se ofrecen el CI en papel y el CIE durante un mismo estudio.

### Cuadro 2. Propuestas de las partes interesadas sobre las funcionalidades de una plataforma de CIE personalizada

Presentar un primer nivel de información que sea esencial para la participar en la investigación, seguida de un segundo nivel que ofrezca información más específica para quienes estén interesados (por ejemplo, con hipervínculos o con explicaciones que se abran cuando cliques una palabra)

Permitir que los participantes indiquen si desean que se los vuelva a contactar, cómo y por qué razones (por ejemplo, para recibir información respecto al progreso de la investigación, los resultados, las enmiendas, los estudios que se realizarán en los meses próximos, etc.).

Permitir que los participantes cambien el formato (por ejemplo, el tamaño de la letra) y que resalten información. Ofrecerles la opción de elegir entre contenido en audio o video (especialmente en los casos en que haya un impedimento visual o auditivo)

Si se utiliza un cuestionario para evaluar la comprensión de los participantes, redirigirlos automáticamente a la información relevante/ tema específico si su respuesta es incorrecta

Crear la posibilidad de implementar métricas que les permitan a los médicos monitorear diferentes variables (por ejemplo, cuánto tiempo tardan en leer sobre cierto tema)

Darles la opción a los médicos de estratificar los grupos y ofrecerles información adaptada (por ejemplo, solo ofrecer información sobre embarazo y lactancia a las mujeres en edad reproductiva)

Algunos miembros de CEI y representantes de organizaciones de pacientes resaltaron que un enfoque personalizado que se ajuste a las necesidades de los participantes puede solucionar en parte el problema de la gran cantidad de información con que se les inunda.

*Creo que una estrategia escalonada es una muy buena opción ya que, a menudo, el formulario del consentimiento informado contiene demasiada información y eso oscurece las partes que son más importantes. (4, representante de los reguladores)*

Más aún, algunos de los entrevistados creían que un enfoque personalizado es muy valioso, tanto para los participantes en la investigación como para los médicos. Los participantes pueden recibir información que se ajuste a sus necesidades, lo que los empodera y les permite tener conversaciones más específicas con el médico. La personalización también los estimula a ser más participativos y a estar más informados según sus necesidades.

La personalización también puede ser problemática cuando se ofrece el CI en papel y el CIE durante un mismo estudio; los participantes que reciben el CI en papel también deberían tener la oportunidad de leer la información adicional. Otra preocupación que se mencionó se relacionaba con la cantidad de información adicional que los participantes podían optar por recibir.

*Necesitamos asegurarnos de que los participantes en la investigación no estén sobrepasados de información. (4, médico)*

Además, surgieron preguntas en cuanto a cómo presentar la información a los participantes de forma correcta y personalizada. Según los miembros de CEI, los representantes de la industria farmacéutica y los representantes de los reguladores, desarrollar una plataforma de CIE personalizada sería un reto y llevaría mucho tiempo. Para que sea factible, un representante de la industria farmacéutica recomendó el desarrollo de una plantilla para la plataforma que integre las diferentes funcionalidades;

también opinaron que para los CEI sería un desafío revisar una plataforma de CIE personalizada.

Algunos de los entrevistados mencionaron que no todos los participantes pueden manejar la responsabilidad de indicar sus preferencias por ellos mismos. Uno de los médicos planteó que, si los participantes tienen demasiada libertad y responsabilidad, se afectaría la calidad del estudio. Otro médico, que había tenido experiencia práctica con una plataforma de CIE, dijo que la personalización complica el proceso porque se debe verificar quién ha dado permiso para qué aspectos. Sin embargo, esto se puede hacer de manera automática.

*En una era moderna, se controlan las preferencias de los participantes de manera electrónica mediante vías de atención automatizadas (3, médico)*

### **Interacción a largo plazo**

Los entrevistados estuvieron de acuerdo en que el CIE ofrece la posibilidad de establecer una interacción a largo plazo entre los participantes y el equipo de investigación; una de las funcionalidades del CIE personalizado ya mencionadas indica que mantener una relación longitudinal con el equipo de investigación es decisión del participante. Además, estuvieron de acuerdo en que el CIE puede facilitar el contacto continuo con los participantes para asuntos relacionados con la investigación, ya que los dispositivos electrónicos se consideran un método conveniente para comunicarse con ellos. Creen que la posibilidad de volver a contactar a los participantes fácilmente es algo valioso porque la investigación tiene un carácter dinámico y, por tanto, no siempre es posible anticipar todos los requisitos de la investigación. Un representante de la industria farmacéutica opinó que la posibilidad de volver a contactar a los participantes fácilmente sería beneficioso para la investigación científica.

*Sería una ventaja para la investigación científica. Existiría una mayor flexibilidad sobre lo que se puede hacer con los datos ya obtenidos. (2, representante de la industria farmacéutica)*

**Tipo de comunicación.** Los entrevistados plantearon que la interacción a largo plazo se puede utilizar para informar a los participantes sobre diferentes aspectos de la investigación. Dos representantes de organizaciones de pacientes afirmaron que, en ocasiones, los pacientes no saben o no recuerdan que están participando en una investigación. Por eso, recomendaron que se programen varias conversaciones sobre el CI o que el centro de investigación haga comentarios al respecto periódicamente. Igualmente, un miembro de CEI opinó que sería valioso programar varias conversaciones sobre el CI, especialmente en los estudios a largo plazo. También se puede mantener el contacto con los participantes para darles información de las actualizaciones del CI; así, no será necesario que los participantes asistan nuevamente al centro de investigación para firmar una versión nueva del CI. También se puede compartir información del progreso de la investigación o sobre las diferentes etapas del proceso de investigación. Se resaltó que esta información sería importante para informar a los participantes de las diferentes fases y la duración del ciclo de vida de un medicamento para evitar cualquier malentendido.

*Las personas sin formación profesional no tienen idea de cuánto se tarda en desarrollar un medicamento y comercializarlo. A veces, tienen la impresión de que hay un único estudio y, si tiene éxito, el medicamento estará disponible mañana. (11, miembro de CEI)*

También se podría utilizar una plataforma de CIE para comunicar los resultados de la investigación a los participantes. En la Figura 1 se exponen las opiniones y consideraciones de diferentes partes interesadas sobre el tipo de resultados que se pueden comunicar. Varios representantes de organizaciones de pacientes expresaron que los participantes en la investigación tienen el derecho a recibir los resultados del estudio en el que participaron y defendieron la idea de que ellos decidan qué tipo de resultados prefieren recibir a través de la plataforma. Sin embargo, un médico y un representante de los reguladores dijeron que no es apropiado ofrecer estos resultados mediante dispositivos electrónicos y estaban convencidos de que, para esto, se necesita una consulta clínica. Otros entrevistados indicaron que en la plataforma de CIE se podría compartir fácilmente cualquier información que no se relacione con problemas de salud graves de los participantes, aunque ellos deberían poder contactar al equipo de investigación si tienen preguntas o necesitan más explicaciones.

*El uso de una plataforma electrónica no es excusa para no compartir con los participantes la información que necesitan y deben recibir personalmente. (3, representante de la industria farmacéutica)*

Además, algunos de los entrevistados estaban convencidos de que se debería establecer una política institucional que se haya debatido y acordado con todas las partes interesadas relevantes para evitar que la información de cada estudio se comunique de maneras diferentes.

Varios de los entrevistados opinaron que se debe ofrecer la información de una manera clara y que el usuario pueda utilizar fácilmente para evitar causarles un perjuicio. Por lo tanto, se sostuvo que era necesario reflexionar más en qué resultados se comunicarán y cómo los interpretaría una persona sin formación profesional.

Un representante de organizaciones de pacientes defendió la inclusión de un paciente experto cuando se prepare la información que se comunicará.

### **Tipos de estudios en investigaciones clínicas**

Los entrevistados estuvieron de acuerdo en que la implementación del CIE puede ser bastante amplia. En la Figura 2 se exponen las opiniones de los entrevistados sobre las poblaciones de estudio y el tipo de estudio en que se puede utilizar el CIE. Además, se mencionó que el CIE es beneficioso para realizar investigaciones durante la pandemia de covid-19, ya que reduce la cantidad de visitas a los centros de investigación.

Los entrevistados plantearon que no se debe excluir a participantes en una investigación clínica por su falta de alfabetización digital. Por lo tanto, abogaron por ofrecer siempre la posibilidad de leer y firmar un CI en papel en lugar de un CIE.

Se consideró importante promover la participación, especialmente de aquellos que no están recibiendo la atención médica que necesitan, ya que la participación en un ensayo

clínico puede ser la última oportunidad para que algunos puedan mejorar sus problemas de salud.

**Fig. 1. Opiniones de los entrevistados sobre los resultados que se podrían comunicar y consideraciones**

Tipos de resultados	Consideraciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>Resúmenes en lenguaje sencillo</li> <li>Resultados provisionales</li> <li>Resultados de investigaciones adicionales (por ejemplo, muestras de sangre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los participantes deberían tener la opción de contactar al equipo de investigación</li> <li>Se pueden comunicar los resultados que no tengan grandes consecuencias para los participantes en la investigación</li> <li>Un comité científico debería validar los resultados</li> <li>Se debería incluir a pacientes expertos en la preparación de los resultados que se comunicarán</li> </ul>

Los médicos y los representantes de la industria farmacéutica que ya tenían experiencia con el CIe mencionaron que lo utilizaban en diferentes poblaciones y áreas terapéuticas. Además, un representante de la industria farmacéutica indicó que los participantes en investigaciones lo estaban aceptando rápidamente.

#### Impacto en los estudios de investigaciones clínicas

*Selección, abandono y comprensión de la información.* En el cuadro 3 se exponen las perspectivas de los entrevistados sobre el impacto que el CIe puede tener en la selección, el abandono y la comprensión de la información.

Varios de los entrevistados opinaron que la implementación del CIe en las investigaciones clínicas podría tener un efecto positivo y uno negativo en la selección y en el abandono de los participantes en la investigación. Sin embargo, un representante de la industria farmacéutica, que ya había tenido experiencia con el CIe, notó que el impacto en la selección y el abandono es difícil de cuantificar y consumiría mucho tiempo. De igual manera, los entrevistados esperaban que el CIe tuviera tanto un impacto positivo como uno negativo en la comprensión de la información sobre la investigación. Sin embargo, dos miembros de CEI y un médico opinaron que el CIe no afectaría la comprensión de la información.

**Fig. 2 Opiniones de las partes interesadas sobre el uso del CIe en investigaciones clínicas**

Población del estudio	Tipo de Estudio
Es apropiado para todos los participantes en la investigación, pero menos apropiado para los que: <ul style="list-style-type: none"> <li>No tienen la alfabetización digital necesarias</li> <li>Son vulnerables</li> <li>Tienen impedimentos físicos (por ejemplo, discapacidades de la motricidad fina)</li> </ul>	Ensayos clínicos, especialmente los que tienen diseños complejos  Ensayos clínicos descentralizados  Estudios observacionales, especialmente los que son a largo plazo

*No veo diferencias entre el CIe y el CI en papel en cuanto a la comprensión de la información. Si hay problemas de comprensión, van a ocurrir con los dos formatos. (13, miembro de CEI)*

Los entrevistados plantearon que el uso del CIe podría influir negativamente en el contacto entre el médico y los participantes en la investigación y tener un efecto adverso en la selección y el abandono. Enfatizaron que una plataforma electrónica no puede reemplazar la interacción personal, pero mencionaron que el CIe puede complementar la explicación oral del médico. Además, se mencionó que las personas que deciden participar de una investigación a menudo lo hacen porque se ha creado una relación de confianza con el médico, algo que se puede lograr más fácilmente mediante el contacto personal.

*El proceso para informar al participante debería ser el mismo que se hace con el CI en papel. (2, representante de los reguladores)*

*Documentación y almacenamiento.* Todos los entrevistados estuvieron de acuerdo en que el uso del CIe probablemente mejore el proceso de firma y fechado del CI. El CIe puede permitir que se corrijan errores como fechas incorrectas y, por tanto, puede apoyar el control de la calidad. También opinaron que es fácil almacenar los CIe de forma segura: por ejemplo, se pueden proteger con contraseña. Sin embargo, los entrevistados de los diferentes grupos de interés señalaron que el reto principal en la implementación del CIe es la protección de la privacidad de los participantes cuando se almacena la información. Se mencionó que las plataformas de CIe deben tener la seguridad adecuada para evitar infracciones de confidencialidad. Además, uno de los representantes de los reguladores opinó que los datos deberían almacenarse en servidores europeos, preferentemente en el del país en el que se obtengan y usen los datos.

Con respecto a las inspecciones, los representantes de los reguladores dijeron que deben poder identificar a las personas que han gestionado los datos. Además, durante las inspecciones investigarían a cabalidad la plataforma de CIe para evaluar si

podría lesionar los derechos de los participantes en la investigación. Para concluir, mencionaron que exigirían pruebas

de que el CIe será accesible durante al menos 25 años, como se establece en el CTR.

**Cuadro 3** Perspectivas de los entrevistados sobre el impacto posible del CIe en la selección, el abandono y la comprensión de la información

<b>Selección</b> <b>Impacto positivo</b>	<b>Abandono</b> <b>Impacto positivo</b>	<b>Comprensión de la información</b> <b>Impacto positivo</b>
Se facilitaría, especialmente en los casos de enfermedades raras	Se puede mantener el interés de los participantes con actualizaciones frecuentes	Las herramientas interactivas podrían facilitar la comprensión y la retención de conocimiento
Población más diversa	Los participantes podrían tener una idea más clara de lo que pueden esperar	Se pueden implementar métricas que ayuden a los médicos cuando explican la investigación
<b>Impacto negativo</b>	<b>Impacto negativo</b>	<b>Impacto negativo</b>
Podría ensanchar la brecha tecnológica	Los sistemas electrónicos podrían ser demasiado complicados	Sobrecarga de información
Podría dificultar que se establezca una relación de confianza	Los participantes podrían dejar de participar porque hay menos contacto personal	

### Impacto en los procesos de revisión

Los miembros de CEI y los representantes de los reguladores opinaron que el uso de plataformas de CIe (sobre todo cuando se utilicen ampliamente) puede retrasar el proceso inicial de revisión de los protocolos del estudio. Mencionaron que tendrían que considerar más aspectos en comparación con los relacionados con el CI en papel: por ejemplo, las pruebas relacionadas con el cumplimiento de las leyes aplicables a la firma electrónica, o una declaración que confirme el contacto cara a cara entre el participante y el médico. Sin embargo, los miembros de CEI y los representantes de los reguladores manifestaron que, si se utiliza una plataforma robusta y revisada por una parte independiente, entonces los comités de ética confiarían automáticamente en la plataforma, y esto aceleraría la evaluación.

*Una plataforma única agilizaría la revisión. Si ya está validada y aceptada por los reguladores, será más sencillo. (3, representante de los reguladores)*

Sin embargo, se confirmó que las guías serían útiles para determinar el criterio de calidad para una plataforma de CIe, y así se facilitaría el proceso de revisión.

Dos miembros de CEI, que ya tenían experiencia por haber evaluado una plataforma de CIe, informaron puntos de vista diferentes. El primero opinó que revisar y controlar una plataforma de CIe es un reto, mientras que el segundo no había experimentado grandes diferencias con respecto al proceso del CI en papel. Varios representantes de la industria farmacéutica reconocieron que no sabían cómo enviar los CIe al CEI; tampoco sabían si los CEIs querían tener acceso a la plataforma. Además, un miembro de un CEI mencionó que, en varios países, los comités son independientes y eso podría tener un efecto negativo en un proceso de revisión armonizado.

*Una estrategia más centralizada con respecto a los CEI sería mejor. Luego se podría tener una biblioteca*

*con material aprobado sobre los CIe y eso sería muy útil. (7, miembro de CEI).*

### Alojar una plataforma de CIe

Los entrevistados que ya habían tenido experiencia práctica con plataformas de CIe habían utilizado las que ofrecen proveedores privados o instituciones académicas. Los demás entrevistados expresaron opiniones diferentes en cuanto a quién debería tener la responsabilidad de alojar la plataforma; muchos estuvieron de acuerdo en que no debería hacerlo el patrocinador. De sus respuestas, surgieron tres posibilidades: la primera fue que un organismo regulador aloje la plataforma, preferentemente a nivel europeo.

*Habría variaciones de la plataforma en cada país, a menos que exista un acuerdo a nivel europeo. La podría alojar un organismo centralizado como la EMA y así tener una plataforma única, idéntica en todos los países. (3, representante de los reguladores)*

La segunda posibilidad es que el investigador principal aloje la plataforma de CIe, ya que él o ella tendría la responsabilidad de gestionar los documentos de CI en papel. Sin embargo, el investigador necesitaría tener una plataforma lista para usar, para aliviar el peso administrativo.

La tercera posibilidad es que un centro de confianza controlado por un organismo regulador aloje la plataforma. Consideraron indispensable que sea una entidad en la que los participantes confíen.

Además, la gestión de una plataforma de CIe va de la mano con el financiamiento. Para todas las opciones mencionadas anteriormente, se sugirió que el alojamiento de la plataforma se financie de manera independiente.

### Camino a la armonización

Varios de los entrevistados apoyaron el desarrollo de una plataforma europea de CIe. Se mencionó que, cuando se realizan varias investigaciones clínicas al mismo tiempo en un centro de investigación, sería más fácil utilizar una única plataforma. Además, un representante de la industria farmacéutica opinó que no todas las partes interesadas en una investigación clínica aceptarían una plataforma de CIe creada por un proveedor privado. Si existieran varias plataformas de CIe, sería una dificultad para los médicos: si ejecutan cinco ensayos clínicos al mismo tiempo, tendrían que adaptarse a cada una de las diferentes plataformas. (9, miembro de CEI)

Sin embargo, los entrevistados mencionaron varios retos relacionados con este acercamiento armonizado. Primero, que los requisitos legales son diferentes entre los Estados miembros: por ejemplo, algunos todavía exigen una firma ológrafa para participar en un estudio. Segundo, el desarrollo tecnológico es diferente en los diferentes centros u hospitales de cada Estado miembro. Los entrevistados comentaron que el CIe se puede integrar a sistemas ya establecidos, como el e-Health, pero estos sistemas no siempre permiten esa integración. Tercero, los futuros participantes y las demás partes interesadas que se involucren en la investigación clínica deben aceptar esta plataforma europea única de CIe. Por ejemplo, los patrocinadores podrían preferir mantener su propio método para obtener los CI o podrían haber invertido en otras plataformas de CIe.

Es más, los representantes de la industria farmacéutica recalcaron la necesidad de que exista una guía para la implementación y el uso del CIe en investigaciones clínicas en Europa. Estaban convencidos de que una de las razones para retrasar la adopción del CIe es que aún no existe tal guía, y que podría ofrecer un marco para la armonización en los Estados miembros de la UE.

*Se están haciendo ensayos clínicos en 20 países europeos. No es posible tener sistemas de CIe diferentes para todos ellos. (5, representante de la industria farmacéutica)*

### Discusión

Este documento presenta las opiniones de diferentes entrevistados y grupos involucrados en la implementación de ensayos clínicos respecto a las posibles ventajas y los posibles retos que plantea la implementación del CIe. Mientras que estudios anteriores se han enfocado mayormente en investigar las oportunidades que podría ofrecer el CIe o en evaluar la comprensión de los participantes cuando se usa el CIe, este estudio ha analizado más específicamente cómo se puede personalizar una plataforma de manera eficaz y cómo garantizar la interacción a largo plazo con los participantes. Por lo tanto, es un aporte a la escasa literatura sobre la personalización y la interacción longitudinal en el contexto del CIe. Además, identificó puntos de vista divergentes de las partes interesadas respecto a quién alojaría una plataforma de CIe y el impacto que el CIe tendría en el proceso de las investigaciones clínicas. Se deben tener en cuenta los descubrimientos clave de este estudio cuando se diseñe o implemente el CIe en investigaciones clínicas.

### Ampliar la experiencia del CI

Algunos de los entrevistados resaltaron que los documentos del CI en papel son difíciles de entender por la naturaleza legal y científica de la información y enfatizaron la importancia de presentarla a los participantes de una manera más comprensible y atrayente. Para esto, el CIe puede usar videos, audios o gráficos para transmitir la información a los participantes (se considera más efectivo que el texto escrito) [19]. Sin embargo, un grupo pequeño de los entrevistados estaba convencido de que el CIe, en comparación con el CI en papel, no influye en la comprensión de los participantes. De la misma manera, otras investigaciones han demostrado que el CIe no necesariamente aumenta la comprensión de los participantes [4]. Por lo tanto, para que el CIe sea más claro, se debe hacer más que solo agregar contenido multimedia: hay que esforzarse en involucrar a pacientes en su diseño. Por ejemplo, Ramos et al. incluyó a pacientes en el diseño y las pruebas de una interfaz de CIe; así, los pacientes pueden hacer comentarios sobre varios aspectos de la interfaz, como la facilidad de uso o la presentación de la información [23]. Además, se puede establecer una biblioteca de acceso amplio que almacene elementos multimedia para presentar información que no esté relacionada con un estudio específico [24]. Esta biblioteca se podría utilizar para diseñar los CIe, de manera que sean más fáciles de usar para los participantes. Los entrevistados también estuvieron de acuerdo en que se pueden usar los CIe en una amplia gama de estudios de investigación clínica. Sin embargo, los participantes en la investigación siempre deberían tener la opción de elegir entre el CIe y el CI en papel. Si se utiliza el CIe de manera remota, los participantes pueden preferir un CI en papel por falta de alfabetización digital o por no tener acceso a dispositivos electrónicos. Sin embargo, ofrecer las dos alternativas podría incrementar la carga de trabajo para los investigadores o el patrocinador.

### Contacto personal

Se le dio mucha importancia al contacto personal entre los participantes en la investigación y el médico. Según algunos de los entrevistados, la decisión de participar en una investigación depende de la relación de confianza que se crea con el médico, lo que concuerda con la literatura disponible [25,26]. Dellson et al. demuestran que la decisión de los pacientes de participar en un ensayo clínico se guía por la relación doctor-paciente y la confianza que tienen en el profesional, y no tanto por la información disponible en el documento del CI [25]. Los entrevistados opinaron que el uso del CIe afectaría negativamente el contacto personal. Sin embargo, en una revisión se descubrió que la implementación de tecnologías de salud digitales como el CIe puede incrementar el contacto personal entre los participantes en la investigación y el médico. Si el CIe es un método de trabajo más eficiente para los médicos, tendrán más tiempo para informar a los participantes y responder sus preguntas [27].

### Una interfaz para el consentimiento interactivo

La mayoría de los entrevistados estuvieron de acuerdo en que el CIe puede ayudar a establecer interacciones a largo plazo entre el equipo de investigación y los participantes. Algunos de los entrevistados sugirieron que estas interacciones se pueden utilizar para la educación continua de los participantes: por ejemplo, se pueden tener varias conversaciones sobre el CI para enfatizar los requisitos del estudio que los pacientes deben observar [28]. Fortalecer la comunicación continua con los

participantes durante una investigación puede ser beneficioso para el cumplimiento de estos requisitos [3]. Además, los entrevistados mencionaron que una plataforma de CIE también se puede usar para ofrecer información general o individual relacionada con la investigación. Sin embargo, se expresó preocupación por la forma en que interpretarían los resultados quienes no tienen formación profesional. Por lo tanto, cuando se utiliza el CIE, es aconsejable involucrar a los representantes de pacientes, quienes pueden desarrollar o revisar la información que se comunicará a los participantes en la investigación [29].

Además, algunos de los entrevistados indicaron que una plataforma personalizada de CIE puede empoderar a los participantes en la investigación, aunque se comentaron varios obstáculos relacionados con la personalización. Por ejemplo, reconocieron que se debe ser cuidadosos para no sobrecargar a los participantes; una investigación descubrió que recibir demasiada información puede afectar su capacidad de tomar decisiones relacionadas con el cuidado de la salud [30].

Por lo tanto, la estructura para presentar la información es importante: por ejemplo, se puede alternar el contenido abreviado y el detallado. La información se puede ofrecer en diferentes niveles: un primer nivel puede ofrecer información esencial y un segundo nivel puede permitir a los participantes acceder a información adicional, si así lo prefieren [24]. Un sistema interactivo de CIE permite a los participantes definir cómo quieren participar. Sin embargo, los entrevistados indicaron que no todos los participantes en la investigación son capaces de configurar sus preferencias. Algunos tal vez no tengan la capacidad de tomar buenas decisiones con relación a su salud porque su conocimiento del tema es escaso [31]. Aún más, si se les da demasiada responsabilidad a los participantes en la investigación, que pueden estar enfrentando otras dificultades, existe el riesgo de que se sientan demasiado presionados a adaptar la plataforma de CIE basándose en sus propias preferencias.

### **Una estrategia armonizada de CIE en los Estados miembros de la UE**

Los entrevistados apoyaron la armonización del CIE en los Estados miembros de la UE y en otros territorios. Sin embargo, indicaron que sería un reto establecer un acercamiento armonizado; algunos Estados miembros, como Hungría, se resisten a utilizar el CIE en ensayos clínicos [32]. Varios de los entrevistados mostraron preferencia por el desarrollo y uso de una plataforma de CIE europea, lo que beneficiaría a los miembros de CEI y a los representantes de los reguladores cuando evalúan los protocolos de estudios o realizan inspecciones. Sin embargo, hubo opiniones divergentes en cuanto a quién debería gestionar esta plataforma. Los entrevistados expresaron confianza en que agencias regulatorias, médicos y centros de confianza sean la parte que aloje la plataforma. Es más, la gestión y el financiamiento de la plataforma no se pueden considerar por separado: por ejemplo, hay costos asociados con el mantenimiento del sistema y también con el personal responsable de controlar el acceso de los diferentes grupos de usuarios.

### **Limitaciones del estudio**

Aunque este estudio cualitativo aporta información valiosa para la implementación del CIE, tiene algunas limitaciones. Las

investigaciones cualitativas no permiten generalizar los resultados. Además, puede tener un sesgo de autoselección, ya que es posible que los que hayan aceptado participar en este estudio sean los más interesados en el CIE. También es importante reconocer que la mayoría de los entrevistados no tenían experiencia práctica con el CIE y, por lo tanto, algunas preguntas solo tuvieron un valor teórico. Sin embargo, si el CIE se implementara en la práctica diaria, las opiniones de los interesados podrían cambiar. No obstante, este estudio cualitativo identificó la percepción de los entrevistados que no tenían experiencia práctica con el uso del CIE.

### **Conclusiones**

Este estudio cualitativo indica que los entrevistados esperan que una plataforma personalizada de CIE tenga varias ventajas y permita establecer un contacto a largo plazo entre los participantes en la investigación y los investigadores. Sin embargo, para que la implementación sea amplia y efectiva, se deben superar algunos obstáculos. Se debe prestar atención a las preferencias de los participantes respecto al contacto con el equipo de investigación y a su elección entre el CIE o el CI en papel. Además, los entrevistados expresaron su deseo de establecer un acercamiento armonizado en todos los Estados miembros de la UE.

### **Abreviaturas**

COREQ: Criterios consolidados para la publicación de investigaciones cualitativas; CTD: Directiva de ensayos clínicos 2001/20/CE; CTR: Reglamento de ensayos clínicos 536/2014; CEI: comité de ética; CIE: consentimiento informado electrónico; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; GDPR: Reglamento general de protección de datos 2016/679; CI: consentimiento informado.

### **Información adicional**

La versión en línea contiene material adicional, disponible en <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00675-7> (en inglés).

### **Agradecimientos**

Los autores desean agradecer a los entrevistados por participar en este estudio y por aportar opiniones valiosas. También desean agradecer a B. Coopmans y F. Vanendert por su ayuda con el análisis de los datos y a K. Yskout, S. Verreydt e I. Buri por revisar el protocolo del estudio.

### **Contribuciones de los autores**

Todos los autores contribuyeron al diseño del protocolo del estudio. EDS realizó las entrevistas y el análisis de los datos; también escribió el primer borrador del documento. PB, DG e IH revisaron el documento por completo y participaron en su perfeccionamiento. Todos los autores aprobaron la versión final del documento en inglés.

### **Financiamiento**

Este documento fue financiado por KU Leuven. Además, Pascal Borry recibe financiamiento del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea, en virtud del acuerdo de subvención N° 825903 (euCanShare).

### **Disponibilidad de los datos y los materiales**

Los conjuntos de datos generados y/o analizados durante este estudio no están disponibles al público para mantener la

confidencialidad y porque algunos participantes no dieron su autorización para divulgar las transcripciones, pero están disponibles a través del autor correspondiente si la solicitud es razonable.

### Aprobación ética y consentimiento para participar

Se obtuvo la aprobación ética del Comité de Ética de Investigación UZ/KU Leuven (S63604). Este estudio se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki y se informó a cada posible participante de todos los aspectos pertinentes del estudio. La participación fue voluntaria y todos los entrevistados dieron su consentimiento informado por escrito para participar en las entrevistas. Además, la confidencialidad de los datos personales de los participantes se salvaguarda siguiendo las normas aplicables del GDPR.

### Consentimiento para la publicación

Todos los entrevistados dieron su consentimiento informado por escrito para el uso de sus datos seudonomizados para la divulgación en publicaciones científicas.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Información de los autores

1. Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium.

2. Centre for Biomedical Ethics and Law, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Leuven, Belgium.

3. Meaningful Interactions Lab, KU Leuven, Leuven, Belgium.

Recibido: 21 de enero de 2021 Aceptado: 21 de julio de 2021

### Referencias

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). 2016. [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
- Falagas ME, Korbila IP, Giannopoulou KP, Kondilis BK, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg*. 2009;198(3):420–35. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.02.010>.
- Kadam RA. Informed consent process: a step further towards making it meaningful! *Perspect Clin Res*. 2017;8(3):107–12. <https://doi.org/10.4103/picr.PICR.147.16>.
- Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, Tilburt JC, Murad MH, McCormick JB. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics*. 2013;14:28. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-28>.
- Signant Health. State of eConsent 2020: insights from our industry global experience survey; 2020. <https://www.signanthealth.com/wp-content/uploads/2021/06/eConsent-Survey-2020.pdf>.
- Kaye J, Whitley EA, Lund D, Morrison M, Teare H, Melham K. Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(2):141–6. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.71>.
- Schuler Scott A, Goldsmith M, Teare H. Wider Research Applications of Dynamic Consent. Privacy and Identity Management. Fairness, Accountability, and Transparency in the Age of Big Data: 13th IFIP WG 9.2, 9.6/11.7, 11.6/SIG 9.2.2 International Summer School, Vienna, Austria, 20–24 Aug 2018, Revised Selected Papers. Cham: Springer International Publishing; 2019, p. 114–20.
- Budin-Ljøsne I, Teare HJA, Kaye J, Beck S, Bentzen HB, Caenazzo L, et al. Dynamic consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research. *BMC Med Ethics*. 2017;18(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12910-016-0162-9>.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf).
- Lalova T, Negrouk A, Deleersnijder A, Valcke P, Huys I. Conducting nonCOVID-19 clinical trials during the pandemic: can today's learning impact framework efficiency? *Eur J Health Law*. 2020;27(5):425–50. <https://doi.org/10.1163/15718093-BJA10031>.
- Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf).
- Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>.
- Regulation (EU) No 910/2014 of the European Parliament and of the Council of 23 July 2014 on electronic identification and trust services for electronic transactions in the internal market and repealing Directive 1999/93/EC. [https://ec.europa.eu/futurium/en/system/files/ged/eidas\\_regulation.pdf](https://ec.europa.eu/futurium/en/system/files/ged/eidas_regulation.pdf).
- Derks S. eConsent readiness in 9 countries; 2020. <https://www.castoredc.com/whitepaper/econsent-readiness-by-county-guide/>.
- Austrian Federal Office for Safety in Health Care-BASG. FAQ-Regulatory requirements (GCP). <https://www.basg.gv.at/en/healthcare-professionals/clinical-trials/good-clinical-practice/faq-regulatory-requirements-gcp>.
- Working group informed consent. Guidance for sponsors on the use of electronic informed consent in interventional clinical trials in Belgium. 2020. [https://overlegorgenen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/guidance\\_on\\_use\\_of\\_e-icf\\_vf.pdf](https://overlegorgenen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/guidance_on_use_of_e-icf_vf.pdf).
- The States General. Amendments to the Medical Research Involving Human Subjects Act with regard to the third evaluation. 2020. <https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/wetsvoorstellen/detail?i17587&dossier=35587>.are products Regulatory Agency, Health Research d= 2020Z
- Medicines and Health Authority. Joint statement on seeking consent by electronic methods; 2018. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/news-updates/hra-and-mhra-public-joint-statement-seeking-and-documenting-consent-using-electronic-methods-econsent/>.
- De Sutter E, Zaçe D, Boccia S, Di Pietro ML, Geerts D, Borry P, et al. Implementation of electronic informed consent in biomedical research and stakeholders' perspectives: systematic review. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e19129. <https://doi.org/10.2196/19129>.
- Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349–57. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>.
- US Food and Drug Administration (FDA). Use of electronic informed consent: questions and answers. Guidance for institutional review boards, investigators and sponsors. 2016. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers>.

22. Gale NK, Heath G, Cameron E, Rashid S, Redwood S. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13(1):117. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-117>.
23. Ramos SR. User-centered design, experience, and usability of an electronic consent user interface to facilitate informed decision-making in an HIV clinic. *Comput Inform Nurs*. 2017;35(11):556–64. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000356>.
24. Lentz J, Kennett M, Perlmutter J, Forrest A. Paving the way to a more effective informed consent process: recommendations from the clinical trials transformation initiative. *Contemp Clin Trials*. 2016;49:65–9. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.06.005>.
25. Dellson P, Nilsson K, Jernström H, Carlsson C. Patients' reasoning regarding the decision to participate in clinical cancer trials: an interview study. *Trials*. 2018;19(1):528-. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2916-9>.
26. Jenkins V, Fallowfield L. Reasons for accepting or declining to participate in randomized clinical trials for cancer therapy. *Br J Cancer*. 2000;82(11):1783–8. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1142>.
27. Health Education England. The Topol Review: Preparing the healthcare workforce to deliver the digital future. An independent report on behalf of the Secretary of State for Health and Social Care. 2019. <https://topol.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/HEE-Topol-Review-2019.pdf>.
28. Resnik DB, Ness E. Participants' responsibilities in clinical research. *J Med Ethics*. 2012;38(12):746–50. <https://doi.org/10.1136/medethics-2011-100319>.
29. European Commission Expert Group on Clinical Trials. Summaries of Clinical Trial Results for Laypersons: Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. 2018. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-10/2017\\_01\\_26\\_summaries\\_of\\_ct\\_results\\_for\\_laypersons.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-10/2017_01_26_summaries_of_ct_results_for_laypersons.pdf).
30. Gillies K, Entwistle V. Supporting positive experiences and sustained participation in clinical trials: Looking beyond information provision. *J Med Ethics*. 2012. <https://doi.org/10.1136/medethics-2011-100059>.
31. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health*. 2015;25(6):1053–8. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv043>.
32. National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI). Information on the continuity of clinical trials under COVID-19 (coronavirus). 2020. <https://ogyei.gov.hu/information-on-the-continuity-of-clinical-trials-under-covid-19-coronavirus-25032020>.

## Novedades sobre el COVID

### ¿Se puede acceder a las vacunas covid en los países donde se han realizado los ensayos clínicos?

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: pandemia, acceso a vacunas, justicia en la distribución de vacunas, Pfizer-BioNtech, Moderna, Janssen-Johnson & Johnson, AstraZeneca, Serum Institute of India, Sinopharma, Sinovac, COVAX, Janssen**

Ramachandran, Ross y Miller analizaron la comercialización y consumo de las vacunas covid aprobadas por la OMS en los países en donde se habían realizado los ensayos clínicos de dichas vacunas y publicaron sus resultados en *Jama* [1].

El 7 de septiembre de 2021, los autores identificaron las vacunas aprobadas por la OMS para uso en emergencia (Pfizer-BioNtech, Moderna, Janssen-Johnson & Johnson, AstraZeneca/Serum Institute of India, Sinopharma, Sinovac), y utilizaron WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape y el McGill University COVID-19 Vaccine Tracker para identificar los ensayos clínicos que hasta esa fecha se habían completado con esas vacunas. Obtuvieron la fecha de conclusión de los ensayos, su fase y los países en los que se realizaron en *ClinicalTrials.gov*. Posteriormente agruparon a los países según la clasificación por ingresos del Banco Mundial de 2021; y determinaron si las vacunas se habían comercializado en los países donde se hicieron los ensayos clínicos utilizando los sitios web de las agencias reguladoras regionales y nacionales. Los datos sobre las dosis adquiridas y entregadas a cada país los sacaron el 7 de septiembre de 2021 de las páginas de UNICEF sobre el control del mercado de vacunas COVID-19 y de la plataforma Airfinity COVID-19. Por último, determinaron la proporción media de personas de 15 años o más elegibles para recibir una serie completa de vacunación utilizando la vacuna testada utilizando los datos de población de las Naciones Unidas.

Los investigadores encontraron que las seis vacunas que había aprobado la OMS en esa fecha se habían testado en 25 países, 11 eran países de altos ingresos, otros 11 de ingresos medios-altos y tres eran países de ingresos medios bajos. No se había hecho ningún ensayo en países de bajos ingresos. Todos los países menos uno de altos ingresos y otro de ingresos medio-altos habían registrado y adquirido dosis de las vacunas que se habían testado en su país, pero la tasa de cobertura poblacional (>15 años) era muy variable: los países de altos ingresos habían vacunado al 51,7% de la población (rango 39,4-76,7), los de ingresos medios bajos al 31% (rango 18,1 -37,6%), y los de ingresos medios-altos al 14,9 % (rango 7,2-48,6). Uno de los tres países de ingresos medios-bajos adquirió las vacunas a través de COVAX, mientras que seis de 11 países de ingresos medio-altos y uno de 11 países de altos ingresos lo hicieron.

Si se incluyen los ensayos clínicos que se estaban haciendo, esas vacunas se testaron en 37 países, incluyendo uno de bajos ingresos, y las vacunas se distribuyeron en 35 países – los dos países que no aprobaron ni recibieron dosis de las vacunas son países de ingresos medio-altos, y fueron los países de altos ingresos los que lograron vacunar a una mayor proporción de su población de >15 años (67,9%, comparado con el 14,6% en los países de ingresos medio-altos, 20,2% en los países de ingreso medio-bajos y 6,4% en el país de ingresos bajos).

En el momento de hacer el estudio, Pfizer-BioNtech había terminado ensayos en nueve países (Nota de Salud y fármacos: suponemos que se refiere a la recogida inicial de datos, pues la mayoría de los ensayos todavía están en fase de seguimiento). Moderna en dos, Janssen en 10, AstraZeneca/Serum Institute en 14, Sinopharm en seis, y Sinovac en cinco. Todas las vacunas se

registraron en todos los países donde se testó menos la de Janssen y la de Astra-Zeneca que no se registraron en dos países cada una. Todos los países que testaron las vacunas de Moderna, Sinopharm y Sinovac tuvieron acceso a vacunas. Uno de los países donde se testó la vacuna de Pfizer, cuatro de los que testaron la vacuna de Janssen y tres de los que testaron la de AstraZeneca no tuvieron acceso a las vacunas.

Los autores concluyen que, aunque en gran medida se han comercializado las vacunas COVID-19 en los países que contribuyeron a su desarrollo, los países de ingresos altos han recibido proporcionalmente más dosis, lo que les ha permitido vacunar más plenamente a sus poblaciones. La inclusión de residentes en países de medianos y bajos ingresos en los ensayos se debería corresponder con un acceso justo a los beneficios de la investigación.

Las limitaciones del estudio incluyen la incapacidad de determinar el número de participantes en el ensayo por país, el impacto de los errores de fabricación y las preocupaciones de seguridad en la administración de las dosis, algo que afecta especialmente a AstraZeneca y Janssen. Por otra parte, Salud y Fármacos considera que existe la posibilidad de que no todos los países que aparecen en ClinicalTrials.gov acabaran realizando ensayos clínicos, pues la inscripción de los pacientes fue competitiva, y podría ser que esa información no se hubiera actualizado adecuadamente en el registro de EE UU.

#### Fuente Original

1. Ramachandran R, Ross JS, Miller JE Access to COVID-19 vaccines in high-, middle-, and low-income countries hosting clinical trials JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2134233. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34233 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786299>

## El mundo virtual y la industria farmacéutica: lecciones aprendidas durante la pandemia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)

**Tags: I +D, estudios descentralizados, TMF Futures, Takeda, UCB, Novartis, monitoreo a domicilio, tecnología virtual, covid, telemedicina, dispositivos virtuales, control a distancia, consentimiento informado, CIE, Janssen, tecnología digital, reclutamiento en ensayos clínicos, inscripción de pacientes**

FierceBiotech ha publicado un informe sobre los ajustes que ha hecho la industria farmacéutica para implementar los ensayos clínicos durante la pandemia por covid-19 [1]. A continuación, resumimos los aspectos más relevantes de los diferentes capítulos incluidos en este informe.

El informe empieza diciendo que las empresas se percataron de que la pandemia iba a tener un impacto importante en la I+D cuando de repente se pararon todas las actividades. Se interrumpió la inscripción de pacientes, los participantes cancelaron las visitas a las clínicas y centros de investigación, y los investigadores tuvieron que dejar los estudios para ayudar a tratar a los afectados por el covid.

Ante esta situación muchas empresas se lanzaron a investigar vacunas y terapias para el covid-19, pero ninguna de ellas se resignó a abandonar los ensayos clínicos, sobre todo las que ya habían reclutado pacientes, porque sin los resultados de esos ensayos no podrían registrar y comercializar los productos en los que ya habían invertido muchos recursos. Se les estaba desmoronando el negocio.

Antes de que empezara la pandemia, algunas empresas habían empezado a utilizar o al menos a explorar la posibilidad de utilizar la telemedicina y los estudios descentralizados para ampliar la base geográfica donde reclutar pacientes. Con la pandemia, las empresas se vieron obligadas a implementar los ensayos clínicos utilizando al máximo la tecnología digital y tuvieron que hacerlo de inmediato. También tuvieron que suspender o cancelar ensayos clínicos, y otros tardaron mucho más de lo previsto en concluirse.

Una encuesta que hizo Medidata documentó que el 13% de los centros de investigación cancelaron algún estudio, y el 31% de los sitios experimentaron retrasos con alguno de los proyectos. El 27% de los centros envió los medicamentos a los hogares de los pacientes, el 14% hicieron visitas domiciliarias y el 40% realizaron las visitas con los pacientes de forma virtual.

Un informe de TMF Futures dice que, entre los centros que se dedican a estudiar las ciencias de la vida, el 65% dice que después de la pandemia seguirá haciendo estudios descentralizados. El 57% opinó que el costo y el tiempo necesario para concluir los ensayos clínicos aumentó a partir de la pandemia.

UCB y Takeda interrumpieron los ensayos clínicos porque no podían asegurar que, en el entorno de la pandemia, se pudieran implementar con el rigor necesario.

Las agencias reguladoras también tuvieron que ajustar sus procedimientos a la nueva realidad, pero a veces las empresas tomaron decisiones sin consultar con los reguladores.

Uno de los problemas importantes fue el consentimiento informado. Para facilitarlos, la FDA lanzó una aplicación para obtener el consentimiento de los participantes en ensayos relacionados con el covid (COVID MyStudies) de forma virtual. La FDA también emitió una guía la cual iba actualizando regularmente [2].

Algunos creen que los ensayos descentralizados pueden mejorar la eficiencia, la velocidad e incluso la calidad de la investigación, por lo que es probable que después de la pandemia se sigan utilizando estrategias virtuales y se encuentren nuevas formas de realizar los ensayos clínicos. Sin embargo, también se reconocen algunas limitaciones, entre ellas, las dificultades en estandarizar los procesos para que la información de todos los participantes se obtenga de forma uniforme. La FDA ha manifestado que permitirá que se sigan utilizando las flexibilidades que se adoptaron durante la pandemia.

Novartis, Janssen, UCB y otras empresas dijeron que es poco probable que las nuevas tecnologías para los ensayos reduzcan sus costos, pero otras ventajas pueden valer la pena.

Uno de los informes que se cita en el documento cuestiona si los estudios descentralizados pueden contribuir a mejorar la diversidad de los participantes [3]. Según esta nota, solo el 8% de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos que se utilizaron para respaldar los 53 medicamentos que aprobó la FDA en 2020 eran negros o afroamericanos. Solo el 6% eran asiáticos. El 11% eran hispanos y solo el 30% tenían 65 años o más. La telemedicina y los estudios descentralizados podrían ayudar a balancear este desequilibrio, pero la industria tiene mucho trabajo que hacer. Muchos grupos étnicos no quieren participar en investigación clínica porque se han documentado casos de explotación durante la implementación de ensayos clínicos en esas comunidades (por ejemplo, los ensayos de Tuskegee en la comunidad negra y el uso de las células madre de Henrietta Lacks).

En este momento se habla mucho de ampliar la diversidad de los participantes en la investigación clínica, incluyendo en los ensayos clínicos. Se pretende que la población que participa en los ensayos se parezca a los que posteriormente van a utilizar los medicamentos que se comercialicen. Una de las estrategias es lograr que las personas que trabajan en los centros de investigación se parezcan a las personas que se quiere reclutar. Novartis ha lanzado un ambicioso proyecto para financiar las universidades que se establecieron en el pasado para la población negra y preparar investigadores clínicos negros. Janssen requiere que cada equipo que diseñe un nuevo estudio incluya estrategias para ampliar la diversidad, y estos protocolos se revisan antes de que el ensayo pueda proceder.

Novartis tiene especial interés en seguir haciendo estudios descentralizados y uno de los informes explica sus estrategias [4]. Cuando se declaró la pandemia, Novartis tenía 500 ensayos clínicos en curso, con aproximadamente 100.000 pacientes distribuidos en 20.000 centros de investigación, ubicados en 60 países.

Novartis comenzó a planificar antes de que la Organización Mundial de la Salud declarase el COVID como pandemia. Creó un equipo "COVID SWAT" y otros grupos para que anticiparan los problemas que podría ocasionar el virus y desarrollaran un plan de respuesta. Cuando el verdadero peligro del virus se hizo evidente, Novartis puso en marcha su plan. La primera prioridad fue la seguridad de los empleados de la empresa, los investigadores clínicos y los participantes en los ensayos. Otro objetivo importante fue garantizar la integridad científica de los ensayos, y hacer los ajustes de forma rápida, de manera que no hubiera cuellos de botella ni retrasos innecesarios en su implementación.

La mayor parte de las interacciones entre el paciente y el investigador se hicieron de forma virtual, y para ello la empresa tuvo que proporcionar los equipos adecuados, tanto a los centros como a los participantes. Para aliviar la carga de los pacientes, Novartis comenzó a enviar medicamentos por correo y a ofrecer cuidados de enfermería a domicilio. Para facilitarlos, la empresa emitió guías para asegurar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y proteger la seguridad de los pacientes.

En el 2020, Novartis hizo 55.000 visitas remotas de seguimiento, envió por correo más de 3.000 paquetes de medicamentos, y ofreció atención de enfermería domiciliaria en 9 países.

Novartis tuvo que actualizar su tecnología para poder hacer los estudios descentralizados, por lo que los nuevos métodos de I + D, que lanzaron rápidamente, ahora serán permanentes. Eso significa que en el futuro seguirán haciendo visitas remotas de monitoreo, tendrán centros de investigación virtuales, enviarán los medicamentos directamente al hogar, utilizarán telemedicina y gestionarán la experiencia del paciente. Esto no impide que algunos pacientes sigan yendo a los centros para recibir algunos tratamientos, por ejemplo, las infusiones de quimioterapia.

Novartis también eliminó parte de la burocracia y dio más poder decisorio a las personas más cercanas a la investigación, en lugar de estratificar esas decisiones a través de comités directivos. Por ejemplo, los responsables de implementar el ensayo clínico en los países se acercaron a trabajar con las embajadas para garantizar que los envíos de medicamentos se realizaran a tiempo, aunque las fronteras estuvieran cerradas.

El covid también ha demostrado que no hay que esperar a que las agencias reguladoras emitan guías. Las empresas pueden tomar la iniciativa y hacer las cosas correctamente.

Durante el covid, la UCB abandonó el liderazgo [5] y tuvo que aprender a confiar en que los clínicos protegieran a los pacientes. Cuando surgió la pandemia, esta empresa belga detuvo todos sus estudios, que son principalmente de neurología e inmunología. Lo primero que hizo fue establecer un equipo multidisciplinar para determinar cómo responder a la pandemia. Ese grupo estuvo compuesto por investigadores, responsables de manufactura, de los laboratorios y comerciales, entre otros. Hasta que no tuvieron el plan, no iniciaron ningún ensayo nuevo.

La situación era diferente en cada país, por lo que UCB permitió que las personas que realizaban los ensayos sobre el terreno dictaran la política, en lugar de impulsar sus propias ideas en cada sitio. Establecieron planes de contingencia en cada región, en cada país, y en cada hospital.

Hubo investigadores que tuvieron que dedicarse a tratar a los afectados por el covid. Hubo que dotar a todo el personal que siguió implementando los ensayos con equipos de protección, y todos el tuvieron que someterse a pruebas de antígenos antes de entrar en los centros de investigación. Hubo que modificar los horarios de los pacientes que tuvieron que seguir yendo a los centros de investigación y asegurar que se respetaban los criterios de distancia social. La mayoría de las citas con los pacientes se hicieron de forma remota (Zoom, Face time). Al igual que Novartis, también entregaron los medicamentos por correo.

UCB cree que en futuras pandemias no tendrán que interrumpir los ensayos clínicos, y piensa seguir haciendo los ensayos de forma descentralizada.

Durante la pandemia, Medidata dejó de recibir información [6]. Medidata es un proveedor de software para los que hacen investigación en ciencias de la vida, especialmente para los que hacen ensayos clínicos. Esta empresa tuvo que adaptar sus bases

de datos para que se pudieran recopilar de forma virtual (incluyendo la elaboración de una plataforma de tecnología descentralizada que respalda la participación remota de los pacientes, la supervisión de la seguridad del paciente y de la calidad de los datos por parte de los patrocinadores, y la entrega de medicamentos a los hogares). Tuvo que desarrollar tecnología para que los participantes en los ensayos informaran síntomas y reacciones utilizando teléfonos móviles.

Esta empresa también recopiló las experiencias de sus clientes y la sistematizó para beneficio de todos los involucrados en los ensayos clínicos descentralizados [7]. Entre otras cosas documentaron que el reclutamiento de pacientes disminuyó en un 20%.

Según Medidata, no todas las empresas pudieron implementar los ensayos de forma descentralizada, y las que habían empezado a utilizar estos métodos se pudieron acoplar mejor a los cambios.

Medidata dice que enfrenta la competencia de muchas otras empresas de software y que los ensayos clínicos virtuales no son más baratos, al menos a corto plazo.

El equipo de oncología de la unidad Janssen de Johnson & Johnson tuvo que pensar rápido para apoyar a los miles de pacientes [8], y terminaron estableciendo una especie de menú flexible, a la carta, para los sitios de ensayos clínicos que se convertirá en una oferta permanente. Janssen empleó enfermeras domiciliarias, envió medicamentos por correo, utilizó programas de asistencia para viajes, telemedicina y ensayos descentralizados. En lugar de hacer que los pacientes fueran a los centros para las pruebas de laboratorio, enviaron personal de enfermería a recolectar muestras o hicieron arreglos para que los pacientes visitaran un laboratorio local para evitar las visitas al centro de investigación clínica habitual.

Los centros de investigación mantuvieron un "diálogo constante" con el personal de oncología de Janssen para revisar a cada paciente y planificar las próximas visitas. En algunos centros disminuyó la inscripción de pacientes nuevos. Algunos pacientes no acudieron a sus controles y hubo que documentar los datos faltantes. Esto se hizo en coordinación con la FDA, y luego Janssen incorporó la información modificada en los planes revisados de análisis estadísticos.

Janssen tampoco piensa volver a hacer las cosas como las había hecho antes de la pandemia.

Takeda está revisando lo sucedido durante un año caótico para la I + D. Su objetivo es descubrir qué funcionó y qué no funcionó, ya que tuvo que superar una interrupción sin precedentes de sus actividades [9]. Takeda detuvo rápidamente todas las investigaciones, tanto los ensayos en curso y los estudios en desarrollo, salvo unos pocos en enfermedades raras y cáncer. El reto más importante fue lograr que los medicamentos llegaran a los participantes.

Uno de los puntos que enfatizaron los ejecutivos de Takeda fue la colaboración entre las distintas empresas farmacéuticas. Todos sabían que "cuanto más rápido pudiéramos superar esto, mejor".

Takeda está considerando mejoras, tanto en la tecnología como en los procesos. Quieren diseñar protocolos de estudio que requieran la menor cantidad de pacientes para obtener resultados de mejor calidad. Eso significa usar más datos de la práctica clínica para informar la investigación. La tecnología también se puede utilizar para enviar medicamentos a los pacientes o crear formularios de consentimiento electrónicos.

Al contrario de todas las empresas, Takeda estima que los estudios descentralizados son más baratos que los habituales.

Lo que está claro es que en el futuro habrá muchos más estudios virtuales y descentralizados.

Nota de Salud y Fármacos: Está claro que a la industria le interesan los ensayos clínicos descentralizados, pero también se ha ido acumulando evidencia de que estos métodos no siempre permiten recopilar información precisa, y con frecuencia hay problemas con la tecnología. A parte de que todos los participantes tienen que familiarizarse con la tecnología, amenazando la representatividad de la muestra, se ha demostrado que la utilización de App impide documentar los eventos adversos que no ha anticipado la empresa, que hay problemas con la privacidad de los participantes y con la precisión de la información. Antes de poder recomendar los ensayos clínicos remotos hay que hacer una evaluación mucho más precisa de lo que se refleja en esta publicación.

## Referencias

1. Annalee Armstrong. Forced into a virtual world': How pharma R&D bounced back from a once-in-a-lifetime pandemic. FierceBiotech, 9 de Agosto de 2021 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-how-pharma-r-d-bounced-back-from-a-once-a-lifetime-pandemic>
2. FDA. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency - Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. Marzo 2020; Actualizado en agosto 30 de 2021. <https://www.fda.gov/media/136238/download>
3. Can the tech that kept pharma R&D going through the pandemic tackle trial diversity, too? FierceBiotech, 10 de agosto de 2021. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-after-surviving-covid-disruption-pharma-has-tools-to-tackle>
4. Novartis brings trials to the patient. Fiercebiotech, 9 de agosto de 2021 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-novartis-brings-trials-to-patient>
5. UCB gets out of the driver's seat. FierceBiotech, 9 de agosto de 2021 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-ucb-gets-out-driver-s-seat>
6. At Medidata, things got real quiet. FierceBiotech, 10 de agosto de 2021 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-at-medidata-things-got-real-quiet>
7. Medidata. COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. <https://www.medidata.com/en/insight/covid-19-and-clinical-trials-the-medidata-perspective>
8. J&J's Janssen offers a la carte flexibility. FierceBiotech, 10 de agosto de 2021. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-j-j-s-janssen-offers-a-la-carte-flexibility>
9. Takeda hunts for COVID's silver linings. FierceBiotech, 10 de agosto de 2021 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/forced-into-a-virtual-world-takeda-hunts-for-covid-s-silver-linings>

**Estrategias para acelerar los ensayos clínicos de las vacunas covid -19**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Economía, Patentes y Precios 2021; 24(4)*

**Tags: pandemia, desarrollo rápido de vacunas, colapsar fases, Pfizer, Moderna, ARNm, Solidarity, OMS, ensayos clínicos en emergencias sanitarias, salud global, covid**

A continuación, resumimos un artículo sobre las estrategias que acordaron las agencias reguladoras para acelerar los ensayos clínicos de las vacunas covid, y los proyectos de colaboración que se han establecido [1].

Normalmente, los ensayos clínicos constan de tres fases (aunque a veces se agrega una fase cero). La Fase I inscribe a un número reducido de participantes para estudiar la seguridad de la vacuna, la segunda fase involucra a un mayor número de participantes y busca establecer la dosis óptima para generar respuesta inmune y seguir identificando efectos secundarios, y los estudios de fase tres involucran a un número mucho más grande de participantes y pretende establecer la eficacia de la vacuna.

Con la premura de la pandemia, todos estos procesos de desarrollo se aceleraron, pero sin afectar la rigurosidad científica de los estudios, es decir comprimiendo los tiempos sin obviar etapas. Por ejemplo, Pfizer y BioNTech comenzaron paralelamente la Fase 1 y 2 de los ensayos de su vacuna COVID-19 a fines de abril de 2020 y tres meses después hicieron, también en paralelo, los ensayos de Fase 2 y 3. En algunos casos, los ensayos preclínicos (en animales) y los ensayos clínicos de Fase 1 también se realizaron en paralelo, por ejemplo, en el desarrollo de las vacunas de Moderna y Pfizer. Estas compresiones desataron un debate sobre dónde y cómo trazar la línea riesgo-beneficio, tema que también se discutió en la reunión de la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos que tuvo lugar en marzo de 2020, donde la mayoría de los participantes estuvieron de acuerdo en que los datos generados en los ensayos preclínicos deben estar disponibles antes de inscribir a un gran número de sujetos humanos en los ensayos clínicos de Fase 2 y 3. Los participantes también estuvieron de acuerdo en que el riesgo-beneficio depende de la candidata a vacuna y del perfil de seguridad de la plataforma de vacunas en la que se basa.

Las plataformas de ARNm para el desarrollo de vacunas covid han pasado a primer plano porque se pueden adaptar fácilmente para prevenir las infecciones por nuevas variantes covid o por otras enfermedades víricas. Basta con cambiar las instrucciones genéticas (el ARN) que forman parte de la vacuna. También se prevé que aumentarán los ensayos clínicos adaptativos, los diseños de estos ensayos permiten que se prueben diferentes productos contra el mismo grupo control, y que se puedan ir

incluyendo otros productos sin tener que someter el protocolo a la revisión previa de un comité. También se habla de estudios puente, que obvian el requisito de hacer ensayos clínicos aleatorizados a gran escala, pues se centran en los datos de inmunogenicidad (la capacidad de la vacuna para provocar una respuesta inmune), que se suele medir por la cantidad de anticuerpos neutralizantes que producen. Cuando la inmunogenicidad que genera la candidata a vacuna es de la misma magnitud que la respuesta inmune que provoca la vacuna original, se pueden extrapolar los resultados de eficacia. Sin embargo, se sigue debatiendo la fiabilidad de los anticuerpos neutralizantes como "correlato de protección", pues además de estos podría haber algún otro factor que influyera en la capacidad inmunogénica de las vacunas.

Desde el principio de la pandemia, la OMS ha hecho hincapié en la necesidad de promover la colaboración entre quienes desarrollan las vacunas, y alentó la participación en el Ensayo Solidarity, un gran ensayo aleatorizado y controlado que reclutó a nivel internacional, cuyos principales objetivos eran evitar la duplicación de esfuerzos y facilitar la evaluación simultánea de los beneficios y riesgos de diferentes vacunas en múltiples sitios. Pero el ensayo no logró atraer participantes, quizás porque los gobiernos pusieron presión sobre sus industrias para que fueran las primeras en sacar una vacuna.

Ahora se está entrando en otra etapa, en la que habrá que encontrar respuestas a preguntas complicadas. La Unión Europea lanzó en febrero 2021 una red de ensayos clínicos, Vaccelerate Covid 19, a la que se han unido 16 países de la Unión Europea y cinco países asociados. La red pretende facilitar la cooperación y el intercambio de datos, y hasta ahora se han inscrito 400 centros de investigación, y hay una lista de 29.500 personas dispuestas a participar en los ensayos que lidere la red.

Vaccelerate ya ha concluido un pequeño ensayo (633 personas) que analizó el impacto inmunogénico de administrar una dosis de la vacuna de Pfizer a los que habían recibido una dosis de Oxford-AstraZeneca. Este estudio documentó un aumento significativo de la producción de anticuerpos en estos participantes. El Oxford Vaccine Group está haciendo un ensayo parecido en el Reino Unido.

**Fuente Original**

1. Accelerating vaccine trials *Bull World Health Organ.* 2021;99(7):482-483. doi:10.2471/BLT.21.020721 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8243025/>

**DOSSIER: “Relatos sobre la pandemia”***Red Bioética UNESCO, noviembre de 2021*<https://redbioetica.com.ar/dossier-relatos-sobre-la-pandemia/>*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)***Tags: covid, emergencia de salud, bioética, Derechos Humanos, UNESCO, Hellmann, Prevent, ensayos clínicos no éticos**

La pandemia por COVID 19 impactó profundamente en América Latina y el Caribe, no solo debido a la propia infección, sino por llegar a servicios de salud ya severamente desfinanciados y empobrecidos desde al menos los últimos 30 años. Ello no solo obstaculizó el acceso a los servicios de salud de miles de personas enfermas sino la posibilidad de vacunación de muchos más como sucede aún hoy en algunos de los países de la región.

La pandemia desnudó la situación sanitaria, social y política de la región como no había sucedido nunca, pero también puso sobre la mesa los crudos intereses económicos y políticos que se antepusieron en diversos casos a la prioridad del derecho a la salud y el derecho a la vida, así como el pleno ejercicio de otros Derechos Humanos

Entre las muchas y variadas situaciones que impactaron la vida y la salud de miles de personas se tomó conocimiento de investigaciones biomédicas orientadas a probar nuevos medicamentos, tecnologías y/o vacunas cuyos procedimientos fueron cuestionados con base en los estándares científicos y las normas éticas internacionales. Se conoció también que los y las participantes de las investigaciones multinacionales con vacunas no tuvieron acceso gratuito y prioritario a las mismas una vez probadas y autorizadas, como beneficio postinvestigación, y debieron esperar su turno junto a todos los demás. También en numerosos países se utilizaron medicamentos para el tratamiento de la COVID 19 con una modalidad que lleva el nombre de “off label”, es decir que se emplearon en dosis o con objetivos no autorizados para esa indicación, o para lo que fueron prescriptos contando, en algunos casos, con escasas evidencias. Algunas investigaciones sobre estos procedimientos están mostrando que habrían producido resultados inciertos y ocasionalmente potenciales daños en la salud de las personas. Poco a poco se está tomando conocimiento de algunos de estos proyectos o intervenciones, los que, aunque en muchos casos persiguieron fines nobles, en otros parecen ser resultado de intereses de distinto tipo y aún diversas formas de negligencia.

Es así como al mismo tiempo que miles de profesionales de la salud arriesgaban sus vidas en el intento de restaurar la salud y evitar la muerte de sus pacientes, también hubo sectores, empresas y grupos de interés que persiguieron otros fines menos generosos.

Con ello, hoy ve la luz esta serie de publicaciones que conformarán un dossier y que lleva el nombre “REDBIOETICA: RELATOS SOBRE LA PANDEMIA” en donde se presentarán notas de opinión, entrevistas y artículos realizados por las y los miembros de la Redbioética UNESCO de distintos países contando con referencias y evidencias robustas, para que lo que publiquemos sea una fuente de información para todos y todas las ciudadanas/as latinoamericanas/as y una herramienta para que quienes trabajan en el campo de la salud y, desde ya, las

autoridades respectivas tomen conocimiento de hechos que debieron ser evitados y que no deberían repetirse.

La tarea de la bioética es la de asesorar sobre cómo tomar mejores decisiones éticamente complejas, para ello es necesario contar con conocimiento experto y en particular con información seria, basada en evidencias y fuentes sólidas. Los hechos éticamente cuestionables deben ser conocidos, publicados y en cada caso investigados por las instituciones respectivas y posteriormente dados a conocer de modo transparente a la ciudadanía.

De este modo la Redbioética invita a todos y todas a la lectura de cada texto de este DOSSIER y a sumar sus comentarios y opiniones sobre los artículos que vayan viendo la luz.

La Redbioética UNESCO seguirá en su tarea independiente de promover una investigación biomédica y una práctica de la salud regidas por su integridad, su transparencia y guiada por los más altos principios éticos en el marco del respeto por los DDHH, como lo ha hecho hasta ahora.

Susana M. Vidal  
Presidenta Redbioética UNESCO

**Primer relato del dossier: Entrevista al Profesor Volnei Garrafa de Brasil**

En esta ocasión presentamos la entrevista al **Profesor Volnei Garrafa** de la Universidad de Brasilia, donde expresa su opinión y realiza comentarios sobre acontecimiento que vieron la luz en Brasil durante la pandemia, en su mayoría relativos a la Investigación biomédica, al rol de la industria farmacéutica y el uso indebido de algunos medicamentos para el tratamiento de la COVID 19. Este será la primera de varias notas de opinión que iremos presentando en los próximos meses en este Dossier REDBIOETICA UNESCO: Relatos sobre la pandemia.

La entrevista original fue realizada por João Vitor Santos y publicada el 10 de Noviembre de 2021 en el sitio del Instituto Humanitas UNISINOS.

**Accesible en formato original en este link:**

[Vazio legal e práticas antidemocráticas tornam Brasil refém da indústria farmacêutica. Entrevista especial com Volnei Garrafa – Instituto Humanitas Unisinos – IHU](#)

**Segundo relato del dossier: Relatos de Perú por Gabriela Minaya**

Se trata de un artículo de opinión de la **Dra. Gabriela Minaya** quien hace un recorrido por la forma en la que fueron desarrolladas investigaciones biomédicas durante la pandemia en Perú, así como el marco normativo y práctico de la prescripción de medicamentos para su tratamiento.

Descargar en formato PDF <https://redbioetica.com.ar/wp-content/uploads/2021/12/INVESTIGACION-CLINICA-EN-PERU-DURANTE-LA-PANDEMIA.pdf>

### Tercer relato del dossier: Relatos de Panamá por Claude Verges

Presentamos en esta tercera entrega del dossier un artículo de opinión de la **Dra. Claude Verges** quien nos ofrece una detallada descripción de la modalidad que adoptaron las investigaciones biomédicas durante la pandemia en Panamá, así como el marco normativo y la modalidad práctica de la prescripción de medicamentos para su tratamiento. Se trata de una lectura necesaria para ir construyendo el mapa COVID19 de lo ocurrido en la región durante la pandemia.

Descargar en formato PDF <https://redbioetica.com.ar/wp-content/uploads/2021/12/TERCERA-ENTREGA-DOSSIER-DE-LA-REDBIOETICA-UNESCO-PANAMA.pdf>

### Cuarto relato del dossier: Relatos de El Salvador por Virginia Rodríguez

Presentamos en esta Cuarta entrega del Dossier Redbioetica UNESCO, un artículo de opinión de la **Dra. Virginia Rodríguez** quien nos ofrece un detallado y en parte doloroso relato sobre la forma en que se emplearon medicamentos durante la pandemia COVID19 por parte de los servicios de salud en El Salvador.

Este valiente relato nos permite ir comprendiendo algunos de los graves problemas éticos que generó la pandemia, en muchos casos con lineamientos por parte de la propia autoridad sanitaria.

Conocerlo y debatirlos nos permiten no repetir errores y tener una mejor y más sistemática inserción sobre decisiones que deben ser democratizadas.

Como las tres precedentes, se trata de una lectura necesaria para ir construyendo el mapa COVID19 de lo ocurrido en la región durante la pandemia.

Descargar en formato PDF <https://redbioetica.com.ar/wp-content/uploads/2021/12/CUARTA-ENTREGA-DOSSIER-DE-LA-REDBIOETICA-UNESCO-EL-SALVADOR.pdf>

### Quinto relato del dossier: Relatos de Brasil por Fernando Hellmann

Presentamos en esta quinta y última entrega de la primera parte del **Dossier Redbioetica UNESCO**, un artículo de opinión del **Dr. Fernando Hellmann** quien realiza una descripción detallada y robustamente fundada de una de las investigaciones más controversiales que han visto la luz durante la Pandemia en la región. El relato aporta datos extremadamente valiosos además de profundizar en la investigación que llevó a cabo la Comisión Parlamentaria de Investigación de la Pandemia del Senado brasileño. Ello mereció hace pocos meses un pronunciamiento de la Redbioetica UNESCO que tuvo gran impacto mediático.

En este texto, el Dr Hellmann nos informa en detalle sobre hechos extremadamente graves y realiza un análisis pormenorizado de los criterios éticos que deben ser tenidos en cuenta en investigaciones biomédicas, cuyas violaciones no pueden justificarse bajo el supuesto del excepcionalismo ético y metodológico, ni siquiera en tiempos de pandemia.

La relevancia y profundidad de este texto lo hacen de lectura indispensable para seguir navegando el mapa de la pandemia en nuestra región.

Descargar en formato PDF <https://redbioetica.com.ar/wp-content/uploads/2021/12/QUINTA-ENTREGA-DOSSIER-DE-LA-REDBIOETICA-UNESCO-RELATOS-SOBRE-BRASIL.pdf>

### Transparencia de los ensayos de la vacuna covid-19: decisiones sin datos

*(Transparency of covid-19 vaccine trials: decisions without data)*

Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, et al

*BMJ Evidence-Based Medicine*, 9 de agosto de 2021. Doi: 10.1136/bmjebm-2021-111735

<https://ebm.bmj.com/content/early/2021/08/08/bmjebm-2021-111735> (acceso libre)

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25 (1)

**Tags:** pandemia, medicina basada en la evidencia, acceso a resultados de ensayos clínicos, vacunas covid, uso racional de vacunas, uso apropiado de vacunas, formularios de informe de casos (CRFs), informes de estudios clínicos (CSR), ensayos clínicos, transparencia en los ensayos clínicos, Moderna, Pfizer, Sinopharm, EMA, FDA, Health Canada, Vivli, ClinicalStudyDataRequest.com, YODA

#### Resumen

- La transparencia de los datos es una norma bien establecida en la investigación biomédica, y es especialmente importante para las intervenciones de salud pública que se utilizan con mayor frecuencia, como las vacunas covid-19.
- Los contribuyentes ayudaron a financiar los ensayos de las vacunas covid-19 y deberían tener derecho a acceder a los resultados.
- La disponibilidad de los documentos y datos de los ensayos de la vacuna covid-19 es inadecuada; los datos de los participantes individuales no estarán disponibles hasta dentro de varios meses, quizás años, para la mayoría de las vacunas.
- El uso generalizado de las intervenciones sin que haya una transparencia total en los datos suscita preocupación sobre el uso racional de las vacunas covid-19.
- La transparencia de los ensayos debe comenzar pronto y debe ser continua. Los protocolos de los ensayos se deben publicar en cuanto estén listos, antes de que se comuniquen los resultados, y antes de que los médicos y el público tengan que tomar decisiones sobre el uso del producto se deben publicar todos los documentos y datos de los ensayos.

La transparencia de los ensayos clínicos siempre es importante, pero es especialmente crítica durante la pandemia de covid-19 (o

cualquier emergencia de salud pública), porque los funcionarios de salud del gobierno tienen que tomar decisiones regulatorias rápidamente, los productos de vacunas están utilizando plataformas de vacunas novedosas, las vacunas se tienen que administrar a grandes poblaciones y, en gran medida, la investigación y el desarrollo de las vacunas se ha financiado con los fondos de los contribuyentes. La evaluación crítica de los ensayos clínicos es vital para fundamentar la toma de decisiones a nivel personal, profesional y gubernamental, pero no puede realizarse de forma creíble sólo a partir de las publicaciones de las revistas [8, 9]. El acceso a los datos de los ensayos clínicos y

a los documentos relacionados con los mismos (véase el recuadro 1) permite hacer una evaluación independiente e informada de los ensayos. Al conocer los detalles de cómo se diseñaron los estudios y cómo se recogieron los datos, se puede entender si los criterios de valoración se operacionalizaron y midieron de forma fiable. Del mismo modo, la publicación de todos los datos de los ensayos clínicos permite verificar los resultados de forma independiente, evaluar la heterogeneidad de los efectos del tratamiento para subgrupos específicos, y facilita la elaboración de nuevas preguntas de investigación [10].

### Cuadro 1. Tipos de documentos en los ensayos

#### **Formularios de informe de casos** (en inglés CRFs)

Formularios originales en papel o electrónicos en los que se registran los datos individuales de cada participante (demográficos, medidas de eficacia, acontecimientos adversos, etc.) en el ensayo clínico. Estos documentos constan de campos estructurados que facilitan el análisis y la notificación de la información. El acceso a los formularios de informe de casos (CRF) en blanco permite hacer una evaluación independiente de cómo se recogieron los datos y se operacionalizaron los criterios de valoración.

#### **Informes de estudios clínicos** (en inglés CSRs)

Un informe estructurado y sin abreviar de un estudio clínico que se escribe para los reguladores [30]. Un informe de estudio clínico completo (CSRs), incluyendo los apéndices del estudio, contiene toda la documentación sobre el diseño del ensayo, sus resultados (incluyendo los eventos adversos), el protocolo del ensayo, los planes de análisis estadísticos y los CRFs en blanco. Los informes de estudios clínicos abarcan una media de miles de páginas, lo que los convierte en una rica fuente de información. La Agencia Europea de Medicamentos y Health Canada son las dos únicas agencias reguladoras que en este momento publican los CSRs.

#### **Certificado de análisis**

Proporciona una descripción del análisis químico y el aspecto físico de las intervenciones que se hayan utilizado en el ensayo (tanto las experimentales como las de comparación).

#### **Protocolo**

Documento redactado antes de la fecha de inicio del estudio, en el que se detalla su plan de implementación, de análisis y de comunicación. Cualquier cambio o desviación del protocolo que se cometa durante la implementación del ensayo debe ser rastreado y descrito, incluyendo una justificación del cambio, en forma de enmienda formal del protocolo.

#### **Plan de análisis estadístico** (PAE)

Una descripción escrita sobre cómo se analizarán los datos del ensayo, incluyendo los métodos y definiciones estadísticas se utilizarán.

#### **Consentimiento informado** (CI)

Documento que se debe entregar a los sujetos del estudio y que contiene información relacionada con la descripción del estudio, el propósito, la(s) intervención(es) del estudio, cualquier procedimiento, los eventos adversos, los riesgos y beneficios, la compensación y los derechos de los participantes inscritos en el estudio.

#### **Eventos adversos graves** (EAG)

Párrafos de texto no estructurados que proporcionan los detalles y el contexto de los eventos adversos graves que han afectado a los participantes en el estudio. Estas narraciones suelen estar también en el CSR.

#### **Datos electrónicos individuales de los participantes** (DIP)

Conjunto de datos electrónicos completos e informatizados de cada participante en el ensayo. Los DIPs permiten la replicación completa de los resultados del estudio utilizando un software estadístico. Los CSRs completos también contienen datos a nivel de participante, en su mayoría en apéndices, pero éstos están en forma de texto (no en una base de datos) y aparecen como listas en líneas individuales.

#### **Dossier o Expediente del Medicamento en Investigación** (EMI)

Documento que describe la calidad del placebo y del producto en investigación, cómo se fabricaron los productos y los resultados de los estudios no clínicos y clínicos. Se requiere un EMI para todos los ensayos clínicos que se realizan en la Unión Europea.

#### **Manual del investigador** (IB)

Un documento que contiene un resumen de los datos clínicos y no clínicos de un producto en investigación, incluyendo su farmacología, farmacocinética, toxicología y perfil de eventos adversos, entre otros elementos.

Se evaluó la disponibilidad pública de una serie de documentos importantes antes de iniciar el estudio (por ejemplo, protocolo del ensayo, plan de análisis estadístico, formulario de consentimiento informado en blanco, formulario de informe de casos en blanco, carta de la junta de supervisión de datos y carta del comité de adjudicación de eventos) y la disponibilidad de los documentos posteriores al estudio (p. ej., comunicados de prensa con los resultados del ensayo, publicación en revistas, informe del estudio clínico y disponibilidad de datos de los participantes individuales) para las ocho vacunas covid-19 que se están utilizando, o que se está considerando utilizar a nivel mundial (Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson, Novavax, Gamaleya Institute, Sinopharm y Sinovac) en el momento de redactar este artículo (27 de junio de 2021). Contamos el número total de páginas disponibles, para tener una aproximación cruda del nivel de detalle, ya que algunos documentos, como los informes de estudios clínicos, pueden tener una longitud muy variable dependiendo de la disponibilidad de los apéndices.

El panorama general es que el nivel de transparencia varía mucho. Aunque varios ensayos han publicado protocolos y planes de análisis estadísticos al publicar los resultados de los ensayos, y algunos se hicieron públicos mientras los ensayos estaban en marcha, muchos documentos clave de los ensayos siguen siendo inaccesibles. Por ejemplo, un informe de la OMS descubrió que de 86 ensayos clínicos para 20 vacunas covid-19, solo el 12% de los protocolos se pusieron a disposición del público [12]. En nuestro análisis, los protocolos de los ensayos y los formularios de consentimiento informado no estaban disponibles para los ensayos que involucraban a poblaciones especiales como niños (NCT04816643) y mujeres embarazadas (NCT04754594). Y, a pesar de la implementación de la vacuna, los datos electrónicos de los participantes individuales no están disponibles para la mayoría de los ensayos [12]. Algunos patrocinadores, como Moderna, han enviado mensajes contradictorios sobre si tienen la intención de compartir los datos, mientras que otros, como Pfizer y Sinopharm, indican que no comenzarán a aceptar solicitudes de datos hasta dentro de muchos meses o años. En otros casos, quienes implementaron los ensayos han indicado plazos muy estrechos para compartir los datos, por ejemplo, "empezando tres meses y terminando un año después de la publicación" (ChiCTR2000032459) [13].

En este momento, la mayor parte de los datos disponibles proceden de la EMA, el Ministerio de Sanidad de Canadá y la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos, que han publicado miles de páginas de las presentaciones que han hecho las empresas que tienen vacunas covid-19, superando con creces lo que está disponible en otros lugares. La FDA no suele poner a disposición del público los documentos que recibe de la industria. Sin embargo, hay que señalar que el compromiso de la EMA y de Health Canada con la transparencia no equivale necesariamente a divulgar los documentos críticos de los estudios. A juzgar por la disponibilidad de los documentos, los mismos reguladores parecen estar recibiendo datos menos completos y detallados de lo normal, por la reducción de los plazos desde el inicio del estudio hasta la toma de decisiones regulatorias. Por ejemplo, en julio de 2020, Canadá concedió la aprobación para el uso en emergencia de remdesivir, un fármaco utilizado para el tratamiento de covid 19, sin recibir una copia del informe del

estudio clínico [14]. Lo mismo ha sucedido con la vacuna de Moderna, para la que Health Canada y la EMA han publicado diversos documentos del ensayo, pero no el informe del estudio clínico [15]. En el caso de las vacunas desarrolladas por el sector público de Cuba, Rusia, India y China, el acceso a los datos antes de la aprobación reglamentaria es aún más dudoso [16].

### **Mecanismos para estimular la transparencia**

En el contexto de una emergencia pública mundial hay que sopesar las ventajas e inconvenientes, pero hay varias medidas que los organismos gubernamentales, los reguladores, las empresas farmacéuticas y los organismos profesionales pueden adoptar inmediatamente para lograr una mayor transparencia de los ensayos de las vacunas covid-19. Para empezar, los organismos gubernamentales y los reguladores pueden crear una infraestructura para apoyar la presentación y almacenaje de protocolos, formularios de consentimiento informado, cartas de los comités y otros documentos previos al estudio. Esto podría hacerse utilizando recursos existentes como ClinicalTrials.gov. Además, los documentos reglamentarios, los memorandos y las revisiones científicas utilizadas para tomar decisiones sobre la aprobación de la vacuna también se pueden compartir en la entrada del registro del ensayo (o enlazarse desde ella). Ya existen plataformas para compartir los datos individuales de los participantes y se pueden aprovechar (por ejemplo, Vivli, ClinicalStudyDataRequest.com y YODA), lo que reduciría el coste de la publicación de los datos del ensayo.

Los patrocinadores de medicamentos y las empresas también pueden crear una sección específica en su sitio web para divulgar la documentación previa al estudio (como ya han hecho algunos). Esto no debería suponer una carga excesiva, ya que dichos documentos ya están redactados, se comparten con los entes reguladores, y no contienen información que identifique al paciente. Lo único que hay que hacer es publicar una copia. Además, los patrocinadores pueden hacer declaraciones claras y actualizadas sobre su calendario para facilitar el acceso a los datos electrónicos individuales de cada participante.

Los organismos profesionales y las organizaciones académicas también pueden desempeñar un papel importante en el fomento de la transparencia. Declaraciones públicas que transmitan la inaceptabilidad de las promesas de empezar a compartir datos dentro de meses y años, a pesar de la implantación de la vacuna, serían de gran ayuda. Y lo que es más importante, los profesionales podrían comprometerse a no respaldar nuevos productos terapéuticos hasta que se facilite el acceso a todos los datos. Esto enviaría un fuerte mensaje, el de que la transparencia no es algo "simplemente deseable", sino un componente fundamental de cualquier intervención que pretenda estar basada en la ciencia [29]. Estos mecanismos y presiones pueden servir como puntos de partida iniciales para crear una mayor transparencia. Las soluciones a largo plazo para avanzar en la transparencia de los datos pueden requerir más cambios en la política y en la legislación.

### **Conclusión**

Aunque en las últimas décadas se ha avanzado en la transparencia de los ensayos clínicos, y hay algunos éxitos con las vacunas covid-19, todavía hay mucho margen de mejora. La falta de transparencia en los ensayos de la vacuna covid-19 y su regulación no pueden ser descartados como problemas

desafortunados y obstinados, que representan la cultura biomédica vigente. En una época de creciente escrutinio público, la transparencia en la toma de decisiones reglamentarias que resultan en la aprobación de tratamientos farmacológicos y vacunas contra la covid-19 es importante para garantizar la confianza de los pacientes y de las partes interesadas. Conceder urgentemente a los pacientes, investigadores y otras partes interesadas el acceso a los datos completos de los ensayos de estas intervenciones globales de salud pública es un imperativo científico, moral y ético.

### **España prolongará la monitorización en remoto de ensayos clínicos más allá de la pandemia**

*El Médico Interactivo*, 25 de noviembre de 2021

<https://elmedicointeractivo.com/espana-prolongara-monitorizacion-remota-de-ensayos-clinicos/>

La pandemia de la COVID obligó a cambiar y actualizar muchos protocolos sanitarios, entre ellos la monitorización de los ensayos clínicos con medicamentos. En esas circunstancias, se autorizó poder realizar una monitorización remota de los mismos. Pese a ser una circunstancia temporal obligada por las circunstancias, Jesús Rubí ha señalado que este nuevo modelo para el desarrollo de los ensayos clínicos de forma remota se mantendrá más allá de la pandemia.

Rubí, vocal de coordinación de la Unidad de Apoyo y Relaciones Institucionales de la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD), ha anunciado esta prolongación legislativa en el marco de la IX jornada de la Asociación Española de Compañías de Investigación Clínica (AECIC).

La justificación de esta decisión se basa en la necesidad de avanzar en la digitalización de los procesos “dado la inmersión digital de la sociedad”. Además, este sistema “genera facilidades en el uso y disminución de costes”. En palabras de Rubí, “prolongar esta medida es compatible con el reglamento comunitario de ensayos clínicos manteniendo las garantías de la protección de datos”. En el caso de que hubiera alguna objeción sería por la parte sanitaria.

A juicio del especialista, “este modelo ha generado una experiencia práctica muy interesante no solo para los ensayos clínicos, sino también para la perspectiva del tratamiento de los datos”.

#### **Iniciativa de la industria**

La monitorización remota fue una iniciativa planteada por Farmaindustria para garantizar la posibilidad de poder poner en marcha de forma remota ensayos clínicos con medicamentos. La autorización de dicha propuesta fue validada tanto por la AEPD como por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

**Nota de Salud y Fármacos:** El artículo también critica el papel de las agencias reguladoras en establecer los indicadores de impacto y el periodo de seguimiento.

**Puede leer el documento completo en inglés, incluyendo la bibliografía en el enlace que aparece en el encabezado (en inglés)**

En aquel momento, esta monitorización remota fue aprobada únicamente para las circunstancias de la pandemia. Hoy el representante de la AEPD ha adelantado su mantenimiento.

Para la puesta en marcha de este cambio normativo, se realizó a través de una adenda añadida al contrato inicial firmado entre el promotor del ensayo con el centro sanitario donde se realizaba la investigación. En ella se incluyeron dos anexos: el compromiso de confidencialidad del monitor y un protocolo de seguridad para la conexión remota del mismo.

#### **Modificaciones y obligaciones**

Como consecuencia de esa modificación en las funciones del monitor para que pueda realizar su labor de forma remota, “desde el punto de vista de protección de datos no hace falta ni información ni consentimiento por parte del sujeto del ensayo”. Según Rubí, la nueva situación propicia que no sea necesario cumplir con esas garantías. Por lo tanto, el promotor debe garantizar que el monitor va a realizar sus funciones conforme a los procedimientos normalizados de trabajo. Y, como consecuencia, asume la “plena responsabilidad” de las consecuencias en caso de incumplirse.

Por el contrario, “la adenda no ha variado, en ningún momento, la necesidad de cumplir con todos los requisitos exigidos por la normativa de ensayos clínicos para la realización del mismo, que siguen estando vigentes”, ha destacado Rubí.

Para garantizar la seguridad de los datos en la monitorización remota, en el compromiso de confidencialidad también se añadieron ciertas obligaciones. Entre ellas, garantizar que no se produce el acceso a terceros no autorizados a la información utilizada. Usar únicamente el dispositivo facilitado por el promotor, y cumplir con las garantías en relación a las redes y canales autorizados son otras normas.

## Los entresijos del ensayo de Pfizer, que ha batido el récord mundial

(Behind the scenes of Pfizer's 'world-beating' trial)

Harry de Quetteville

The Telegraph, 10 de diciembre de 2021

<https://www.telegraph.co.uk/news/2021/12/10/behind-scenes-pfizers-world-beating-vaccine-trials/>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: ensayos clínicos no éticos, fraude, pacientes inventados, consentimiento informado, Brook Jackson, Ventavia, vacunas covid, acelerar los ensayos clínicos, carrera por las vacunas covid**

Las prisas por ganar la carrera de las vacunas podrían haber provocado el uso de atajos.

Fue el 16 de septiembre del año pasado cuando Brook Jackson perdió definitivamente su confianza en un importante ensayo clínico con una vacuna covid 19 que se ha convertido en uno de los productos farmacéuticos más importantes y valiosos del mundo: la vacuna covid de Pfizer.

"Fue realmente el día en que decidí: 'Vale, ya he visto suficiente'", dice sobre el ensayo que estaba ayudando a dirigir. "Así que el día 17... recomendé que se dejara inmediatamente de inscribir a pacientes en el estudio".

Fue una decisión importante. En aquel momento, las empresas farmacéuticas estaban inmersas en una carrera por desarrollar un producto para proteger a la humanidad de un virus totalmente nuevo. Las probabilidades de lograrlo parecían estar en su contra: las vacunas anteriores habían tardado años en comercializarse. Pero esta vez, al haber una necesidad mundial sin precedentes, los plazos se iban acortando. Para los gigantes farmacéuticos, salir triunfantes era una cuestión de prestigio. Para uno de ellos, AstraZeneca, también era una cuestión de principios, ya que se había comprometido a vender su vacuna a precio de coste. Sin embargo, para otros, ganar la carrera podría representar grandes beneficios. Más de un año después, las previsiones de Pfizer eran de que en 2021 los ingresos por su vacuna alcanzarán la asombrosa cifra de US\$36.000 millones. El valor de la victoria ha quedado muy claro.

Jackson, que aparece en el documental *Vaccine Wars: The Truth About Pfizer* (ver

<https://www.channel4.com/programmes/vaccine-wars-truth-about-pfizer-dispatches>) era nueva en este ensayo, pero no en el campo de los ensayos clínicos. Después de dos décadas en el negocio, decidió el año pasado solicitar un puesto de trabajo como gerente regional en Ventavia, una empresa que había sido contratada por Pfizer para realizar los ensayos críticos de la última fase de su candidato a vacuna y que, a diferencia del método de "vector viral" que utilizaba su rival AstraZeneca, utilizaba una nueva tecnología de ARNm.

En Texas, Ventavia gestionaba para Pfizer tres centros de investigación, reclutando a más de 1.000 pacientes. Casi inmediatamente después de llegar a la empresa, Jackson empezó a notar irregularidades. Ella trabajaba con dos de los centros donde se realizaba el ensayo y dice que estaban "extremadamente ocupados", y según ella, "muy faltos de personal". Jackson informó a The Telegraph que a Ventavia se le pagaba "por cada paciente inscrito", pero a menudo "no había médicos in situ... ni personal con formación médica; ni siquiera una enfermera titulada" para inscribir a los candidatos y asegurarse de que eran

aptos para el ensayo. Dijo que, en tales circunstancias, era "imposible mantener la seguridad y la integridad de los datos". Según ella, faltaban firmas en los formularios de consentimiento, que posteriormente aparecieron, pero eran "completamente diferentes" a las firmas de los mismos pacientes en otros documentos. "Eso me alertó inmediatamente de la posibilidad de falsificación. En la propia correspondencia electrónica de Ventavia se dice que los datos del ensayo clínico no se están manejando adecuadamente".

Uno de los mayores problemas, alega Jackson, fue el "desenmascaramiento" del ensayo, fundamental para evitar el sesgo que supone que el personal y los pacientes sepan a quién se administró la vacuna y a quién el placebo. Sin embargo, los documentos que identificaban quién estaba en cada grupo se imprimieron y se colocaron "en la historia clínica de todos los participantes".

También relata otros muchos problemas. Por ejemplo, "la temperatura de la vacuna no se controlaba adecuadamente", un problema que, según ella, debería haber ocasionado la interrupción del ensayo.

Alega que se puso en peligro a los mismos participantes, ya que se registraron "múltiples acontecimientos adversos graves que nunca fueron objeto de seguimiento".

"Podríamos tener que haber enviado a este participante a urgencias. Pero cuando no se da seguimiento, y ni siquiera se llama por teléfono al paciente para saber cómo se encuentra... eso es para mí un problema de seguridad del paciente". ¿Afecta esto a la integridad de los datos? Sí, claro. Y lo más importante [en un ensayo] es la integridad de los datos, ¿no? ¿Cambia o podría cambiar [nuestra comprensión de la vacuna]? La respuesta es sí".

Pfizer refuta enérgicamente esta afirmación, diciendo que, el año pasado, tras recibir un aviso sobre el centro de investigación de Texas "llevamos a cabo una investigación exhaustiva [y] se tomaron medidas para corregir y remediar lo que era necesario". Añade que lo más importante es que la investigación "no identificó ningún problema o preocupación que invalidara los datos o pusiera en peligro la integridad del estudio".

En otras palabras, la vacuna seguía siendo segura y eficaz. La empresa también dice que ella misma alertó al regulador estadounidense, la FDA.

No obstante, dice Jackson, las irregularidades se iban repitiendo y generaban un nivel de caos que en sus décadas de carrera jamás había experimentado: "Nunca en toda mi experiencia en ensayos clínicos había visto una práctica tan atroz".

Todo ello la llevó a intervenir el 16 de septiembre. A la mañana siguiente, recomendó que se interrumpiera el ensayo y, para su sorpresa, Ventavia aceptó. El 25 por la mañana, todavía

preocupada, la propia Jackson se puso en contacto con la FDA. Esa tarde fue despedida: "Me dijeron que no encajaba".

Se reinició la inscripción de pacientes, según ella, "de inmediato".

Cuatro días después, llamó un investigador de la FDA. "Sentí que se iban a solucionar estos problemas. Podrían cerrar Ventavia, lo que me pareció apropiado, teniendo en cuenta lo que había visto".

Pero el sitio permaneció abierto. Por su parte, Ventavia afirma que las acusaciones de Jackson "se investigaron y se determinó que no tenían fundamento" y que la empresa se toma "muy en serio la adhesión al protocolo, la integridad de los datos y la seguridad de los participantes, y defendemos la calidad de nuestro trabajo de apoyo al desarrollo de vacunas que salvan vidas".

Sin embargo, Jackson no discute si las vacunas, incluidas las de Pfizer, han salvado vidas. Ella y sus hijos están totalmente vacunados. Simplemente sugiere que la prisa por ganar la carrera de las vacunas hizo que se tomaran atajos. "Estoy segura de que la velocidad con la que Ventavia estaba inscribiendo a estos participantes en los ensayos clínicos fue la razón de todos los problemas". Y, en su opinión, quién exigía premura "Era Pfizer... en su interés por conseguir el título de haber producido la primera vacuna covid-19 con éxito. Ejercieron una inmensa presión sobre Ventavia para que inscribiera a tantos pacientes como pudiera."

El tono de los correos electrónicos, la documentación y las reuniones en las que participó, dice, era "apresurado, es decir,

tenían prisa". Hubo un momento en el que Pfizer permitió que Ventavia continuara, a pesar de que Pfizer sabía que faltaban datos del ensayo clínico, como muestras de sangre que no se recogían o no se preparaban o enviaban correctamente".

A nivel global, Ventavia solo gestionó tres de los más de 150 centros de investigación que participaron en los ensayos de la vacuna de Pfizer, que en total reclutaron a más de 40.000 pacientes.

En efecto, Pfizer ganó la carrera de las vacunas, al anunciar el 9 de noviembre del 2020 que su vacuna tenía una eficacia del 90% para prevenir la infección, muy por encima de las expectativas. Desde entonces, se considera el estándar de oro. Ayer mismo, un estudio realizado por sus creadores sugirió que tres dosis de Pfizer ofrecían una "protección significativa" contra la nueva variante del virus, ómicron. Sin embargo, los estándares de oro tienen precios de oro.

La dosis de AstraZeneca cuesta £3 en el Reino Unido, una séptima parte que la de Pfizer, que supuestamente cuesta £22 por dosis.

Aun así, el gobierno británico ha recurrido a Pfizer para comprar las dosis de refuerzo. Mientras tanto, AstraZeneca - seis meses después de haber cometido un error en la presentación de datos en los documentos que presento a la agencia reguladora de EE.UU. - sigue esperando la aprobación de la FDA

Nota de Salud y Fármacos: El BMJ publicó un artículo sobre este tema: Thacker P D. Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial BMJ 2021; 375 n2635 doi:10.1136/bmj.n2635

### Respuesta rápida: Carta abierta de The BMJ a Mark Zuckerberg

(Rapid Response: Open letter from The BMJ to Mark Zuckerberg)

Goldee F, Abbasi K

BMJ, noviembre 2021

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635/rr-80>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: Ventavia, censura, distorsión de la ciencia, Facebook, medios de comunicación social, Meta**

Estimado Mark Zuckerberg,

Somos Fiona Godlee y Kamran Abbasi, editores de The BMJ, una de las revistas médicas generales más antiguas e influyentes del mundo. Le escribimos para plantear nuestra profunda preocupación por la "comprobación de hechos (fact checking)" que en nombre de Facebook/Meta están realizando terceros proveedores.

En septiembre, un antiguo empleado de Ventavia, una empresa de investigación por contrato que ayudó a realizar el principal ensayo de la vacuna covid-19 de Pfizer, comenzó a proporcionar a The BMJ docenas de documentos internos de la empresa, fotos, grabaciones de audio y correos electrónicos. Estos materiales revelaron una serie de malas prácticas de investigación durante la implementación de los ensayos clínicos que gestionaba Ventavia y que podrían afectar la integridad de los datos y la seguridad de

los pacientes. También descubrimos que la FDA, a pesar de haber recibido una queja directa sobre estos problemas hace más de un año, no inspeccionó los centros del ensayo que gestionaba Ventavia.

El BMJ encargó a un periodista de investigación que escribiera un artículo sobre lo sucedido para nuestra revista. El artículo se publicó el 2 de noviembre, tras superar una revisión legal, una revisión externa por pares y bajo el exigente nivel habitual de supervisión y de revisión editorial The BMJ [1].

Pero a partir del 10 de noviembre, los lectores nos empezaron a decir que tenían problemas para compartir nuestro artículo. Algunos informaron que no lo podían compartir. Muchos otros revelaron que sus publicaciones estaban marcadas con una advertencia que decía "Falta de contexto.... Los verificadores de hechos independientes dicen que esta información podría confundir a la gente". Quienes intentaron publicar el artículo recibieron una alerta de Facebook diciendo que las publicaciones de las personas que comparten repetidamente "información falsa"

podrían aparecer más abajo en la sección de noticias de Facebook. Los administradores de los grupos en los que se compartió el artículo recibieron mensajes de Facebook informándolos de que esas publicaciones eran "parcialmente falsas".

Se dirigió a los lectores a una "página de comprobación de hechos (fact check)" realizada por un contratista de Facebook llamado Lead Stories [2].

Consideramos que la "comprobación de hechos" realizada por Lead Stories es inexacta, incompetente e irresponsable.

-- No proporciona datos creíbles sobre las equivocaciones que según ellos se publicaron en el artículo del BMJ.

-- Tiene un título sin sentido: "Fact Check: El British Medical Journal NO reveló informes descalificadores e ignoró los informes sobre los fallos en los ensayos de la vacuna COVID-19 de Pfizer"

-- El primer párrafo califica inexactamente al BMJ como "blog de noticias"

-- Contiene una captura de pantalla de nuestro artículo con un sello que dice "Fallos Revisados (Flaws Reviewed)", a pesar de que el artículo de Lead Stories no identifica errores o falsedades en el artículo del BMJ

-- Publicó la historia en su sitio web con una URL que contiene la frase "hoax-alert".

Nos hemos puesto en contacto con Lead Stories, pero no quieren cambiar nada sobre el artículo y tampoco han dado marcha atrás a las acciones que han llevado a Facebook a marcar nuestro artículo.

También nos hemos puesto en contacto directamente con Facebook, solicitando la retirada inmediata de la etiqueta "fact checking" y de cualquier enlace al artículo de Lead Stories, permitiendo así que nuestros lectores compartan libremente el artículo en su plataforma.

También le queremos plantear una preocupación más amplia. Somos conscientes de que The BMJ no es el único proveedor de información de alta calidad que se ha visto afectado por la incompetencia del régimen de comprobación de hechos de Meta. Por poner otro ejemplo, destacamos el trato dado por Instagram (también propiedad de Meta) a Cochrane, el proveedor internacional de revisiones sistemáticas de la evidencia médica, que son de gran calidad [3]. En lugar de invertir una parte de los sustanciales beneficios de Meta para ayudar a garantizar la exactitud de la información médica que se comparte a través de los medios sociales, aparentemente ha delegado la responsabilidad para realizar esta importante tarea en personas incompetentes. La comprobación de los hechos ha sido un elemento básico del buen periodismo durante décadas. Lo que ha ocurrido en este caso debería preocupar a todos los que valoran y confían en fuentes como el BMJ.

Esperamos que actúen con rapidez: específicamente para corregir el error relacionado con el artículo de The BMJ y para revisar los procesos que condujeron al error; y en general para reconsiderar su inversión y acercamiento a la comprobación de hechos en general.

Con nuestros mejores deseos,

Fiona Godlee, editor jefe  
Kamran Abbasi, editor jefe entrante  
The BMJ

Conflictos de interés: Como editores en jefe actuales y entrantes, somos responsables de todo lo que contiene The BMJ.

## Referencias

1. Thacker PD. Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. *BMJ*. 2021 Nov 2;375:n2635. doi: 10.1136/bmj.n2635. PMID: 34728500. <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>
2. Miller D. Fact Check: The British Medical Journal Did NOT Reveal Disqualifying And Ignored Reports Of Flaws In Pfizer COVID-19 Vaccine Trials. Nov 10, 2021. <https://leadstories.com/hoax-alert/2021/11/fact-check-british-medical-jo...>
3. <https://twitter.com/cochranecollab/status/1458439812357185536>

## Entrevista

### Criterios de valoración en los ensayos clínicos: ¿es hora de ser selectivos con las medidas de indirectas?

*(Trial endpoints: is it time to get selective on surrogates?)*

Kezia Parkins

*Clinical Trials Arena*, 1 de noviembre de 2021

<https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/surrogate-endpoints/>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: medidas indirectas, ensayos clínicos oncológicos, medicina basada en la evidencia, medidas subrogadas, Naci, malgasto en medicamentos, tratamiento del cáncer, FDA**

El Dr. Huseyin Naci, profesor de políticas de salud, analiza los riesgos de que la investigación clínica se apoye demasiado en las medidas de impacto indirectas.

### Medidas de impacto indirectas y ensayos clínicos

Las medidas de impacto indirectas no necesariamente reflejan que un medicamento funciona, y quienes las cuestionan argumentan que ni los pacientes ni los médicos las entienden correctamente.

En la investigación clínica, el uso de medidas de impacto indirectas está siendo cada vez más frecuente, porque es una forma de acelerar la comercialización de medicamentos. Sin

embargo, algunos expertos critican esta práctica por varias razones.

Una medida de impacto indirecta es simplemente un pronóstico de su beneficio clínico, en cambio las medidas directas informan sobre su verdadero beneficio clínico, como la supervivencia, la disminución del dolor o la ausencia de enfermedad.

El uso de medidas de impacto indirectas, como la supervivencia libre de progresión, es cada vez más frecuente en oncología, donde está suplantando a la variable de impacto clínico por excelencia en oncología, la supervivencia general (SG).

Las medidas de impacto indirectas no solo no siempre proporcionan una prueba real de que un medicamento funciona, sino que, en algunos casos, quienes las cuestionan consideran que los pacientes y los médicos que las tratan no las interpretan de forma adecuada.

El Dr. Huseyin Naci, profesor asociado de políticas de salud de la *London School of Economics*, ha estado denunciando el uso de medidas de impacto indirectas durante algún tiempo y, en un artículo publicado recientemente en la *BMJ*, abogó por un uso más selectivo de dichas medidas para evaluar los medicamentos nuevos, restringiendo su uso a las enfermedades crónicas.

Clinical Trials Arena habló con Naci para analizar los problemas de las medidas de impacto indirectas, sus limitaciones y cómo pueden afectar negativamente a los pacientes, a los médicos y a quienes toman decisiones.

**Kezia Parkins:** ¿Cómo se relaciona la aprobación de aducanumab con el problema de las medidas de impacto indirectas?

**Huseyin Naci:** Creo que los que observamos y seguimos de cerca cómo la FDA aprueba los medicamentos, no nos sorprendimos de que esta agencia aprobara un medicamento en base de una medida de impacto indirecta, pues ahora la gran mayoría de los ensayos clínicos que respaldan las aprobaciones de los medicamentos nuevos se basan solo en medidas de impacto indirectas. Supongo que lo sorprendente de la decisión sobre aducanumab fue que hay una gran cantidad de literatura que analiza la fuerza de la asociación entre la variable principal de impacto y la medida indirecta que se utilizó en esos estudios, y no hay ninguna evidencia que respalde tal asociación. Así que el hecho de que la FDA lo aprobara aun teniendo esa evidencia fue bastante sorprendente. Además, no se informó al panel asesor de la FDA sobre la posibilidad de aprobar el medicamento por la vía de aprobación acelerada y varios miembros renunciaron... todo esto definitivamente creó la tormenta perfecta y llamó mucho la atención sobre las medidas de impacto indirectas, sobre las que muchas personas han estado escribiendo y se han estado preocupando durante bastante tiempo.

**KP:** ¿Las medidas de impacto indirectas se utilizan con mayor frecuencia en qué tipo de ensayos?

**HN:** Estas medidas se utilizan con bastante frecuencia, especialmente en los ensayos de medicamentos contra el cáncer. Vemos que cerca de las cuatro quintas partes de los ensayos clínicos que respaldan los medicamentos oncológicos utilizan medidas de impacto indirectas, como la supervivencia libre de

progresión o las tasas de respuesta. Las medidas de impacto indirectas también son frecuentes en otras áreas, como en las enfermedades cardiovasculares, donde se usa la reducción del colesterol LDL con bastante frecuencia; en los ensayos de diabetes, con el uso de la reducción de HBA1C. Las medidas de impacto indirectas están en todos los ámbitos, pero el cáncer es un área en la que las usan bastante.

**KP:** En particular, ¿cuáles son sus preocupaciones sobre el uso de medidas de impacto indirectas en los ensayos oncológicos?

**HN:** Esta preocupación no es exclusiva del cáncer; tenemos los mismos problemas en otras áreas terapéuticas. Si la relación entre el resultado intermedio, que capta la medida de impacto indirecta, y lo que realmente importa a las personas, que es el resultado clínico, no es evaluado y/o no es sólida, no tenemos forma de saber si el medicamento realmente tendrá el efecto deseado.

Entonces, lo que está bastante claro es que el medicamento tendrá los efectos secundarios ya observados, pero es posible que no tenga ninguno de los beneficios que esperamos observar. Por lo tanto, cuando usamos medidas de impacto indirectas, el balance beneficio-riesgo realmente no está bien establecido.

**KP:** ¿Cuáles son algunos de los principales problemas con las medidas de impacto indirectas?

**HN:** Estas variables pueden dar falsas esperanzas y optimismo, tanto a los pacientes como a los médicos. Sabemos por encuestas anteriores que la gente a menudo malinterpreta o entiende mal lo que realmente significa que la FDA haya aprobado un medicamento, así como qué tan sólida es la evidencia cuando un nuevo medicamento ingresa al mercado. Es posible que no haya suficiente conciencia o familiaridad con el concepto de usar medidas de impacto indirectas para aprobar medicamentos, por lo que los pacientes y los médicos pueden asumir incorrectamente que el medicamento, cuando se comercializa, es beneficioso y prolongará o mejorará sus vidas. Es posible que en realidad tal beneficio no se haya establecido, por lo que envía una señal incorrecta a los pacientes y médicos. El uso de medidas de impacto indirectas simplemente no proporciona suficiente información para la toma de decisiones en la práctica clínica. De hecho, en realidad la complica.

Otro problema para los políticos es que cuando la FDA, las instituciones de evaluación de tecnologías de la salud como NICE o cualquier otra agencia reguladora aprueban un medicamento en base a medidas de impacto indirectas, éstas se convierten en la evidencia disponible para ese medicamento cuando queremos evaluar su costo-efectividad, pronosticar qué tan bien funcionará el medicamento y ver si sus beneficios compensan los costos adicionales del medicamento. El uso de una medida de impacto indirecta hace que las estimaciones de rentabilidad sean muy inciertas, lo que también plantea desafíos para el presupuesto, la financiación del sistema de atención médica y la forma en que asignamos los recursos. El uso de estas medidas tiene enormes efectos en los pacientes, médicos y legisladores.

**KP:** ¿El uso de medidas de impacto indirectas puede alargar los procesos para la industria, porque podrían tener que realizar más ensayos posteriores a la aprobación?

**HN:** Totalmente cierto. La motivación clave o la justificación para usar medidas de impacto indirectas es observar la eficacia del medicamento lo antes posible, sin esperar a que se materialice la variable definitiva de impacto clínico, y así lograr que se apruebe el medicamento y se comercialice lo antes posible para que las personas se puedan beneficiar de su uso. Pero en realidad, el tiempo que se ahorra al detener el ensayo antes de tiempo y evaluar una medida de impacto indirecta puede no ser tan significativo. Puede ser de solo unos meses, en algunos casos hasta un año. Así que eso es algo a tener en cuenta.

Además, considero que el uso de medidas de impacto indirectas dificulta que las empresas realicen los ensayos de post-comercialización. Esto se debe a que una vez que el producto está comercializado, la gente asumirá que ya funciona y, por lo tanto, será más difícil identificar a pacientes o participantes en los ensayos clínicos para evaluar su efectividad y medir los resultados que, en última instancia, son importantes para las personas.

**KP:** ¿Cuál es su opinión sobre la forma en que la industria habla de las medidas de impacto indirectas?

**HN:** Tenemos un gran problema con la forma en que comunicamos a los pacientes los datos sobre las medidas de impacto indirectas. Por ejemplo, en el caso de la medida de impacto indirecta “supervivencia libre de progresión” el uso de la palabra 'supervivencia' puede dar a entender que vivirán más tiempo, aunque en muchas áreas terapéuticas o en muchos tipos de cánceres no hay evidencia de que extender la supervivencia libre de progresión alargue la supervivencia general.

La forma en que explicamos y comunicamos el significado de las variables clínicas de supervivencia puede tener enormes consecuencias en cómo las personas evalúan el tratamiento y en su entusiasmo por comenzar la terapia. No creo que estemos haciendo un buen trabajo en esto, y ciertamente, los reguladores cuando aprueban los medicamentos nuevos no están comunicando adecuadamente lo que significa una medida de impacto indirecta.

Investigaciones realizadas en EE UU mostraron que una etiqueta que transmita claramente los beneficios, así como los daños y las incertidumbres en torno a los medicamentos cuando los aprueba la FDA, y que informe utilizando un lenguaje accesible para los pacientes, puede mejorar su comprensión e influir en sus decisiones. Entonces, pienso que los reguladores tienen la responsabilidad de mejorar la forma en que comunican, informan y resumen los beneficios y los daños de los medicamentos que aprueban.

**KP:** ¿Cómo cree que se deberían utilizar las medidas de impacto indirectas en los informes clínicos?

**HN:** Creo que las medidas de impacto indirectas tienen un papel que desempeñar en los ensayos de fase inicial como indicadores de la posible eficacia de los productos en investigación, pero rara vez se deberían utilizar para aprobar la comercialización de nuevos medicamentos. En este momento, los reguladores no están siendo muy selectivos en el uso de medidas de impacto indirectas. Creo que hay mucho por mejorar en esta área, en términos de reducir y delimitar realmente el alcance de su uso, y al hablar sobre las incertidumbres que quedan cuando tomamos decisiones basadas en ellas.

**KP:** Con el creciente uso de tecnología y biomarcadores para acelerar el desarrollo de medicamentos, ¿nos estamos alejando del beneficio para el paciente?

**HN:** Creo que nos hemos aferrado demasiado a la idea de que más rápido es mejor en términos de acceder a los nuevos productos en investigación, y las medidas de impacto indirectas son solo un síntoma de esa tendencia subyacente. En última instancia, debemos cuestionar cuál es el equilibrio correcto que debemos lograr entre acumular suficiente evidencia y tener acceso oportuno a los medicamentos y, en este momento, creo que está un poco desequilibrado y realmente estamos priorizando la velocidad de acceso a expensas de la evidencia.

Dicha evidencia rara vez se evalúa y se genera después de que los productos ingresen a los mercados. Se podrían aprobar productos en etapas muy tempranas de su ciclo de vida si pudiéramos hacer esos ensayos de post-comercialización de manera sólida y lo más completa posible, pero tenemos décadas de evidencia que sugiere que este no es el caso. En realidad, una vez se aprueban los medicamentos, hay muy pocos incentivos para que las empresas realicen esos ensayos de post-comercialización, incluso cuando los reguladores los exigen o les obligan. Así que pienso que debemos repensar nuestra estrategia de sacar los medicamentos al mercado lo más rápido posible y pensar en cuál es la mejor manera de generar la evidencia necesaria para tomar decisiones.

**KP:** ¿Cómo podemos involucrar mejor a los pacientes y a las organizaciones de pacientes para garantizar que las medidas indirectas de impacto los beneficien?

**HN:** Para mí, esa es una de las preguntas más importantes. Todo el colectivo está trabajando bajo el supuesto de que esto es lo que quieren los pacientes, pero los pacientes no tienen un interés único. Los intereses de los pacientes varían. Puede haber algunos que deseen un acceso muy rápido en base a medidas de impacto indirectas, pero otros pacientes con el mismo problema pueden ser mucho más cautelosos y, de hecho, pueden verse perjudicados cuando reducimos nuestros estándares de evidencia. Los futuros pacientes ciertamente se ven perjudicados cuando no tenemos la evidencia para respaldar las aprobaciones de medicamentos nuevos o no futuro no tengamos evidencia sólida para respaldar las aprobaciones de nuevos medicamentos.

Tenemos que pensar en cómo obtener información de los pacientes de manera representativa, y no hablar solo con unos pocos pacientes que apoyan nuestra forma de abordar este asunto. Creo que sería muy útil que los pacientes participaran más y que se hicieran encuestas a pacientes en las primeras etapas de los ensayos.

**KP:** ¿Las medidas de impacto indirectas van en contra de la diversidad de ensayos?

**HN:** Una cosa que me viene a la mente es que cuando usamos medidas de impacto indirectas en los ensayos clínicos podemos hacer ensayos más pequeños porque el efecto es más fácil de discernir. Pero, por definición, cuanto más pequeña es la población, menos diversa es. Entonces, si nuestro objetivo es recopilar datos sobre variables de impacto clínico, al hacer ensayos más grandes también podríamos ganar en diversidad.

## Globalización y Ensayos Clínicos

### La OMS avanza con su plataforma internacional de vacunas solidarias

[IM] Médico, 26 de octubre de 2021

<https://www.immedicohospitalario.es/noticiaS/26127/la-oms-avanza-con-su-plataforma-internacional-de-vacunas-solidarias.html>

*El objetivo de las vacunas de prueba solidaria es coordinar una evaluación rápida y eficiente de las muchas vacunas preventivas candidatas contra el SARS-CoV-2 que se están desarrollando.*

Una plataforma internacional de ensayos clínicos aleatorizados diseñada para evaluar rápidamente la eficacia y seguridad de nuevas vacunas candidatas prometedoras seleccionadas por un grupo asesor independiente de priorización de vacunas compuesto por científicos y expertos destacados es uno de los últimos proyectos impulsados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La OMS ha iniciado este proyecto 'Solidarity Trial Vaccine' junto a los Ministerios de Salud Colombia, Malí y Filipinas, y ya se han comenzado a reclutar voluntarios que se unan al ensayo de este tipo de vacunas copatrocinadas, una vez que las autoridades reguladoras correspondientes, así como los comités de ética hayan otorgado la aprobación para que el estudio avance.

El objetivo de dicha iniciativa es probar la eficacia de la vacuna en diferentes geografías que podrían ayudar a acelerar el proceso de reglamentación y también garantizar que los fabricantes de vacunas tengan diversidad en cuanto a los participantes del

ensayo que podría ayudar a establecer la efectividad de la vacuna en diferentes grupos étnicos y raciales.

#### Vacunas candidatas

'Solidarity Trial Vaccines' tiene como misión acelerar la evaluación de múltiples vacunas candidatas COVID-19 prometedoras, contribuyendo a la creación de una cartera más amplia de vacunas necesarias para proteger a las personas de COVID-19 en todo el mundo. El ensayo tiene el potencial adicional de descubrir vacunas de segunda generación con mayor eficacia, que confieren una mayor protección contra variantes de interés, ofrecen una mayor duración de la protección y / o utilizan vías de administración sin aguja.

Hasta la fecha, según ha informado la OMS, el grupo asesor independiente de priorización de vacunas ha revisado la evidencia de alrededor de 20 vacunas candidatas, además se han incluido otras dos de prueba solidaria. Se trata de una vacuna de subunidad proteica de Medigen y una vacuna de ADN que codifica la proteína de pico de Inovio.

Asimismo, se espera que otras vacunas candidatas que actualmente está considerando el grupo asesor de priorización de vacunas se agreguen al ensayo a fines de 2021 y durante 2022.

### La investigación como desarrollo. Investigación biomédica, ética y colaboración en Sri Lanka

*(Research as development. Biomedical research, ethics, and collaboration in Sri Lanka)*

Salla Sariola, Robert Simpson

Cornell University Press, 2021 Free e-book

<https://www.cornellpress.cornell.edu/book/9781501733604/research-as-development/#bookTabs=1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: Sri Lanka, investigación clínica en países de bajos ingresos, desarrollo científico, investigadores locales.**

En "La investigación como desarrollo", Salla Sariola y Robert Simpson describen cómo funciona la colaboración internacional en un entorno que normalmente se presenta como "pobre en recursos" y "rezagado científicamente". En base a su prolongado trabajo de campo en Sri Lanka, Sariola y Simpson analizan, utilizando métodos etnográficos, el lugar destacado que las colaboraciones científicas internacionales ocupan en la búsqueda de la salud mundial, cuando la investigación se hace "como" desarrollo y no simplemente "por" hacerla.

Los autores hicieron un seguimiento del diseño, el inicio y la implementación de dos ensayos clínicos: uno financiado por una organización filantrópica de salud global, y el otro patrocinado por la industria farmacéutica. La "Investigación como desarrollo" sitúa estos dos ensayos en sus contextos históricos, políticos y

culturales y, por lo tanto, contrarresta la idea que los actores locales son meros receptores pasivos de nuevas racionalidades técnicas y científicas.

Si bien los estudios sociales de los ensayos clínicos están comenzando a ser un nicho establecido en la escritura académica, la "Investigación como Desarrollo" ayuda a llenar vacíos importantes en la literatura al hacer un análisis de la investigación clínica realizada en entornos de bajos ingresos. "La investigación como Desarrollo" sobresale por la forma en que destaca el papel crítico y creativo que desempeñan los investigadores locales en el establecimiento de colaboraciones internacionales y en lograr que funcionen en el contexto local. Esta publicación muestra cómo estas interacciones clínicas y de investigación logran cambios en la cultura, las tecnologías y la acumulación de experiencia en Sri Lanka, contextos sobre los que no se ha escrito previamente en detalle.

**Ensayos clínicos con medicamentos en Brasil: análisis de sus principales características***(Ensaaios clínicos com medicamentos no Brasil: uma análise das principais características)*

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Rafael Santos Santana, Cecília Menezes Farinasso, et al.

*Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia* 2020; 8(4)DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01514>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)**Tags:** Legislación de medicamentos, vigilancia sanitaria, farmacovigilancia, evaluación de eficacia de los medicamentos, ANVISA, agencias reguladoras, regulación de ensayos clínicos, armonización de la regulación**Resumen****Introducción:** Las agencias reguladoras de todo el mundo utilizan los resultados de los ensayos clínicos para registrar y comercializar los medicamentos. La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) es responsable de registrar las tecnologías sanitarias en Brasil, y de emitir las normas para el análisis técnico de los ensayos clínicos. Anvisa está actualizando el marco regulatorio de los ensayos clínicos con medicamentos que se hacen en el país, con el objetivo de reducir el tiempo de análisis y armonizarlo con las normas internacionales.**Objetivo:** Caracterizar los ensayos clínicos de fase III, con medicamentos, que se han hecho en Brasil desde la publicación de la Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 9, de Anvisa, de 20 de febrero de 2015.**Método:** Estudio exploratorio y descriptivo realizado en tres etapas: (1) análisis cuantitativo pre y post RDC n° 9/2015; (2) análisis de la población participante en los ensayos clínicos que apoyaron el registro de los medicamentos; (3) caracterización de los ensayos clínicos realizados en Brasil.**Resultados:** Hubo una reducción del 20% en el número de ensayos clínicos realizados en Brasil después de la publicación del RDC n° 9/2015 de Anvisa; sólo el 33% de los ensayos clínicos que se utilizaron para registrar medicamentos en el país se realizaron con población brasileña; los medicamentos sintéticos y biológicos constituyen el 96% de las intervenciones estudiadas en los ensayos clínicos; el placebo aún se utiliza mucho como comparador (37%); la mayoría de los ensayos clínicos están patrocinados por la industria farmacéutica (86%).**Conclusiones:** Frente a esta situación, hay que fortalecer los programas de farmacovigilancia en Brasil, para conocer los perfiles de eficacia y seguridad de los medicamentos tras la exposición de la población brasileña.**Ensayos Clínicos y Ética****Para estudiar la hepatitis, científicos infectaron deliberadamente a miles de personas durante 30 años**

Oriana Linares

Tekcrispy, 29 de noviembre de 2021

<https://www.tekcrispy.com/2021/11/29/cientificos-experimentos-contagio-hepatitis-humanos/>

La ciencia y la medicina han trabajado durante décadas y centurias para entender las enfermedades que aquejan al hombre y cómo contrarrestarlas. Sin embargo, no siempre se han utilizado los mejores mecanismos. Por ejemplo, a mediados del siglo XX, se realizaron experimentos peligrosos en humanos vulnerables al infectarlos con hepatitis, todo para que los científicos pudieran aprender más sobre la peligrosa enfermedad.

Dicho tiempo oscuro de la historia de la medicina fue retratado recientemente por Sydney A. Halpern, de la Universidad de Yale. Para eso, publicó un libro titulado *'Dangerous Medicine: The Story Behind Human Experiments with Hepatitis'* (Medicina peligrosa: la historia detrás de los experimentos humanos con hepatitis), Yale University Press 2021.

En este libro, se relata la historia que tuvo su inicio durante la Segunda Guerra Mundial. Específicamente, todo inició en 1942, cuando un brote de hepatitis entre los militares estadounidenses puso en alerta a los médicos.

**¿Por qué los científicos realizaron experimentos en humanos infectándolos con hepatitis?**

Por lo que se sabe, el gran contagio de hepatitis inició debido a un lote de vacunas contra la fiebre amarilla que pudieron estar

infectadas. Luego de las primeras fases, se sospechaba que la enfermedad ya había llegado a cientos de miles de personas.

Por ese motivo, y con la intención de actuar rápido, los investigadores biomédicos de instituciones como la Universidad de Pensilvania en Filadelfia y la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, unieron fuerzas con los militares para estudiar en profundidad esa condición.

Con eso en mente, trabajaron con niños discapacitados, prisioneros, adultos con enfermedades mentales y demás poblaciones vulnerables. Básicamente, aprovecharon sus situaciones y los vendieron a la humanidad como un grupo de "héroes" que se sacrificaban por el bien común.

Tras esos estudios, los investigadores lograron separar y diferenciar a la hepatitis A y la hepatitis B. Asimismo, identificaron que la primera suele transmitirse por alimentos contaminados, mientras que la segunda se contagia por productos sanguíneos contaminados. Además, se estudiaron varios mecanismos para frenar o incluso prevenir la hepatitis B.

## Los experimentos sobre la hepatitis se prolongaron por tres décadas

Dichos procesos se mantuvieron activos durante casi 30 años. Luego de que los experimentos en humanos infectados con hepatitis iniciaran en 1942, se los continuó –presentándolos siempre al público como algo favorable y acorde a los ideales de la época– hasta la cancelación del proyecto en 1972.

Para ese momento, se calcula que se infectó al menos a mil personas, de las cuales unas 150 fueron niños. Esa no sería la primera historia de abusos realizados por científicos en el nombre de la ciencia, pero ahora pasa a ser una más en el amplio repertorio que nutre la historia de la medicina.

En su momento, cuatro personas fallecieron a causa de los virus. Eso debido a que la hepatitis no suele ser un riesgo por sus

efectos inmediatos, sino por la posibilidad de que luego derive en problemas como insuficiencias hepáticas o brotes cancerígenos. Pero, una vez terminó el proyecto, no se dio más seguimiento a los participantes. Por lo que nunca podremos saber qué tan fuerte fue el verdadero impacto de los experimentos en humanos con hepatitis en las vidas de esas personas.

Nota de Salud y Fármacos: A diferencia de otros relatos sobre violaciones éticas en el transcurso de la investigación clínica, este libro se centra más en el contexto que permite que esas cosas ocurran que en el comportamiento de los científicos.

### Referencia:

Heidi Ledford. When scientists gave 1,000 vulnerable people hepatitis over 30 years: *Nature*, 600, 27-28 29 November 2021  
<https://doi.org/10.1038/d41586-021-03571-7>

## Como identificar los ensayos clínicos que podrían no ser reales

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: fraude en los ensayos clínicos, ivermectina, Anesthesia, Cochrane, identificar el fraude, conflictos de interés, Bero, falsificación de datos**

Lisa Bero, quién se dedica a estudiar el sesgo en el diseño, la realización y la publicación de la investigación y ha participado durante años en una iniciativa para excluir los estudios fraudulentos de las revisiones Cochrane, publicó un artículo en *Nature* [1] en el que ofrece algunas ideas sobre como identificar los ensayos clínicos que incluyen datos falsos y que se publican en las revistas médicas.

La autora empieza por reconocer que la mayoría de los ensayos que se publican son legítimos y que no es fácil identificar aquellos que no lo son. Como ejemplo menciona dos casos recientes: (1) los meta-análisis que analizaron el uso de la ivermectina para tratar el covid-19 que se publicaron a mediados de 2021, y que incluyeron datos de ensayos clínicos que casi con toda seguridad no se realizaron tal y como se habían descrito (incluían datos duplicados, resultados de pacientes que murieron antes de que se iniciara el ensayo, y disputas sobre si el ensayo se había realizado); y (2) un análisis de los manuscritos de ensayos enviados a la revista *Anesthesia* que descubrió que probablemente más del 40% contenían datos falsos (J. B. Carlisle *Anaesthesia* 76, 472-479; 2021).

La guía de Cochrane para ayudar a los revisores a identificar datos falsos incluye: comprobar que el ensayo se ha registrado; consultar las bases de datos, incluyendo PubPeer, una plataforma para la revisión por pares posterior a la publicación; considerar la plausibilidad de las afirmaciones, como el número de participantes inscritos, teniendo en cuenta la duración del ensayo y el número de centros e investigadores implicados. Además, piden a revisores que traten de identificar incoherencias en el artículo, como textos que se solapan, y la posibilidad de que los datos que se reportan antes de implementar el experimento y los resultados sean improbables.

Cuando los revisores encuentran un problema, Cochrane aconseja que se pongan en contacto con los autores para obtener

más información; si no hay una respuesta oportuna y tranquilizadora, les dice que contacten a los editores de la revista

Es un trabajo duro, y a veces los datos pueden ser reales, pero presentarse de forma equívoca (por ejemplo, se pueden utilizar los datos recopilados durante un estudio, con cierto tipo de población, para otro estudio); o la intervención puede no administrarse de la forma adecuada (por ejemplo, sin aleatorizar, o rompiendo el ciego); o se pueden mal utilizar los análisis estadísticos.

Algunos expertos han sugerido excluir los estudios que proceden de ciertos países o los que no se han registrado prospectivamente, pero esto no soluciona el problema, y en algunos casos se puede preferir que los estudios incluyan a participantes de todo el mundo.

También existe el peligro de decidir demasiado rápidamente que un estudio es fraudulento y desacreditar investigaciones legítimas. Esto a veces se hace por motivos comerciales o ideológicos.

Según la Dra. Bero, resolver el problema requiere la cooperación de editores, redactores, instituciones y revisores. Con demasiada frecuencia, las investigaciones se centran en buscar culpables o en esconder la mala conducta debajo de la alfombra. A veces a los editores les cuesta retractar artículos fraudulentos, y las universidades tardan mucho en investigar a sus profesores y prefieren no detectar problemas. El editor de una revista tiene acceso al manuscrito y a los datos, y puede buscar patrones problemáticos en los estudios; las instituciones pueden comprobar si el estudio se ha sometido a revisión ética, y si el protocolo y los datos brutos demuestran que el estudio se realizó según lo previsto.

La nota concluye diciendo “Las universidades, las revistas y las casas editoriales deberían dedicar esfuerzos a comprobar la veracidad de los datos. Esto significa compartir información y recursos técnicos, como la experiencia en herramientas estadísticas y de software para detectar anomalías. También

deben convertir en rutina las tareas de detección de fraudes. Sólo a través de un esfuerzo comunitario y generalizado podemos descubrir el fraude”.

## Retos para proteger la información de los pacientes

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: historias clínicas electrónicas, HCE, agregadores de datos, agregadores de bases de datos, Fast Healthcare Interoperability Resources, confidencialidad, privacidad**

Hay mucho interés en utilizar las historias clínicas electrónicas y los teléfonos móviles para hacer investigación clínica, y todas las formas de consentimiento informado prometen mantener la confidencialidad de la información y respetar la privacidad de los pacientes. Una nota publicada por Katie Palmer en Statnews [1] explica las vulnerabilidades de la tecnología electrónica y lo fácil que resulta vulnerar los derechos de los pacientes.

Según esa nota, la hacker y analista de ciberseguridad Alissa Knight consiguió acceder a las historias clínicas de más de cuatro millones de pacientes aprovechando las vulnerabilidades de las interfaces de los programas de aplicaciones (IPAs) que utilizan los agregadores de datos, y las aplicaciones asociadas que dan seguimiento al uso de medicamentos y comparten las historias clínicas de los pacientes. Las historias clínicas incluyen datos demográficos, resultados de laboratorio, medicamentos, procedimientos, alergias, etc. En conjunto, las herramientas utilizadas pueden leer y escribir datos en los principales sistemas de historias clínicas electrónicas (HCE).

Los agregadores de datos pueden acceder a las IPAs de diversas HCEs, estandarizar los códigos médicos de varios sistemas, eliminar los registros duplicados y, en general, limpiarlos para que sean más utilizables. Esto es especialmente importante cuando los pacientes podrían estar utilizando proveedores de varios subsistemas de salud. Al agregar la información procedente de diferentes fuentes, pueden ser muy útiles para los profesionales de la salud, los que pagan por los servicios y los que se dedican a la investigación clínica.

Knight empezó analizando las vulnerabilidades en las IPAs creadas por las propias empresas de HCE, que utilizan la plataforma abierta Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR). Estas IPAs permiten unificar los datos recogidos por diferentes sistemas y apoyar la interoperabilidad. Pero cuando no encontró ningún punto débil en estos sistemas, empezó a probar las IPAs que también utilizan la plataforma FHIR pero que habían construido agregadores de datos contratados por terceros,

## Fuente original

1. Bero L. Stamp out fake clinical data by working together Nature 601, 167 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00025-6>

y que también interactúan con las HCE, así como con una amplia gama de aplicaciones que los desarrolladores han construido sobre esas IPAs. Ahí es donde los datos de los pacientes empezaron a salir a borbotones.

Lo preocupante es que Knight "No tuvo que utilizar técnicas avanzadas de ciberseguridad...Sólo utilizó cosas básicas que los especialistas aprenden durante el primer año de estudios en ciberseguridad".

En este entorno, los agregadores podrían ser dianas más interesantes que las empresas más grandes y seguras de donde extraen los datos. Las vulnerabilidades descubiertas por Knight no son específicas de las IPAs de los agregadores, las había encontrado anteriormente en 30 aplicaciones móviles de salud (La gran mayoría presentaba fallos de seguridad básicos que le permitían descargar los historiales completos de los pacientes, los resultados de los laboratorios y las imágenes de radiología, por no hablar de la información personal identificable, como direcciones, parientes, fechas de nacimiento y números de la seguridad social). En otra aplicación creada para la participación de los pacientes, el punto final de la IPA envió a Knight toda su base de datos. "Es la cosa más asombrosa que he visto nunca", dijo Knight. "Fui a la IPA, introduje mis credenciales y, cuando inicié la sesión, la IPA empezó a enviarme todos los datos de los pacientes y de los médicos. Ni siquiera hay que hackear nada".

Palmer, Knight y los defensores de la norma FHIR hicieron hincapié en que el trabajo no encontró ninguna vulnerabilidad en las API de FHIR creadas por las empresas de HCE o los proveedores. Además, afirmaron que no es que estén descubriendo vulnerabilidades a causa de FHIR; sino que FHIR está permitiendo esta conectividad y portabilidad de datos y ofrece una plataforma. Hay que estudiar cómo hay que responsabilizar a los que ofrecen estos servicios a terceros para que mantengan la seguridad de los datos de los pacientes.

## Fuente original.

1. Palmer K. 'My jaw dropped': Basic security flaws in third-party apps leave millions of patient records at risk. Statnews Oct. 18, 2021 <https://www.statnews.com/2021/10/18/my-jaw-dropped-basic-security-flaws-in-third-party-apps-leave-millions-of-patient-records-at-risk/>

**En los documentos que se presentaron a las agencias reguladoras sobre el metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos faltan ensayos clínicos: un estudio de caso de documentos públicos** (*Clinical trials were missing from regulatory documents of extended-release methylphenidate for ADHD in adults: a case study of public documents*)

Boesen K, Jørgensen KS, Gøtzsche PC

JCE, 6 de noviembre de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.027>

**Tags:** permisos de comercialización, agencias reguladoras, desempeño de las agencias reguladoras, trastorno de atención por hiperactividad

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar si las agencias reguladoras de medicamentos tomaron decisiones sobre las solicitudes de comercialización de metilfenidato de liberación prolongada para su uso en el TDAH en adultos en base a una muestra seleccionada de ensayos.

**Diseño y contexto del estudio:** Serie de casos que utiliza los documentos regulatorios disponibles públicamente. Se cotejó un índice de ensayos de metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos con los ensayos que aparecen en los documentos regulatorios sobre las solicitudes de metilfenidato de liberación prolongada. Los ensayos y los documentos regulatorios se identificaron como parte de esta revisión sistemática (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012857>). Se buscó identificar los ensayos que faltaban en los documentos regulatorios y aclarar los requisitos de presentación regulatoria.

**Resultados:** Se indexaron 18 ensayos y se cotejaron con 13 solicitudes de comercialización de medicamentos (11 aprobadas, 2 rechazadas) publicadas por siete agencias. Faltaban ensayos en 7 (54%) de las 13 solicitudes, con una mediana de cuatro ensayos (rango 1-6). La proporción media de participantes en ensayos que no fueron incluidos era del 45% (rango 23% - 72%). Parece que los reguladores exigen que se incluyan todos los ensayos en las solicitudes de nuevos medicamentos, pero la redacción es ambigua.

**Conclusión:** Según los documentos disponibles públicamente, en esta muestra de solicitudes de comercialización de fármacos de metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos,

en 7 de 13 decisiones regulatorias faltaban ensayos, a pesar de que los requisitos regulatorios parecen estipular que todos los ensayos disponibles deben incluirse en las solicitudes de comercialización de fármacos.

### ¿Qué hay de nuevo?

Lo que ya se sabe sobre este tema

- Las agencias reguladoras de medicamentos basan sus decisiones en los ensayos clínicos que les entregan las empresas farmacéuticas.
- Se sabe poco sobre si los organismos reguladores de medicamentos omiten ensayos clínicos relevantes patrocinados por los solicitantes, financiados con fondos públicos, o ambos, y por lo tanto corren el riesgo de tomar decisiones basadas en muestras seleccionadas de ensayos.

Lo que añade este estudio

- Fue difícil identificar en qué ensayos se basaron las agencias reguladoras de medicamentos para aprobar o rechazar las solicitudes de metilfenidato de liberación prolongada.
- Según los documentos disponibles públicamente, las agencias reguladoras de fármacos carecían de ensayos clínicos en 7 (54%) de las 13 decisiones regulatorias relativas al metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos.
- Los requisitos actuales de presentación de solicitudes estipulan que los solicitantes deben presentar todos los ensayos disponibles, pero su redacción ambigua los hace susceptibles de interpretación.

**Dos falsificadores de datos condenados a prisión. La FDA se compromete a tomar medidas enérgicas contra aquellos que socavan los ensayos clínicos**

(*Two data falsifiers sentenced to prison as FDA pledges to crack down on those undermining clinical trials*)

Zachary Brennan *Endpoints*, 12 de agosto de 2021

<https://endpts.com/two-data-falsifiers-sentenced-to-prison-as-fda-pledges-to-crack-down-on-those-undermining-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho*: 2021; 24(4)

**Tags:** ensayos clínicos, falsificación de datos, ánimo de lucro, integridad de la ciencia, FDA, Eduardo Navarro, Nayade Varona

Un juez federal condenó el miércoles a dos trabajadores de un centro de investigación clínica con sede en Florida a más de dos años de prisión cada uno por haber generado historias clínicas para aparentar que los sujetos participaban en ensayos clínicos. Y es posible que haya más juicios en camino, ya que la unidad de investigaciones criminales de la FDA promete enjuiciar a cualquier persona que falsifique datos en los ensayos.

Los dos condenados, Eduardo Navarro, un enfermero de Miami, fue sentenciado a 46 meses de prisión, y Nayade Varona, coordinadora asistente del estudio de Port St. Lucie, FL, a 30 meses de prisión. Ambos se declararon culpables en junio y admitieron haber falsificado datos de las historias clínicas de los participantes en los ensayos clínicos que realizaba su empresa, llamada Tellus Clinical Research. Los ensayos evaluaban un fármaco para el síndrome del intestino irritable, aunque ninguno de ellos figuraba en la base de datos de ensayos clínicos del gobierno de EE UU.

Sin embargo, en el pasado, Tellus ha trabajado con empresas farmacéuticas de renombre, incluyendo Pfizer, Gilead, Takeda, Boehringer Ingelheim y Eli Lilly, entre otras. Los datos recopilados en ese sitio para algunos de esos ensayos para estas empresas también se han cuestionado, incluyendo los relacionados con la dependencia de opioides (patrocinado por Braeburn Pharmaceuticals) y la diabetes (por Gilead).

Otros cuatro trabajadores de Tellus, incluido el propietario de la clínica, fueron acusados en marzo de conspiración para cometer fraude postal y electrónico, y recibieron al menos un cargo sustancial de fraude postal. Además, dos de ellos fueron acusados de lavado de dinero y uno fue acusado de hacer una declaración falsa a los inspectores de la FDA.

La Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA, que investigó a Tellus, dejó claro que las sentencias de cárcel deberían servir de advertencia para el resto de la industria sobre la fabricación de datos.

La comisionada asistente de la FDA para investigaciones criminales, Catherine Hermsen dijo: "La FDA continuará investigando a fondo y llevando ante la justicia a aquellos que intentan socavar los ensayos clínicos, una parte importante de la revisión regulatoria de los nuevos medicamentos. La agencia

perseguirá agresivamente las violaciones que amenacen la integridad de los datos de los ensayos clínicos para asegurar el acceso del público a productos seguros y efectivos".

Nota de Salud y Fármacos: Como ya anunciaba la nota, sigue aumentando el número de acusados. El 26 de octubre de 2021 [1] Daniel Tejada, que era coordinador de estudios en Tellus Clinical Research con sede en Miami, admitió que fue parte de una conspiración para cometer fraude postal y electrónico, y enfrenta hasta 20 años de cárcel. Como parte del acuerdo, Tejada admitió haber conspirado para falsificar los registros médicos de ensayos clínicos que involucraban diversos problemas médicos, incluyendo la dependencia de opioides, el síndrome del intestino irritable y la nefropatía diabética.

"El acusado antepuso las ganancias a la salud pública", dijo en un comunicado el secretario de justicia auxiliar interino Brian M. Boynton, de la División Civil del Departamento de Justicia.

#### Referencia

1. Se declara culpable de falsificar datos de ensayos clínicos y fármacos en Florida. *Primera Hora*, 26 de octubre de 2021 <https://www.primerahora.com/noticias/estados-unidos/notas/se-declara-culpable-de-falsificar-datos-de-ensayos-clinicos-y-farmacos-en-florida/>

### Un centro de investigación falsifica datos e impide que la FDA investigue

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: Advair Diskus, Unlimited Medical Research, Yvelice Villaman Bencosme, Lisett Raventos, Maytee Lledo, falsificar ensayos clínicos**

La copropietaria de un centro de investigación clínica con sede en Florida se declaró culpable de mentir a un investigador de la FDA durante una inspección en 2017. Otros tres empleados - Yvelice Villaman Bencosme, Lisett Raventos y Maytee Lledo- se declararon previamente culpables y fueron condenados por la falsificación de datos relacionados con el ensayo clínico VESTRI, patrocinado por GSK y gestionado por la CRO Unlimited Medical Research.

Villaman Bencosme se declaró culpable de conspiración para cometer fraude electrónico en enero, fue condenado a 63 meses de prisión y se le confiscaron US\$174.000. Admitió haber falsificado las historias clínicas de al menos 11 personas y haber participado en la trama entre septiembre de 2013 y junio de 2016, aproximadamente. Algunos de los datos eran de pacientes

inventados y otras veces utilizaba información de sus pacientes privados.

El objetivo del estudio era medir la seguridad a largo plazo de Advair Diskus, un medicamento inhalado para el asma, en pacientes de entre 4 y 11 años. Los resultados del estudio se dieron a conocer en marzo de 2016 y se publicaron en el *New England Journal of Medicine* ese mismo mes de septiembre. GSK dijo en un comunicado que en cuanto se enteraron del posible fraude hicieron una investigación interna, excluyeron los datos fraudulentos del estudio, e informaron del posible fraude a la FDA y a los Comités de Ética en Investigación.

#### Fuente original

1. Zachary Brennan. CRO owner pleads guilty to obstructing FDA investigation into falsified clinical trial data. *Endpoints*, 22 de enero de 2022. <https://endpts.com/cro-owner-pleads-guilty-to-obstructing-fda-investigation-into-falsified-clinical-trial-data/>

## Comités de Ética en Investigación

### Como medir el desempeño de los Comités de Ética en Investigación

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: evaluación de desempeño, calidad de la evaluación, CEI, IRB, protección de los participantes en ensayos clínicos, investigación clínica, evaluación burocrática, acreditación, promover la investigación, bioética**

Profesores de la universidad de Pensilvania, EE UU, hicieron 63 entrevistas semi-estructuradas para profundizar sobre cómo se puede definir y medir la calidad del trabajo de los Comités de Ética en Investigación (CEIs), que en EE UU se conocen como Institutional Review Boards o IRBs. El estudio está muy bien documentado, y constituye una buena contribución a la literatura. A continuación, resumimos lo más importante.

En EE UU, los CEIs se empezaron a institucionalizar hace casi 50 años (en 1974), con el objetivo de proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que se someten a los riesgos e inconvenientes de la investigación con la esperanza de que produzca resultados generalizables para el beneficio de la sociedad, pero no para su propio beneficio.

Sin embargo, muchos han criticado el desempeño de los CEIs y se han quejado, entre otras cosas, de que sus miembros no tienen los conocimientos necesarios para evaluar los protocolos, solicitan demasiados cambios, protegen demasiado a las instituciones, y acaban impidiendo la innovación. Muchas de estas quejas se han documentado en estudios empíricos. Por otra parte, hay cierto consenso en que es más difícil medir las contribuciones de los CEIs que los inconvenientes que generan, pues no hay indicadores para medir la calidad con la que se protege a los participantes, en parte porque es un concepto que no está bien definido y sigue siendo objeto de discusión.

En realidad, los estándares que deben aplicar los CEIs ofrecen un marco de discusión, pero lejos de garantizar que se llegue a una respuesta correcta, permiten que haya un rango amplio de respuestas razonables.

Hay dos perspectivas sobre cómo se puede medir la calidad de los CEIs: (1) basada en si cuentan con la infraestructura, los insumos y los procesos adecuados; y (2) documentar si los CEIs logran que la investigación sea ética y proteja a los participantes, reconociendo que carecen de indicadores para hacerlo. Aunque se han hecho algunos estudios cualitativos para conocer el comportamiento de los CEIs, han sido en muestras pequeñas, por lo que los autores de este artículo decidieron hacer un estudio más grande e involucrar tanto a los expertos que lideran el sistema de evaluación ética como a aquellos que se ven afectados por sus determinaciones.

Se identificaron a dos tipos de informantes: (1) personas interesadas, a quienes dirigieron las preguntas normativas; y (2) los presidentes de los CEIs, quienes aportaron información descriptiva sobre el papel de los CEIs en sus respectivas organizaciones.

El grupo de personas interesadas (n=43) estaba compuesto por: (1) personas en posición de liderazgo en grupos profesionales o en comités nacionales, (incluyendo representantes de CEIs independientes); (2) líderes de opinión, es decir personas conocidas por sus publicaciones sobre la calidad de los CEIs y la vigilancia ética; (3) personas que toman decisiones; (4) personas afectadas por los CEIs, (investigadores, patrocinadores y defensores de pacientes conocidos a nivel nacional).

Para el grupo de presidentes de CEIs (n=20) se escogió una muestra estratificada de las 100 instituciones que recibieron más becas del NIH en 2018. La mayoría de ellos eran mujeres (n=18). Estos CEI revisaban 900 protocolos al año, como media. Alrededor de una cuarta parte habían enfrentado problemas legales o de adherencia a la normativa.

Las entrevistas se hicieron por teléfono, y duraron 45 minutos con las personas interesadas y 30 con los presidentes de CEIs. Como la orientación de las preguntas a los dos grupos fue algo distinta, es difícil hacer una comparación directa.

**¿Cómo se definiría un buen CEI?** Todos los entrevistados coincidieron en que es muy difícil de definir. El grupo de personas interesadas habían reflexionado sobre este tema, pero no habían logrado resolverlo, en parte porque no encontraban indicadores para medir la calidad del CEI.

Los del grupo de presidentes se sintieron cómodos hablando de los indicadores de desempeño que utilizan sus instituciones

**¿Cuáles son los elementos esenciales de la calidad de los CEIs?** Las personas interesadas pusieron énfasis en la revisión cuidadosa del protocolo, en facilitar la investigación, en la protección del participante, la eficiencia del proceso, la adherencia a las normas y la formación de los miembros del CEI y del staff (en este orden), nunca mencionaron la acreditación. En cambio, para el grupo de presidentes lo más importante era la eficiencia del proceso y la adherencia a las normas, seguido por facilitar la investigación, la acreditación y la formación de los involucrados (estas tres últimas con el mismo nivel de interés). Ninguno de ellos mencionó el hacer una revisión cuidadosa o proteger a los participantes.

Los entrevistados en el grupo de las personas interesadas hablaron de la necesidad de deliberar teniendo en cuenta la ciencia, el protocolo, el equipo de investigación, y de aprobar solo los proyectos aceptables, con valor científico y plausibles. Se manifestaron en contra de utilizar las listas de elementos a revisar (checklists) y más a favor de ahondar en los detalles y en hacer una buena revisión ética. Estos mismos entrevistados enfatizaron la necesidad de seguir protegiendo al participante monitoreando la implementación de las investigaciones, y de la importancia de formar a los investigadores.

Con las respuestas de los entrevistados, los autores de este artículo elaboraron una definición de lo que sería un buen CEI,

algo que hasta ahora nadie había hecho. La definición es como sigue: “Un buen CEI sería aquel cuyos miembros están bien entrenados y pueden apoyarse en gente con la experiencia adecuada, que delibera cuidadosamente los aspectos éticos de los protocolos de investigación y su adherencia a la norma para promover la protección de los participantes y su comprensión del estudio, a la vez que apoyan y se asocian con los investigadores para facilitar la investigación ética que respeta las normas, sin imponer burocracias onerosas ni requisitos y revisiones innecesarias”. Sin embargo, según los autores, esta definición deja fuera tres elementos que consideran importantes: promover la justicia en la investigación; facilitar la implantación de una cultura de preocupación por la ética entre los investigadores; y mantener y promover la confianza de los ciudadanos en la investigación.

Una de las preocupaciones que surgen de este estudio es la falta de énfasis que ponen los presidentes en proteger a los participantes; y que los autores atribuyen a que en los últimos años se ha implantado una cultura de auditorías, que hace que las organizaciones y equipos que van a ser auditados se fijen en los elementos que les van a permitir obtener los puntajes deseados, en lugar de en alcanzar los objetivos más significativos o importantes.

#### Fuente Original

Lynch HF, Ericksen W, Clapp JT. “We measure what we can measure”: Struggles in defining and evaluating institutional review board quality. *Social Science and Medicine* 2022; 292, 114614 <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114614>

### El lugar del representante del control social en los comités de ética de investigación brasileños

(O lugar do representante do controle social nos comitês de ética em pesquisa brasileiros)

Lima DF, Anguera Lima L, Malacarne V, Cristofolletti JF

*Rev. Bioética & Derecho*, 2021; 52

<https://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/32048>

El requisito de que los comités de ética de investigación en Brasil tengan representantes de la comunidad entre sus miembros es explícito e indefinido. Explícito porque la ley brasileña requiere tal participación; indeterminado, porque la normativa vigente no establece las competencias del participante, sólo lo constituye como un brazo representativo de control social dentro del sistema que regula la conducta ética en la investigación con humanos. Este artículo tiene como objetivo analizar reflexivamente los desafíos de incluir representantes comunitarios (control social) en los comités de ética de investigación. El estudio busca mostrar quiénes son estos representantes del control social y, al mismo tiempo, abre caminos para reflexionar sobre su participación. Existe la expectativa, aún no revelada, de que la participación pública en el trabajo de los comités se verá favorecida por la imposición de reglas. Sin embargo, la imposición por sí sola puede no ser suficiente para satisfacer las expectativas de la ley.

Se concluye con la necesidad de sumar una formación continua a esta representación, con el fin de mediar la permanencia y participación activa del control social en los comités de ética.

Nota de Salud y Fármacos: los Comités de Ética en Investigación (CEIs) de Brasil deben tener al menos siete miembros, y se espera que por cada siete miembros hay un representante de la comunidad. Los autores comparan los requisitos que impone la regulación brasileña con otras regulaciones europeas. Afirma que la obligatoriedad de incluir a un miembro de la comunidad en los CEIs no ha logrado que esos representantes cumplan con las funciones que los reguladores habían imaginado.

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

### Fundamentos bioéticos que utilizan los comités de ética para la evaluación de investigaciones en seres humanos, en Antioquia

Jaramillo Arbeláez PE, Botero Bernal B, Arroyo Romero A, Yopez Pantoja ED, y Cossio Ospina MI

*Revista Latinoamericana de Bioética*, 2021; 21(2)

<https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rlbi/article/view/5268>

#### Resumen

Los comités de ética de investigación (CEI) son grupos de carácter interdisciplinar encargados de la evaluación de proyectos de investigación en los cuales participan seres humanos directa o indirectamente. Los CEI tienen diferentes funciones, procedimientos y fundamentos, tanto nacionales como internacionales, bajo los cuales se rigen para llevar a cabo su función. El objetivo del proyecto es describir los fundamentos bioéticos que tienen en cuenta los CEI al momento de establecer los criterios de evaluación de un proyecto de investigación, para

ello, se realizó una entrevista semiestructurada (encuesta) a un integrante o al CEI en pleno. Los resultados obtenidos muestran una diferencia en la aplicación de los fundamentos, que en algunos casos depende de si el CEI está o no certificado. Se encontró que los CEI no usan los mismos fundamentos porque los desconocen, no les aplican o lo hacen parcialmente. Se concluye que todos los CEI aplican la Resolución 008430 de 1993 para la evaluación, sin embargo, son flexibles en su aplicación porque esta no abarca la diversidad y complejidad de las investigaciones actuales, por lo que es urgente su actualización

**Los retos de Big Data para los comités de ética de investigación: Un estudio cualitativo suizo***(The challenges of big data for research ethics committees: A qualitative Swiss study)*

Ferreti A, Ienca M, Rivas Velarde M, Hurst S, Vayena E

*Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 2022, 17(1-2) 129–143<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/15562646211053538>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags:** Grandes bases de datos, ensayos clínicos usando grandes bases de datos, historias clínicas electrónicas, agregadores de información, CEI, diseños de investigación con grandes bases de datos, revisión de protocolos

**Resumen**

La tendencia a utilizar grandes bases de datos en la investigación en salud representa un reto para las labores de supervisión que deberían ejecutar los Comités de Ética de la Investigación (CEI). Los estándares tradicionales de calidad de la investigación y el mandato de los CEI ponen de manifiesto las debilidades existentes para enfrentar la complejidad computacional, la novedad metodológica y las limitaciones en la capacidad para auditar estas estrategias. Para comprender mejor los retos a los

que se enfrentan los CEI, exploramos las perspectivas y actitudes de los miembros de los siete CEI cantonales suizos a través de entrevistas cualitativas semiestructuradas. Nuestras entrevistas revelan la escasa experiencia que tienen los miembros de los CEI en la revisión de protocolos de investigación que utilizan las grandes bases de datos, la insuficiente experiencia de esos datos y la incertidumbre sobre cómo mitigar los riesgos de este tipo de investigación. No obstante, los CEIs podrían reforzar su supervisión formándose en el uso de esas bases de datos y en los principios éticos que se deben respetar cuando se utilizan. Pueden complementar sus conocimientos con los aportes de expertos externos y de los comités de consejería establecidos ad hoc, e introduciendo prácticas precisas compartidas.

**Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados****Efectos adversos y resultados de los ensayos clínicos oncológicos: términos y omisiones engañosas***Rev Prescrire* 2020; 40 (442): 625-626Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags:** fraude en ensayos clínicos, exageración de los beneficios, minimización eventos adversos, clasificación de eventos adversos, comportamiento de la industria, integridad de la información, términos engañosos, información engañosa

- Un grupo de autores ha documentado hasta qué punto las publicaciones que informan sobre los resultados de los ensayos clínicos oncológicos minimizan los efectos adversos de esos medicamentos. Analizaron los artículos publicados en 2016 en las cinco principales revistas de oncología, y detectaron que al informar sobre los eventos adversos de los medicamentos utilizaron un lenguaje poco informativo, subjetivo y a veces engañoso, y omitieron efectos adversos graves o fatales, especialmente en los resúmenes, las conclusiones y la discusión.

Cuando se comercializa un medicamento nuevo se dispone de muy poca información sobre sus efectos adversos [1-4]. En parte, esto se debe a que los artículos publicados en revistas médicas no siempre informan claramente los efectos adversos que se observaron durante los ensayos clínicos con los nuevos fármacos (a) [5-8].

**Redacción poco informativa o subjetiva en 4 de cada 10 ensayos**

Un grupo de oncólogos hospitalarios, interesados en el sesgo de notificación, analizó la forma en que las publicaciones de los resultados de los ensayos clínicos oncológicos, aleatorizados de fase 2 y fase 3 informan los efectos adversos graves, potencialmente mortales o fatales de estos medicamentos. El estudio incluyó los artículos que informaron los resultados de ensayos clínicos con oncológicos que se publicaron en 2016 en las siguientes cinco revistas médicas: *New England Journal of*

*Medicine*, *Lancet*, *Lancet Oncology*, *Journal of the American Medical Association* y *Journal of Clinical Oncology* (b) [9].

Los autores trataron de identificar las declaraciones vagas que incluían términos demasiado generales, subjetivos o poco informativos. Por ejemplo, algunas de estas publicaciones describieron los efectos adversos, a veces fatales, de los antineoplásicos en el resumen, la conclusión y/o la discusión como "aceptables", "tolerables", "factibles" o "manejables", son un perfil de efectos adversos "favorable", o como un fármaco "seguro". Se utilizó este tipo de términos en el 43% de las publicaciones identificadas. Al parecer, el objetivo principal de utilizar estos términos era el de desviar la atención o minimizar los efectos adversos de los medicamentos involucrados [9].

**Términos engañosos**

En las publicaciones que incluían datos sobre la incidencia de efectos adversos, la mayoría de los fármacos se describieron como si tuvieran un perfil de efectos adversos "favorable" o "tolerable". Sin embargo, comparado con los pacientes que recibieron placebo o tratamiento estándar, los pacientes que recibieron el fármaco en estudio experimentaron tasas más altas de efectos adversos graves (30 de 39 ensayos), efectos adversos potencialmente mortales (26 de 31 ensayos) o efectos adversos fatales (34 de 51 ensayos) [9].

**Omisiones engañosas**

Entre las 53 publicaciones que minimizaban los efectos adversos del fármaco, 14 no incluyeron datos sobre efectos adversos graves, 22 omitieron los datos sobre los eventos adversos potencialmente mortales y 2 no informaron las muertes [9].

Los autores de este estudio señalan que hay que hacer una evaluación de la opinión de los pacientes para saber si consideran que los efectos adversos son aceptables o tolerables. También dicen que parte de la responsabilidad recae en las revistas médicas que aceptan publicar los resultados de los ensayos sin incluir información sobre sus efectos adversos, o refiriéndose a ellos utilizando únicamente términos subjetivos o engañosos. Sin embargo, la mayoría de las revistas respalda la guía internacional CONSORT 2010, cuyo objetivo es promover las buenas prácticas en la presentación de los resultados de los ensayos clínicos. Según CONSORT, “las descripciones explícitas, sin ambigüedades u omisiones, responden mejor a los intereses de todos los lectores” [9, 10].

### En la práctica.

Los términos utilizados en las publicaciones de ensayos clínicos oncológicos a menudo están sesgados y restan importancia a los efectos adversos del tratamiento evaluado. El riesgo de subestimar los daños de un tratamiento es aún mayor para los que solo leen el resumen y la conclusión.

Para tener una idea más clara de los riesgos de un fármaco nuevo, es útil buscar otros datos disponibles que proporcionen pistas sobre sus efectos adversos: los efectos adversos conocidos de otros fármacos de la misma clase fármaco terapéutica o con la que están relacionados químicamente, y datos sobre lo que le sucede al fármaco en el organismo (farmacocinética). También deben tenerse en cuenta las características de los pacientes.

Los informes sesgados, ya sea estadísticamente o por utilizar un lenguaje sesgado como se describe en este estudio, restan importancia a los efectos adversos de los oncológicos, alimentan la dudas sobre si la utilidad de ciertos tratamientos ha sido realmente demostrada [11].

### Notas

**a.** El término efecto adverso se usa cuando se presume una relación causal entre un evento adverso y un medicamento, independientemente del nivel de incerteza. El término evento adverso se usa cuando no se ha realizado una evaluación de causalidad. Esto es frecuente en las publicaciones sobre los resultados de los ensayos clínicos, porque la atribución de causalidad sigue siendo provisional o parcial. En la práctica clínica, sin embargo, siempre que la relación causal sea plausible, es mejor considerarla un efecto adverso (ref 12).

**b-** Los autores se centraron en los efectos adversos graves, potencialmente mortales y mortales, es decir, efectos adversos de grado 3 a 5, según la clasificación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (Ref. 13). Esta clasificación también ha sido adoptada por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) (ref 14).

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1. Redacción de Prescrire “Evaluación de los riesgos del tratamiento: teniendo en cuenta los datos clínicos, la farmacología y las características del paciente” Prescrire Int 2010; 19 (105): 44-45-780.
2. Equipo editorial de Prescrire “Teniendo en cuenta los datos faltantes en la práctica diaria” Prescrire Int 2017; 26 (178): 23-27.
3. Prescrire Rédaction “Patients sous antitumoraux cytotoxiques (généralités)” Interacciones Médicamenteuses Prescrire 2020.
4. Prescrire Rédaction “Cancers: des progrès substantiels, au prix d'effets indésirables notables” Rev Prescrire 2015; 35 (382): 610-618.
5. Prescrire Rédaction “Essais cliniques: lire l'intégralité des comptes rendus” Rev Prescrire 2014; 34 (368): 466-467.
6. Redacción de Prescrire “Informe deficiente de efectos adversos en ensayos clínicos: también en urología” Prescrire Int 2011; 20 (118): 184.
7. Prescrire Rédaction “L'art d'accommoder les résultats d'essais cliniques” Rev Prescrire 2012; 32 (341): 227.
8. Sacks CA et al. “Hablando de toxicidad - “Lo que tenemos aquí es una falla en la comunicación”” N Engl J Med; 381 (15): 1406-1408.
9. Gyawali B y col. “Informar los daños de forma más transparente en los ensayos de medicamentos contra el cáncer” BMJ 2018; 363: k4383 doi: 10.1136: 3 páginas.
10. Ioannidis JPA y col. “Mejor informe de los daños en los ensayos aleatorios: una extensión de la declaración CONSORT” Ann Intern Med 2004; 141 (10): 781-788.
11. Equipo editorial de Prescrire “¿Tratar o no a los pacientes con cáncer con quimioterapia al final de la vida?” Prescrire Int 2011; 20 (117): 152-153.
12. Prescrire Rédaction “Distinguer les effets indésirables au sein des événements indésirables” Rev Prescrire 2015; 35 (383): 701-703.
13. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 5, 27 de noviembre de 2017: 155 páginas.
14. “Herramientas de estudio” de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer. eortc.org, consultado el 6 de diciembre de 2019: 3 páginas.

## Notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos con oncológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)

**Tags: fraude en ensayos clínicos, exageración de los beneficios, minimización eventos adversos, clasificación de eventos adversos, comportamiento de la industria, integridad de la información, términos engañosos, información engañosa**

Al informar sobre los resultados de los ensayos clínicos, se suelen exagerar los beneficios y minimizar los riesgos, sobre todo en el resumen y en las conclusiones. Un grupo de investigadores decidió estudiar hasta qué punto las publicaciones de los resultados de los ensayos clínicos oncológicos subestiman los eventos adversos [1].

Para ello identificaron todos los artículos que informaban resultados de ensayos clínicos oncológicos de fase II y III que se publicaron en cinco revistas médicas (New England Journal of Medicine, Lancet, Lancet Oncology, Journal of the American Medical Association, y Journal of Clinical Oncology). En total identificaron 122 ensayos, y luego verificaron cuantos de ellos incluían frases vagas, ya sea porque fueran muy generales, o porque fueran subjetivas o poco informativas. Más concretamente cuando utilizaban los siguientes adjetivos para describir los efectos de los antineoplásicos:

Tolerables o bien tolerados. Solo el paciente puede decir si el evento es tolerable.

Aceptables. ¿Aceptables para quién? ¿preguntaron a los pacientes si el nivel de toxicidad era aceptable?

Plausibles. ¿Cuál es el umbral de plausibilidad? ¿Es suficiente decir que los eventos son plausibles para obtener el consentimiento informado de los participantes?

Manejables. Los eventos adversos graves y las muertes, nunca se pueden considerar manejables.

Perfil de toxicidad favorable. ¿Favorable comparado con qué? El umbral de toxicidad tolerable varía de paciente a paciente.

Seguro. Los oncológicos que se han asociado a alguna muerte no se pueden considerar seguros.

En general, encontraron que 53 de los 122 ensayos utilizaron términos que minimizaban los eventos adversos. Catorce de estos 53 no dijeron nada sobre eventos adversos graves, 22 no incluyeron información sobre eventos que ponen en peligro la vida y dos no mencionaron muertes. Los autores lamentaron que

el artículo tildara los eventos adversos como tolerables, aceptables, o favorables sin aportar datos.

Cuando los ensayos aportaron datos sobre los eventos adversos graves, en el 77% (30 de 39) de los ensayos se presentaron más eventos adversos en el grupo experimental que en el grupo control, en el 84% hubo más eventos adversos graves en el grupo experimental (26 de 31), y en el 66% de los ensayos se registraron muertes (34/51).

Estas ambigüedades también se han detectado al informar los resultados de estudios de fase I y fase II.

En conclusión, la mayor parte de las publicaciones minimizan los eventos adversos, lo que lleva a cuestionar si se ha demostrado la utilidad de los fármacos. Esto es importante porque la mayoría de los tratamientos oncológicos son muy caros y tóxicos, y por lo tanto merecen que el profesional de la salud y los pacientes puedan hacer una buena evaluación de sus riesgos y beneficios.

#### Fuente original

1. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Reporting harms more transparently in trials of cancer drugs *BMJ* 2018; 363:k4383 doi:10.1136/bmj.k4383

### La laxa supervisión de la investigación clínica en los países en desarrollo por parte de la FDA puede perjudicar a los participantes en condiciones de vulnerabilidad

*(The FDA's lax oversight of research in developing countries can do harm to vulnerable participants)*

Michael White

*The Conversation*, 12 de noviembre de 2021

<https://theconversation.com/the-fdas-lax-oversight-of-research-in-developing-countries-can-do-harm-to-vulnerable-participants-170515>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: ensayos clínicos fuera de EEUU, FDA, personas en condición de vulnerabilidad, ética, transparencia, vigilancia, autonomía regulatoria, financiación de entidades públicas, globalización de ensayos clínicos.**

La conclusión de mi estudio más reciente, publicado en el *Journal of Clinical Pharmacology*, es que la FDA ejerce una supervisión menos estricta de los ensayos clínicos que utiliza para decidir si aprueba un medicamento cuando se realizan en el extranjero, que cuando se ejecutan en el territorio nacional [1, 2].

Mi estudio llamó la atención sobre los vacíos legales en los procesos de supervisión de la agencia, los cuales facilitan la explotación de las personas en condiciones de vulnerabilidad y permiten el uso de datos poco fiables para decidir sobre la aprobación de medicamentos. Hasta principios de la década del 2000, los participantes en los ensayos que revisa la FDA provenían casi en su totalidad de EE UU. Pero un informe del Departamento de Salud y Servicios Humanos de 2010 encontró que el 78% de los participantes en investigación clínica se inscribieron en el extranjero [3]. Los factores que parecen estar impulsando este cambio son la rapidez del reclutamiento y menores gastos, además de los vacíos regulatorios.

La frecuencia con que estos vacíos permiten que ensayos cuestionables se cuelen en el sistema no está clara, porque es fácil que los ensayos que salen mal simplemente no se divulguen

y prácticamente no se hacen inspecciones en los centros de investigación.

A manera de ejemplo, un ensayo del 2001 realizado en India permitió que en pacientes con enfermedades mentales graves se utilizara un placebo como control cuando había alternativas terapéuticas eficaces disponibles [4]. En otro ensayo realizado en la India, se informó falsamente a los pacientes que su medicación para tratar la manía ya no estaba disponible y que solo podían recibir un fármaco experimental o un placebo [5]. Algunos pacientes ni siquiera sabían que estaban en un ensayo.

En un estudio que publiqué en el 2020, cité un ensayo realizado en India y posteriormente se descubrió que los electrocardiogramas que se habían archivado como si provinieran de varias personas eran copias fraudulentas y pertenecían a una sola persona [1]. También me encontré con un ejemplo de manipulación de datos a gran escala que procedían de centros de investigación chinos, quisieron aparentar que un medicamento experimental era más efectivo de lo que realmente era.

El número de medicamentos que se aprueban pero que luego tienen que ser retirados o para los que hay que incluir nuevas advertencias de eventos adversos graves ha aumentado, de 21 por 100 medicamentos antes del 2012 a 27 por 100 medicamentos a partir de entonces [6]. Esto coincide con el dramático aumento de

ensayos clínicos que se ejecutan y que la FDA utiliza para otorgar los permisos de comercialización en el extranjero.

### Por qué es esto importante

Antes de que los investigadores puedan comenzar los ensayos con medicamentos experimentales en sujetos de investigación que residen en territorio estadounidense, las empresas deben presentar la solicitud de "Nuevo medicamento en investigación (IND)" a la FDA [7]. Estas solicitudes describen las pruebas de laboratorio que se realizaron y todos los ensayos que se planean hacer en ciudadanos estadounidenses. La FDA puede evitar que se inicien ensayos no éticos en EE UU gracias a la Ley de Comercio Interestatal de 1887, pero esto se debe a que el medicamento experimental cruza las fronteras estatales [8].

Pero hay un vacío legal cuando se trata de investigación en el extranjero, ya que el medicamento experimental no estaría cruzando las fronteras estatales de EE UU [2]. Esto significa que las empresas pueden comenzar los ensayos clínicos en el extranjero antes de que la FDA evalúe la solicitud del fármaco, y que los patrocinadores no tienen que divulgar todas las investigaciones que piensan realizar [2].

Las empresas deben presentar la "Solicitud de un medicamento nuevo" a la FDA para que la agencia apruebe la comercialización un medicamento experimental [9]. Las empresas deben incluir en esta solicitud todos los datos de los ensayos que hubieran propuesto previamente a la FDA. Sin embargo, cuando los ensayos se llevan a cabo en el extranjero sin el conocimiento de la FDA, las empresas pueden elegir a su conveniencia los ensayos que apoyan su solicitud y dejar de lado aquellos con resultados negativos [1]. Por lo tanto, es posible que la FDA no tenga una imagen completa de los posibles beneficios y efectos adversos de los medicamentos en el momento de decidir si se deben aprobar.

### Lo que está por venir

Desde la década de 1990, la proporción de financiamiento que la FDA recibe de las tarifas que deben pagar las empresas que regula ha ido aumentando [10]. Estas tarifas cubren los costos de muchas funciones de la FDA, incluyendo las aprobaciones de productos y las inspecciones de las instalaciones de fabricación, y las pagan las empresas farmacéuticas, biotecnológicas y de dispositivos, así como los fabricantes de medicamentos genéricos. Dichas tarifas de usuario se introdujeron inicialmente para acelerar el proceso de aprobación de medicamentos para el VIH al comienzo de la epidemia de VIH/SIDA.

Estas tarifas se negocian entre la FDA y las empresas y luego las aprueba el Congreso [11]. Las tarifas recientemente negociadas entrarán en vigor en el 2022 y tendrán una vigencia de cinco años. Durante la última negociación, en el 2017, la FDA propuso una tarifa para financiar las inspecciones de los centros de ensayos de los países en desarrollo, pero las empresas se negaron [1]. Consecuentemente, los centros de ensayos clínicos en el extranjero tienen 27 veces menos probabilidades de ser inspeccionados por la FDA que los de EE UU [3].

### Referencias

1. White CM. Current System of Overseeing Drug Trials in Developing Countries by the FDA Is Dangerous. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(9):928-932. doi:10.1177/1060028020906484. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028020906484>
2. White CM. Preventing a New Tuskegee: Food and Drug Administration Oversight of Overseas Research Must Match That in the United States. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 30 de septiembre de 2021. <https://doi.org/10.1002/jcph.1976>
3. <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-08-00510.pdf> (el 2 de febrero de 2022 se intentó acceder pero no fue posible)
4. Mudur G. Indian study sparks debate on the use of placebo in psychiatry trials. *BMJ* 2006; 332 :566 doi:10.1136/bmj.332.7541.566-a <https://www.bmj.com/content/332/7541/566.2>
5. SOMO. SOMO briefing paper on ethics in clinical trials - #1: Examples of unethical trials. Febrero 2008 (actualizado). <https://www.somo.nl/wp-content/uploads/2008/02/Examples-of-unethical-trials.pdf>
6. Frank, C., Himmelstein, D.U., Woolhandler, S., et al. Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals. *Health Affairs*, agosto 2014; 33(8). <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0122> <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2014.0122>
7. Página web de la FDA "Investigational New Drug (IND) Application": <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
8. Página del Senado de los Estados Unidos "The Interstate Commerce Act Is Passed": [https://www.senate.gov/artandhistory/history/minute/Interstate\\_Commerce\\_Act\\_Is\\_Passed.htm#](https://www.senate.gov/artandhistory/history/minute/Interstate_Commerce_Act_Is_Passed.htm#)
9. Página web de la FDA "New Drug Application (NDA)": <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
10. White, C.M. Why is the FDA funded in part by the companies it regulates? *The Conversation*, 13 de mayo de 2021. <https://theconversation.com/why-is-the-fda-funded-in-part-by-the-companies-it-regulates-160444>
11. Página web de la FDA "FDA User Fee Programs": <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs>

**La FDA debe sancionar sin demora a los investigadores del hospital de Minnesota que realizaron experimentos de alto riesgo no éticos, y exigir que se informe a los pacientes de que se han violado sus derechos**  
(FDA must promptly punish researchers at Minnesota hospital who conducted unethical high-risk experiments, require patients be informed their rights were violated)

Public Citizen, 17 de noviembre de 2021

<https://www.citizen.org/news/fda-must-promptly-punish-researchers-at-minnesota-hospital-who-conducted-unethical-high-risk-experiments-require-patients-be-informed-their-rights-were-violated/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: Hennepin, ensayos clínicos no éticos, consentimiento informado, ensayos clínicos en pacientes vulnerables, ensayos clínicos en pacientes agitados, CEI, IRB, ketamina, esketamina, Cole, Klein**

Los médicos infringieron la normativa de la FDA al realizar experimentos arriesgados de sedación en pacientes que no dieron su consentimiento.

La FDA debería iniciar de inmediato un procedimiento serio para hacer cumplir la ley -en concreto, un proceso formal de inhabilitación- contra dos investigadores del Centro Médico del Condado de Hennepin (HCMC) en Minneapolis, Minnesota, que violaron repetida y deliberadamente las normas de la FDA que protegen a los seres humanos, según ha declarado hoy Public Citizen en una solicitud a la agencia. Los médicos llevaron a cabo una serie de ensayos clínicos en los que probaron el peligroso anestésico general, la ketamina, y potentes sedantes en pacientes agitados sin su consentimiento.

El grupo de defensa de los consumidores también pidió a la FDA que tomara medidas similares contra el comité de ética en investigación, que en EE UU se conoce como junta de revisión institucional (IRB), del HCMC por violar las normas federales de protección de los sujetos humanos al aprobar estos ensayos sin garantizar que se aplicaran los requisitos de consentimiento informado para tales experimentos.

"El patrón de violaciones repetidas y atroces que han cometido los investigadores del HCMC y el Comité de Ética de Investigación durante un período de cuatro años, que la FDA documentó de forma exhaustiva, exige que se les aplique el castigo más severo para que los responsables rindan cuentas y para disuadir a otros de cometer faltas graves similares", dijo el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "No bastará con llamarles la atención por las violaciones que pusieron en grave peligro la salud y la seguridad de los sujetos humanos y violaron sus derechos".

Public Citizen también exigió que la FDA ordenara al HCMC que se pusiera en contacto con los más de 1.700 pacientes que fueron incluidos involuntariamente en experimentos poco éticos y les informara sobre la violación de sus derechos y de que los investigadores del centro médico podrían haber puesto su salud en riesgo.

Las violaciones regulatorias se produjeron durante la implementación de cuatro ensayos clínicos separados, que se realizaron entre 2014 y 2018. Dos ensayos dirigidos por el Dr. Jon B. Cole compararon la seguridad y la eficacia de la ketamina con el haloperidol o el midazolam para el tratamiento de pacientes agitados en el entorno comunitario, y dos dirigidos por la Dra. Lauren R. Klein evaluaron la seguridad y la eficacia relativas de cuatro fármacos sedantes - haloperidol, midazolam,

olanzapina y ziprasidona - en pacientes agitados en el servicio de urgencias del hospital.

La FDA, impulsada por una carta de queja que recibieron en julio de 2018 y que estaba firmada por Public Citizen y 64 médicos, bioeticistas y académicos, realizó en agosto de ese mismo año una inspección de los registros del IRB del HCMC relacionados con la revisión y aprobación de los ensayos clínicos de Cole y Klein. Luego, en abril de 2019, los inspectores de la agencia analizaron los archivos de investigación de Cole y Klein para estos ensayos. Los informes de inspección de la FDA y las cartas de advertencia que la agencia envió a Cole y Klein en mayo de este año describen las graves violaciones regulatorias observadas durante estas inspecciones.

Los hallazgos descritos en los documentos de inspección de la FDA y en las cartas de advertencia confirmaron las detalladas acusaciones que Public Citizen mencionó en la carta enviada a la FDA y a la OHRP en julio de 2018. La FDA descubrió que tanto Klein como Cole habían llevado a cabo sus ensayos clínicos sin haber presentado una solicitud de medicamento nuevo en investigación (IND) a la agencia. La IND es una solicitud escrita, detallada, que se hace a la FDA para que esta autorice la administración de medicamentos experimentales a seres humanos en un ensayo clínico.

Las cartas de advertencia de la FDA descubrieron que tanto Cole como Klein habían presentado anteriormente sendas INDs a la FDA para llevar a cabo ensayos clínicos que eran "sustancialmente similares" a los fármacos experimentales que utilizaron en los ensayos cuestionados. Sin embargo, los INDs que presentaron habían sido retirados (en el caso del Dr. Cole) o suspendidos (en el caso del Dr. Klein) por incluir graves deficiencias que representaban riesgos inaceptables para los pacientes elegibles que se inscribieran en ellos. Sorprendentemente, según la FDA, tanto Cole como Klein procedieron a realizar repetidamente ensayos clínicos sustancialmente similares, donde se utilizaban los mismos medicamentos experimentales, sin presentar un IND y sin abordar las deficiencias identificadas por la FDA que suponían un riesgo inaceptable para los sujetos.

Además, la FDA descubrió que tanto los investigadores como el CEI del HCMC no cumplieron las normas de la FDA que exigen el consentimiento informado de los participantes en los ensayos clínicos. Los inspectores de la FDA también citaron al CEI del HCMC por no garantizar la implementación de salvaguardias adicionales para proteger a los sujetos considerados vulnerables a la coacción o la influencia indebida en ninguno de los cuatro ensayos.

"Hay pruebas claras de que Cole y Klein trataron deliberadamente de eludir los requisitos de presentar el IND a la

FDA y la obtención del consentimiento informado", dijo Carome. "Los argumentos para que la FDA los descalifique a ellos y al CEI del HCMC son abrumadores".

En virtud de las inhabilitaciones solicitadas por Public Citizen, se prohibiría a Cole y Klein realizar ensayos clínicos en los que se probaran medicamentos o dispositivos experimentales durante un periodo de tiempo determinado. Asimismo, la descalificación del

CEI del HCMC lo inhabilitaría para revisar los ensayos clínicos regulados por la FDA.

Puede leer la solicitud en inglés en este enlace.

<https://default.salsalabs.org/T32853ce6-9e3c-47d8-9ecc-ed376a7750db/d5703049-42c4-45ee-b1c8-efe57050d914>

## Confiabilidad de los datos que aparecen en los registros de ensayos clínicos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: comparación de registros de ensayos clínicos, clinicaltrials.org, EUCRA CT, ECA, ISRCTN, registro ensayos clínicos OMS, errores en registros de ensayos clínicos, confiabilidad de los registros de ensayos clínicos, consistencia en los registros de ensayos clínicos**

Speich et al. acaban de publicar en JAMA [1] los resultados de una investigación en la que compararon la información que sobre un mismo ensayo clínico aparece en varios registros de ensayos clínicos. Los registros de ensayos clínicos son importantes porque ofrecen un panorama bastante completo de la investigación que se está implementando, pudiendo evitar la duplicación innecesaria de estudios y, al tener que especificar los criterios de valoración, también ayudan a prevenir los sesgos de publicación (por ejemplo, los cambios en las medidas de impacto o el publicar solo los resultados positivos).

Si bien la OMS recomienda que, en la medida de lo posible, los protocolos se incluyan en un solo registro, cuando se trata de estudios multicéntricos es frecuente que la regulación nacional obligue a incluirlos en varios registros.

Para este estudio, los autores partieron de 360 ensayos clínicos aleatorios (ECAs) que habían utilizado en otra investigación (excluyeron los estudios piloto y los de Fase I) y que habían sido aprobados en el 2012 por los comités de ética de la investigación de Suiza, el Reino Unido, Alemania y Canadá. Trataron de localizar a estos ensayos clínicos, utilizando los números de registro que aparecían en los protocolos, en los registros de ensayos clínicos de la OMS, de EE UU, de la Unión Europea, del Reino Unido (ISRCTN) y en Google.

Luego extrajeron los datos que figuraban en cada uno de los registros para cada uno de los ECAs, excepto los ítems específicos de cada registro que por su naturaleza iban a ser diferentes (por ejemplo, el número de registro, los contactos, la fecha de registro) y los datos que requerían una cantidad importante de recursos como los criterios de inclusión y exclusión, y las medidas secundarias de impacto. Todos los datos se extrajeron por duplicado, y cuando hubo discrepancias se discutieron y resolvieron.

Para medir la confiabilidad de los datos, se comparó la información que se extrajo de cada uno de los registros para un mismo ensayo.

De los 360 protocolos que se habían aprobado en 2012, 197 figuraban en más de un registro: 151 estaban en dos registros, y 46 en tres registros. De los 197, 79% fueron patrocinados por la

industria, el 96% estaban registrados en ClinicalTrials.gov, 94% en Eudra CT, 10% en ISRCTN y 24% en otros registros.

Los registros informaron adecuadamente (>90%) sobre la mayoría de las variables de interés, excepto en dos casos: EucraCT no informó la fecha en que se inscribió al primer paciente, y el patrocinador no siempre estaba claro en ClinicalTrials.gov, y EudraCT solo lo informó para el 89% de los ECAs. La publicación del ensayo solo estaba en 101 de los 188 ECAs que figuraban en ClinicalTrials.gov (54%), 8 de los 20 que aparecían en ISRCTN (40%), 15 de los 185 registrados EUDRA CT (8%), y 2 de los 47 ECAs que aparecían en otros registros (4%). Sin embargo, había información de resultados para el 69% de los ECAs registrados en Eudra CT, el 57% de los registrados en ClinicalTrials.gov, y para ninguno de los registrados en ISRCTN o en otros registros.

La proporción de ECAs para los que la información que aparecía en todos los registros era la misma fue de: 90% para el patrocinador (178 de 197); 90% para la fuente de financiamiento (18 de 20, la n total es baja porque los investigadores no encontraron esa información en ClinicalTrials.gov), y 78% para la medida primaria de impacto (154 de 197). Para el estatus del ensayo, el tamaño de la muestra y la fecha de inscripción del primer participante, las tasas de coincidencia fueron 46%, 63% y 2%, respectivamente.

En referencia a la disponibilidad de resultados, hubo concordancia para el 62% de los ECAs que incluyeron en el registro un resumen de resultados, y para el 46% de los ECAs que informaron donde se había publicado el estudio.

Los investigadores entrevistaron por correo electrónico a los representantes de los registros de ensayos clínicos de EE UU, la Unión Europea, el Reino Unido, Alemania, Nueva Zelanda, Australia, Japón e India. Según los entrevistados hay iniciativas para armonizar la información de los registros de ensayos clínicos (alrededor de los indicadores que propone la OMS), y también hay reuniones entre los responsables de los registros. Sin embargo, reconocieron que la normativa legal de cada país puede impedir que la armonización sea total. También dijeron que el problema principal es que los patrocinadores no siempre actualizan oportunamente los registros, e insistieron en que los patrocinadores son responsables de la calidad y precisión de la información que se reporta.

Al preguntar qué se podría hacer para mejorar la situación, dos representantes sugirieron que las revistas deberían comprobar

algunas cosas, como por ejemplo si los estudios están registrados. También sugirieron que se deberían vincular los informes finales de los CEIs con los registros.

En resumen, para ninguna de las características de los ECAs se observaron niveles de concordancia superiores al 90% entre los diferentes registros. Preocupa que en el caso de las medidas de impacto, el estado del ensayo y la muestra, los niveles de concordancia fueran solo del 78%, 46% y 63%, respectivamente.

**Resultados** En esta revisión sistemática de 197 ensayos clínicos aleatorios registrados en más de un registro de ensayos, el patrocinador y el financiador tuvieron el mayor nivel de acuerdo (90%) entre los registros. El resultado primario tuvo un acuerdo del 78%; el estado del ensayo, el 46%; y el tamaño de la muestra objetivo, el 63%.

**Significado.** Los hallazgos sugieren que hay una baja fiabilidad de las características clave en los registros de ensayos clínicos, lo que plantea preocupaciones sobre la utilidad de la información proporcionada en los registros.

### Resumen

**Importancia** Los registros de ensayos clínicos son importantes para obtener una visión general de los esfuerzos de investigación en curso y para disuadir e identificar el sesgo de publicación y la notificación selectiva de resultados. La fiabilidad de la información de los registros de ensayos es incierta.

**Objetivo** Evaluar la fiabilidad de la información en los registros para los ensayos con múltiples registros.

**Revisión de la evidencia** Para esta revisión sistemática, se evaluaron 360 protocolos de ensayos clínicos aleatorios (ECA) aprobados por los comités de ética de la investigación en Suiza, el Reino Unido, Canadá y Alemania en 2012. Se realizaron búsquedas en los registros de ensayos clínicos desde marzo hasta septiembre de 2019 para los registros correspondientes de estos ECA. Para los ECA que se registraron en más de 1 registro de ensayos clínicos, se extrajeron por duplicado las características clave del ensayo que deberían ser idénticas entre todos los registros de ensayos (es decir, patrocinador, fuente de financiación, resultado primario, tamaño de la muestra objetivo, estado del ensayo, fecha de la primera inscripción de pacientes, resultados disponibles y publicación principal indexada). La concordancia entre los diferentes registros de ensayos para estas características clave se analizó de forma descriptiva. Los análisis

de los datos se llevaron a cabo del 1 de mayo al 30 de noviembre de 2020. Los representantes de los registros de ensayos clínicos fueron entrevistados para discutir los hallazgos del estudio entre el 1 de febrero y el 31 de marzo de 2021.

**Resultados** El análisis incluyó 197 ECA inscritos en más de un registro de ensayos (151 en 2 registros y 46 en 3 registros), con 188 ensayos en ClinicalTrials.gov, 185 en la Base de Datos de Ensayos Clínicos de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la Unión Europea (EudraCT), 20 en ISRCTN y 47 en otros registros. La concordancia de la información clave en todos los registros fue la siguiente: 178 de 197 ECAs (90%; IC 95%, 85%-94%) para el patrocinador, 18 de 20 (90%; IC 95%, 68%-99%) para la fuente de financiación (la financiación no se informó en ClinicalTrials.gov), 154 de 197 (78%; IC del 95%, 72%-84%) para el resultado primario, 90 de 197 (46%; IC del 95%, 39%-53%) para el estado del ensayo, 122 de 194 (63%; IC del 95%, 56%-70%) para el tamaño de la muestra objetivo, y 43 de 57 (75%; IC del 95%, 62%-86%) para la fecha de inscripción del primer paciente cuando el tiempo de comparación se aumentó a 30 días (la fecha de inscripción del primer paciente no se informó en EudraCT). Para la disponibilidad de los resultados en los registros de ensayos, el acuerdo fue de 122 de 197 ECA (62%; IC del 95%, 55%-69%) para los datos resumidos informados en el registro y 91 de 197 (46%; IC del 95%, 39%-53%) para si se indexaba un artículo publicado con los resultados principales. Los representantes de los registros de ensayos clínicos declararon que los diferentes requisitos legales eran la principal razón de las incoherencias.

**Conclusiones y relevancia** En esta revisión sistemática, para una proporción sustancial de ECAs registrados, la información sobre las características clave de los ensayos fue inconsistente entre los registros de ensayos, lo que plantea preocupaciones sobre la fiabilidad de la información proporcionada en estos registros. Puede ser necesaria una mayor armonización entre los registros de ensayos clínicos para aumentar su utilidad.

### Fuente original:

1. Speich B, Gloy VL, Klatte K, et al. Reliability of trial information across registries for trials with multiple registrations. A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2128898. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28898 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785663>

## Sugerencias para que la FDA exija la presentación de resultados de los ensayos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags:** FDAAA, resultados estudios post comercialización, aprobación condicional, revisión acelerada, BIMO, NIH, Final Rule, multas a investigadores, multas a patrocinadores de estudios

Un artículo publicado en JAMA [1] describe el marco legal que autoriza a la FDA a exigir la publicación de los ensayos clínicos, explica algunas de acciones que hasta la fecha ha implementado la FDA para promover esta práctica, y hace cuatro recomendaciones que la FDA y los NIH podrían implementar

para mejorar el cumplimiento de la normativa. A continuación, destacamos algunos de los puntos más importantes.

La sección 801 de la Ley de Enmiendas de la FDA (*FDA Amendments Act o FDAAA*) de 2007, dice que las "partes responsables" (generalmente los patrocinadores) de los "ensayos clínicos que cumplen ciertas características" e involucran a productos regulados por la FDA tienen que registrarse en ClinicalTrials.gov durante los primeros 21 días desde la

inscripción del primer participante, y tienen que incluir un resumen del resultado de los ensayos en un plazo de 12 meses a partir de la fecha de conclusión del ensayo. También hay que incluir el protocolo y el plan de análisis estadístico. Están excluidos de esta norma los ensayos de fase I, los estudios de viabilidad de dispositivos y los ensayos que se concluyeron antes del 18 de enero de 2017, y los de fármacos y dispositivos no aprobados, autorizados o habilitados por la FDA.

En algunas circunstancias, el plazo para la presentación de resultados se puede alargar, por ejemplo, cuando el producto no ha recibido el permiso de comercialización y todavía está en desarrollo, o si se va a solicitar el permiso de comercialización para segundos usos en el plazo de un año desde la fecha en que se concluyó el ensayo.

El Ministerio de Salud y los Institutos Nacionales de Salud elaboraron una guía más detallada para cumplir con el requisito de la presentación de resultados La Regla Final (The Final Rule), que entró en vigor en enero de 2017. Es decir, la FDA y los NIH comparten la responsabilidad de hacer cumplir la FDAAA, y los NIH pueden paralizar las becas que entregan a los investigadores si no cumplen con los requisitos de notificación de la FDAAA. A pesar de todo, se estima que el 60% de los ensayos no informan los resultados a tiempo, y más del 30% de los ensayos concluidos entre el 18 de enero de 2017 y el 18 de enero de 2021 todavía no han informado resultados. Este problema afecta tanto a los ensayos patrocinados por la industria como por las universidades.

LA FDA identifica a los estudios que no cumplen con los requisitos de notificación a través de su programa BIMO (Bioresearch Monitoring) y de las denuncias de terceros. Posteriormente prioriza los estudios según su riesgo para la salud pública y, si amerita, envía una nota de preaviso al patrocinador indicando que van a verificar, en un plazo de 30 días, si está cumpliendo con los requisitos de entrega de información, y que podrán imponer sanciones de hasta US\$10.000 por cada día de atraso en el cumplimiento de los requisitos o incluso iniciar un proceso penal.

Los autores, utilizando la ley de acceso a la información, obtuvieron 58 cartas de preaviso que emitió la FDA entre el 2013 y el 29 de abril de 2021, todas se referían a la falta de notificación de resultados menos una que era por falta de registro. Salta a la vista que este número o de cartas es diminuto comparado con el número de infracciones a la norma; llama la atención que la mayoría de los preavisos se enviaron a la industria y, en menor proporción a universidades y otro tipo de organizaciones. No se envió ninguno a una agencia federal, como los NIH; y se pudo comprobar que estas notificaciones funcionan, pues a 17 de agosto de 2021, más del 90% de los 57 destinatarios habían comunicado la información faltante a ClinicalTrials.gov, y lo hicieron dentro de una la mediana del tiempo de tres semanas.

Sugerencias para fortalecer el cumplimiento de los requisitos de entrega de información:

1. La FDA podría enviar más preavisos. La FDA todavía tiene que advertir a miles de responsables por no haber informado los resultados, incluyendo a patrocinadores gubernamentales como los NIH. Además, en lugar de depender de las inconsistentes investigaciones del BIMO y de las quejas de terceros para identificar los ensayos que no cumplen, la FDA podría utilizar la lista actualizada de los problemas con la FDAAA 801 que mantienen los NIH para identificar rápidamente los posibles infractores y emitir las Pre-Notificaciones según corresponda.
2. La FDA podría hacer públicas todos los preavisos que emita. Podrían publicarse en el sitio web de la FDA con un enlace cruzado a ClinicalTrials.gov.
3. La FDA se podría asegurar de que los preavisos incluyen plazos claros para la adopción de nuevas medidas en caso de que no se comuniquen los resultados.
4. Si los recursos o el personal de la FDA siguen siendo limitados, la agencia podría establecer y aplicar de forma coherente criterios objetivos para priorizar los esfuerzos de aplicación de la norma, incluyendo la priorización basada en riesgo que describe la guía publicada por la FDA, la duración del incumplimiento, el tamaño del ensayo, la población de pacientes afectada, la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos alternativos.
5. Los NIH podrían apoyar a la FDA y mejorar sus propios esfuerzos de aplicación de la norma. En lugar de esperar a que la FDA envíe preavisos y avisos, los NIH podrían utilizar su propia lista de problemas con la FDAAA 801 para identificar los ensayos que no cumplen la normativa y enviar recordatorios a las partes responsables. Si la parte responsable recibe fondos de los NIH, los NIH también podrían advertir que se pueden retener los fondos de futuras subvenciones hasta que el ensayo cumpla con la normativa. Además, el Congreso podría actuar asignando explícitamente fondos para los esfuerzos de aplicación de la FDAAA por parte de los NIH y la FDA, ya que la FDAAA impuso nuevas obligaciones reglamentarias a ambos sin asignar nuevos fondos.

Los autores concluyen que la FDA puede y debe aprovechar sus herramientas para lograr el cumplimiento de la ley para garantizar la presentación oportuna de la información de los resultados de los ensayos en ClinicalTrials.gov. De este modo, la FDA podría lograr que se divulgaran los importantes resultados que faltan y demostrar su compromiso con proteger a los pacientes mediante la transparencia de los ensayos clínicos.

#### Fuente original

1. Ramachandran R, Morten CJ, Ross JS. Strengthening the FDA's Enforcement of ClinicalTrials.gov Reporting Requirements. JAMA. 2021;326(21):2131–2132. doi:10.1001/jama.2021.19773

## La FDA emite borrador de guía sobre el uso de los datos de la práctica clínica para apoyar decisiones regulatorias sobre medicamentos y productos biológicos

(FDA Issues Draft Guidance on Use of Real-World Information to Support FDA Regulatory Decision-Making for Drugs, Biologics)

Robert P. Charrow, James C. Fraser, Nancy E. Taylor

*National Law Review*, 1 de octubre de 2021

<https://www.natlawreview.com/article/fda-issues-draft-guidance-use-real-world-information-to-support-fda-regulatory>

Traducido y Editado por Salud y Fármacos, publicado *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras y Políticas* 2021; 24(4)

**Tags:** guía regulatoria, datos de la práctica clínica, datos del mundo real, Leu de curas del Siglo XXI, PDUFA, criterios de inclusión y exclusión, definición de variables, mejorar calidad de datos

El 30 de septiembre de 2021, la FDA emitió el borrador de guía para la industria sobre el uso de datos y evidencia de la práctica clínica (mal llamada “del mundo real”) para respaldar las decisiones regulatorias que toma la FDA que se relacionan con la efectividad y seguridad de los medicamentos y productos biológicos. La guía está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/152503/download>

La ley Prescription Drug User Fee 2028-2022 (PDUFA VI) y la Ley de Curas del Siglo XXI (“la Ley de Curas”) requieren que la FDA avance en construir un programa de evidencia y datos de la práctica clínica. La Ley de Curas exige que la FDA establezca si se pueden utilizar datos de la práctica clínica para (a) respaldar la aprobación por parte de la FDA de una nueva indicación para un medicamento ya aprobado por la FDA; y (b) respaldar o satisfacer los requisitos de estudios post -comercialización.

El Congreso dejó claro que los datos de la práctica clínica no pueden reemplazar los estándares de la FDA para la aprobación de medicamentos y productos biológicos. En particular, la guía recomienda que:

- Los patrocinadores envíen sus protocolos y planes de análisis estadístico a la FDA antes de realizar el estudio no intervencionista;
- Se debe evaluar cada una de las fuentes de datos que se utilicen para determinar si estos y la información disponible son apropiados para evaluar la hipótesis del estudio;

- El protocolo y el plan de análisis del patrocinador deben tener en cuenta y mitigar el efecto que podría tener la falta de datos importantes en la base de datos, en los resultados de sus análisis;
- Cuando corresponda, los patrocinadores deben validar los datos que se extraen y utilizan, y determinar si son apropiados para evaluar los criterios de valoración de interés;
- Los protocolos y planes del estudio deben (a) definir claramente las fases del diseño del estudio, (b) incluir una descripción detallada de los métodos para determinar cómo se implementarán los criterios de inclusión y exclusión de la población, (c) demostrar que los datos se puede utilizar para identificar los productos específicos de interés y la duración de la exposición a esos productos, (d) considerar cuidadosamente y validar cuando sea apropiado, la disponibilidad, precisión e integridad de los datos sobre el criterio de valoración de interés, y (e) considerar adecuadamente las covariables clave (incluyendo los factores de confusión y los modificadores de efectos); y
- El protocolo de estudio y el plan de análisis deben especificar la procedencia de los datos para garantizar su integridad.

La FDA ha reconocido que a medida que los métodos y tecnologías de investigación continúen evolucionando, y la calidad de los datos de la práctica clínica mejore, así como los métodos analíticos, los datos y la evidencia de la práctica clínica podrían ir desempeñando un papel cada vez más importante en las decisiones regulatorias de la FDA.

## La FDA emite una guía sobre los diseños de los estudios utilizando datos de la práctica clínica

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags:** Bid Data, historias clínicas electrónicas, diseños de estudios clínicos, Real World Data, datos de la práctica clínica

Mary Ellen Schneider informa [1] que la FDA ha publicado un borrador de guía para la industria sobre cómo se podría utilizar la información que proviene de la práctica clínica (Real World Data) en los ensayos clínicos, y sobre cómo estos datos se podrían incorporar al diseño de estudios no intervencionales. Este documento forma parte de una serie que ha ido publicando la FDA para el uso de este tipo de datos. Esta guía: Draft guidance on RWD está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/154714/download> Resumimos los puntos más importantes.

El borrador de la guía explica cómo se deberían aplicar las normas de la FDA para solicitar la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos en desarrollo (investigational drug new drug IND) a los diseños de los estudios que utilizan datos de la práctica clínica; y aclara las expectativas de la agencia sobre las solicitudes de permisos de comercialización, tanto de fármacos químicos (new drug application NDA) como biológicos (biologics license application BLA) que utilizan datos de la práctica clínica para documentar su seguridad o eficacia.

### Aplicación a los IND

Se discute la aplicabilidad de las regulaciones IND (parte 312) a los estudios que utilizan datos de la práctica clínica, incluyendo su posible utilización en estudios intervencionales (identificación

de los participantes, establecimiento de medidas de impacto), incluyendo los que utilizan controles históricos.

### Diseños de estudios no intervencionales

La FDA recomienda que los patrocinadores se pongan en contacto con la FDA en las primeras etapas del diseño de un estudio no intervencional que se pretenda utilizar para apoyar una solicitud de comercialización. La FDA recomienda que los patrocinadores proporcionen versiones preliminares del protocolo de estudio propuesto y del plan de análisis estadístico (statistical analysis plan SAP) para que la agencia los revise antes de que finalicen los documentos.

Los planes de análisis deben finalizarse antes de empezar a hacerlos, y todas las revisiones al protocolo deben llevar un sello con la fecha de la enmienda y una justificación.

El protocolo debe incluir una descripción de todas las fuentes de datos a las que se ha accedido para diseñar el estudio y explicar por qué se han seleccionado ciertas fuentes y desechado otras. También debe describir las características de las poblaciones en donde se seleccionará a los participantes y de los participantes en el estudio, y anotar cualquier diferencia entre ellas que pueda afectar a los resultados finales del estudio. Se aconseja establecer mecanismos para poder rastrear los análisis estadísticos.

Al igual que cuando se trata de ensayos clínicos, la agencia recomendó publicar los protocolos en un sitio web de acceso público, como [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), para fomentar la transparencia.

Los estudios no intervencionales que solo utilicen bases de datos tendrán que vigilar la confiabilidad de los datos de la práctica clínica y la integridad de la información. En el caso de que se realicen otras actividades complementarias, tendrán que asegurar la protección de los derechos de los participantes.

La FDA anima a los patrocinadores a utilizar un plan de gestión de la calidad para la supervisión de estos estudios basado en riesgo. En caso de que detecten eventos adversos, deberán notificarlos a la FDA.

### Fuente original

1. Schneider ME. FDA issues draft guidance on study designs using real-world data. *RAPS*. 9 December 2021 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/12/fda-issues-draft-guidance-on-study-designs-using-r>

[FDA: Draft guidance on RWD](https://www.fda.gov/media/154714/download) disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/154714/download>

## Exclusividad al ámbito académico en el proyecto europeo de ensayos clínicos

Andrea Pérez

*Redacción Médica*, 14 de enero de 2022

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/exclusividad-al-ambito-academico-en-el-proyecto-europeo-de-ensayos-clinicos-2697>

Un gran paso para transformar el curso de los ensayos clínicos en Europa. Es el que ha dado la Unión Europea al lanzar la iniciativa Aceleración de los Ensayos Clínicos en la UE (ACT UE), basada en cambiar la manera en la que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos. El principal objetivo del proyecto es "seguir desarrollando Europa como centro de coordinación de la investigación clínica, promover aún más el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, e integrar mejor la investigación clínica en el sistema sanitario europeo". Para ello, apuesta por diferentes medidas como dotar de exclusividad al ámbito académico para mejorar las políticas o reforzar la coordinación entre el asesoramiento científico.

El documento de estrategia de ACT EU ha sido publicado esta semana y tendrá validez en 2022 y 2023. Se mantiene en línea con los objetivos de innovación en ensayos clínicos establecidos en la estrategia de la red de agencias europeas de medicamentos (Emans) para 2025 y la Estrategia Farmacéutica de la Comisión Europea. Los encargados de desarrollar esta iniciativa han sido la Comisión Europea (CE), los Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Europa es un entorno proclive para la innovación, investigación y desarrollo; pero precisa de una adecuada regulación para que estos estudios den sus frutos y prosperen, tanto en el desarrollo de los nuevos medicamentos como en las modificaciones de los ya existentes. Cerca de un 40 por ciento de los ensayos clínicos están avalados por la academia y un 60 por ciento por la industria

farmacéutica, con un cambio significativo a raíz de la pandemia del Covid-19.

### La iniciativa Aceleración de los Ensayos Clínicos en la UE

De hecho, los ensayos relacionados con el coronavirus han puesto sobre la mesa numerosas deficiencias e irregularidades como "la falta de armonía de los requisitos reglamentarios entre los Estados miembros", lo cual complica la presentación de solicitudes; la lentitud en las autorizaciones de prueba que impactan en la capacidad de respuesta de la investigación, necesaria en un momento de crisis de salud pública; y los gastos elevados. "Las flexibilidades regulatorias establecidas durante la pandemia podrían aplicarse en un entorno de investigación receptivo", afirman desde la Unión Europea.

Estas son las acciones concretas que enumeran en el documento y que servirán de guía a partir de ahora:

1. Mapear iniciativas existentes y desarrollar una estrategia de racionalización de la gobernanza (alineando diferentes grupos de expertos).
2. Rastrear el desempeño de los ensayos clínicos europeos e incluir la promoción de ensayos multinacionales más grandes.
3. Establecer una plataforma de múltiples partes interesadas, incluidos los pacientes, después del análisis de las partes interesadas.

4. Implementar la modernización de la gestión de datos de la seguridad clínica.
5. Analizar los datos de los ensayos clínicos aprovechando las oportunidades académicas europeas e iniciativas internacionales para mejorar el impacto de la formulación de políticas y la financiación en los resultados de la investigación para apoyar la toma de decisiones basada en evidencia.
6. Planificar y lanzar una campaña de comunicación para involucrar a todos los expertos, académicos, pymes, financiadores, organismos y profesionales de la salud.
7. Reforzar la coordinación entre el asesoramiento científico sobre la aprobación de ensayos clínicos y el diseño de los mismos.
8. Desarrollar y publicar metodologías clave para orientar los ensayos clínicos complejos. Asimismo, se fortalecen los vínculos entre innovación y los foros de asesoramiento científico.
9. Establecer con éxito el seguimiento de la seguridad de los ensayos clínicos y el puente con la Acción Conjunta EU4Health y comenzar su integración en un marco de control de seguridad previo y posterior a la comercialización.
10. Ofrecer un plan de estudios de capacitación en ensayos clínicos que incluya módulos sobre desarrollo de fármacos y ciencia regulatoria con vínculos con universidades y PYME (sirviendo como un "ecosistema" educativo).

### **Ensayos clínicos en la UE: better together**

Eduard Rodellar, Faus & Moliner Abogados

*El Global*, 14 enero 2022

<https://elglobal.es/opinion/tribunas/ensayos-clinicos-en-la-ue-better-together/>

Este año 2022 que recién empezamos se inicia con muy importantes novedades en el ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos. Como estaba previsto, este próximo 31 de enero entrarán en funcionamiento el portal del Sistema de Información de Ensayos Clínicos ("CTIS", por sus siglas en inglés) y la base de datos de ensayos de la UE. Con el cumplimiento de este hito, ya será plenamente aplicable el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos (Reglamento 536/2014). Tendremos por fin unas mismas reglas de juego en todos los Estados miembros de la UE y del llamado Espacio Económico Europeo (EEE), lo que incluye también a Islandia, Liechtenstein y Noruega.

El portal CTIS sin duda será una herramienta relevante para todos los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos en la UE, sobre todo para los promotores, operando como una "ventanilla única" para la solicitud, evaluación y supervisión de estos ensayos. Así, los ensayos se autorizarán a través de un procedimiento coordinado entre todos los Estados miembros involucrados, dirigido por uno de ellos (Estado miembro notificante de referencia), mediante el principio de reconocimiento mutuo. Cada solicitud a través del CTIS será única e incluirá la misma documentación científica del ensayo (Parte I) para todos los Estados, complementada con la documentación específica de la Parte II (materiales para el reclutamiento de pacientes, consentimiento informado, gestión de muestras biológicas, etc) a evaluar por cada uno de los Estados implicados. Pero estos nuevos procesos en materia de ensayos

clínicos también serán relevantes, en definitiva, para todos nosotros; entre otras cosas, porque dispondremos de un sitio web de público acceso con información detallada, objetiva y sin sesgos, en todas las lenguas oficiales de la UE, sobre todos los ensayos clínicos realizados en su territorio. Podremos consultar los documentos de cada ensayo, detalles de su evaluación, así como un resumen de sus resultados en un formato y lenguaje fácilmente comprensibles.

Con la plena aplicación del Reglamento este 31 de enero, quedará derogada la Directiva sobre Ensayos Clínicos -aprobada hace ya casi 20 años (Directiva 2001/20/CE)- y las normativas nacionales que se dictaron en aplicación de la citada Directiva. No obstante, el Reglamento también contempla a partir de entonces un periodo transitorio de 3 años, hasta el 31 de enero de 2025, plazo en que se requerirá que todos los ensayos clínicos en curso hayan realizado la transición al Reglamento y su autorización conste en CTIS. Así, por el momento, durante esta primera anualidad (hasta el 31 de enero de 2023), las solicitudes iniciales de ensayos clínicos todavía podrán presentarse bien según con el Reglamento o según la norma nacional vigente hasta ahora (en nuestro caso, el Real Decreto 1090/2015).

Con la implementación de estos elementos crearemos un entorno aún más favorable para la realización de ensayos clínicos en la UE. A buen seguro todos ganaremos en eficiencia, seguridad y transparencia. Juntos mejor, también en este ámbito.

### **La Comisión Europea emite normas para seleccionar a los evaluadores de las reacciones adversas en los ensayos clínicos** Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: El Reglamento de Ejecución (UE) 2022/20, Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo, Ema, Agencia Europea de Medicamentos, EudraVigilance**

La Comisión Europea ha publicado una norma explicando el proceso para la selección de un Estado miembro para que evalúe la información sobre las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, y describe sus responsabilidades en la detección de señales de seguridad en los ensayos clínicos. A continuación,

resumimos los aspectos más importantes informados por la Regulatory Association of Professionals Society RAPS [1].

El Reglamento de Ejecución (UE) 2022/20 de la Comisión, publicado el 7 de enero de 2022, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta al establecimiento de normas y procedimientos para la cooperación de los Estados miembros en la evaluación de la seguridad de los ensayos clínicos (Texto con relevancia para la Comunidad Económica Europea) está disponible en castellano en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0020&from=EN>

La legislación europea exige que los patrocinadores de ensayos clínicos notifiquen a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a los medicamentos en investigación, y le envíen informes anuales de seguridad. La EMA remite la información a los Estados miembros afectados, que cooperan en la revisión de los datos. Esta norma describe el modo en que los Estados miembros afectados abordan esa tarea.

Cuando la nueva molécula se está testando en un solo Estado miembro, es ese estado el que tiene que analizar los informes de seguridad. La única condición es que se haga de forma que se garantice la transparencia y se permita la continuidad, en caso de que el ensayo pase a ser multicéntrico.

Si el patrocinador involucra a dos o más Estados miembros, cualquiera de ellos puede manifestar su interés en dirigir las evaluaciones de seguridad y tienen siete días desde la autorización del ensayo para hacerlo. Si hay más de una solicitud, el Estado miembro informante tiene cinco días para elegir al Estado miembro que evaluará la seguridad; si no hay ninguna solicitud, el Estado miembro informante elige entre los Estados miembros involucrados en el estudio. En cualquier caso,

la Comisión pide que al elegir al Estado miembro se tenga en cuenta la carga de trabajo y la experiencia con la sustancia activa.

El Estado miembro que evalúa la seguridad tiene que seleccionar y evaluar todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que se notifican a la base de datos EudraVigilance, y debe identificar los problemas de seguridad relacionados con el principio activo y el medicamento en investigación. Estas tareas, y otras que establece el reglamento se deben realizar dentro de los tres meses después de que se haya concluido el ensayo clínico en todos los Estados miembros.

Se debe hacer un análisis al menos quincenal de los datos de seguridad que se informan a EudraVigilance, pero ese periodo se puede ampliar a 30 días si el producto ya está aprobado en la Unión Europea, o se puede reducir dependiendo del perfil de seguridad del principio activo o si el uso de ese principio activo se desvía mucho de la práctica clínica habitual.

El resto de los Estados miembros pueden comentar o cuestionar las evaluaciones.

El reglamento también contempla el papel de otros Estados miembros. La Comisión quiere que los Estados miembros informantes y afectados apoyen las revisiones de seguridad y "tengan la posibilidad de comentar y plantear dudas sobre las evaluaciones". Los Estados miembros deberán elaborar conjuntamente "una guía de buenas prácticas que describa los procedimientos detallados de cooperación en materia de seguridad, incluyendo los plazos correspondientes y el contenido de los informes de evaluación".

#### Fuente original

1. Nick Paul Taylor. European Commission creates rules for allocating clinical trial safety oversight. RAPS, 12 de enero de 2022. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/1/european-commission-creates-rules-for-allocating-c>

### La EMA publica una guía para los estudios basados en registros (*EMA publishes guideline on running registry-based studies*)

Nick Paul Taylor

*Regulatory Affairs Professionals Society*, 28 de octubre de 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/10/euro-roundup-ema-publishes-guideline-on-running-re>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: registros de pacientes, estudios clínicos, estudios post comercialización, ensayos clínicos, ECA, real world data, información de la práctica clínica**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó recomendaciones dirigidas a los titulares y a los solicitantes de permisos de comercialización sobre los aspectos metodológicos clave para la realización de estudios basados en registros [1].

La EMA, mediante la Iniciativa de Registro de Pacientes y el Grupo de Trabajo de Comisión Mixta de Registros (*Patient Registry Initiative and the Cross-Committee Task Force on Registries*), investigó maneras de mejorar el uso de los registros de pacientes para justificar la toma de decisiones regulatorias. El proyecto propició la realización de varios talleres, de los que surgieron recomendaciones y, posteriormente, también un

documento de debate. Ahora, la EMA ha recopilado esa información, junto con recomendaciones de otros grupos de la Unión Europea y otras partes del mundo, en una guía para los estudios basados en registros.

La directriz o guía hace una distinción entre los registros y los estudios basados en registros, y explica que en estos últimos se indaga una pregunta de investigación "utilizando la infraestructura para obtener los datos o la población de pacientes de uno o más registros de pacientes". La pregunta de investigación determina la duración del seguimiento, la inclusión de pacientes y la recolección de datos.

En otra parte de la guía se explica cómo los solicitantes o los titulares de permisos de comercialización pueden utilizar los resultados de los estudios basados en registros. La aceptabilidad

de la evidencia proveniente de estos estudios depende del producto, el registro y el estudio, por lo que la EMA recomienda a los desarrolladores de fármacos que consulten con ellos o con las autoridades nacionales competentes durante la fase inicial.

La EMA identifica una gama de posibles usos de los resultados de los estudios basados en registros. Antes de su autorización, la Agencia espera que la evidencia principal sobre un fármaco provenga de estudios preclínicos y ensayos clínicos. Sin embargo, los estudios basados en registros también pueden desempeñar un papel importante; por ejemplo, pueden ofrecer evidencia de cómo se trata una enfermedad en la práctica clínica (*real world*) o se puede utilizar para contextualizar los resultados de ensayos clínicos no controlados. La EMA recomienda que, cuando se utiliza esta evidencia antes de otorgar los permisos de comercialización, se analice la aceptabilidad de la estrategia propuesta con los reguladores, los organismos de evaluación de tecnologías en salud y los pagadores.

Una vez que el producto se ha comercializado, existen otros usos posibles para estos registros. Según la guía, “los registros de pacientes se pueden utilizar como base para: el reclutamiento y la

aleatorización de los ECAs (ensayos clínicos aleatorizados) y los estudios no intervencionales; estudios de eficacia post comercialización y estudios de seguridad post comercialización, que se realizan después de haber recibido el permiso para la comercialización. Pueden permitir que se vinculen los registros de pacientes con otras fuentes de datos, como biobancos de datos, datos de censos o datos demográficos”.

La sección siguiente de la guía de 35 páginas describe cómo planificar un estudio basado en registros, diseñar el protocolo, seleccionar la población de pacientes y reunir, analizar e informar los datos. Esos temas ocupan aproximadamente la primera mitad del documento. El resto de la guía se dedica a asuntos legales, consideraciones sobre registros de pacientes y anexos, como la lista de verificación para evaluar la idoneidad de los registros que se utilizarán en este tipo de estudios.

#### Referencia

1. EMA “Guideline on registry-based studies” (EMA/484811/2020) 22 de octubre de 2021: 35 páginas.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf)

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

**¿Se restringe el acceso de los investigadores a los datos del ensayo y los derechos de publicación? ¿Se informa a los posibles participantes del ensayo sobre esto? Una comparación entre los protocolos de los ensayos y el consentimiento informado**  
(*Are investigators' access to trial data and rights to publish restricted and are potential trial participants informed about this? A comparison of trial protocols and informed consent materials*)

Paludan-Müller et al.

*BMC Med Ethics* (2021) 22:115

<https://doi.org/10.1186/s12910-021-00681-9>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho*: 2021; 24(4)

**Tags:** secretismo, transparencia de los ensayos clínicos, restricciones de publicación, censura

#### Resumen

**Objetivos:** Determinar en qué grado los socios de la industria que realizan ensayos clínicos aleatorios son dueños de los datos y pueden restringir los derechos de publicación de los investigadores académicos.

**Métodos:** Estudio de una cohorte de 42 protocolos de ensayos en los que participa la industria, los acuerdos de publicación correspondientes y otros documentos obtenidos a través de solicitudes de Libertad de Información. Todos estos ensayos habían sido aprobados por comités de ética de Dinamarca. Los principales criterios de valoración fueron: la proporción de ensayos cuyos datos eran propiedad del socio de la industria, que restringían el derecho de los investigadores a publicar y si esto se mencionaba en los documentos de consentimiento informado, y el lugar donde el socio de la industria podía revisar los datos

mientras se realizaba el estudio y detener el ensayo antes de tiempo.

**Resultados:** El socio de la industria poseía todos los datos de 20 ensayos (48%) y para los de 16 ensayos (38%) no estaba claro. Se describieron restricciones de publicación en 30 ensayos (71%) y esto no se comunicó a los participantes en los documentos de consentimiento informado de ninguno de los ensayos. En ocho ensayos (19%), el socio de la industria podía revisar los datos durante el ensayo, en 20 ensayos (48%) no estaba claro. El socio de la industria podía detener el ensayo antes de tiempo sin ningún motivo específico en 23 ensayos (55%).

**Conclusiones:** Las limitaciones a la publicación son frecuentes, y los datos suelen ser propiedad de socios de la industria. Esto rara vez se comunica a los participantes en el ensayo. Tales limitaciones pueden generar problemas con la notificación selectiva de resultados. Los pacientes deben estar completamente informados sobre estos aspectos de la realización del ensayo.

**Incentivos para el reclutamiento en ensayos clínicos** (*Recruitment incentives in clinical trials*)

Arnall Golden Gregory LLP, Laura Dona, Neil Hoffman,

*JD Supra*, 27 de octubre de 2021<https://www.jdsupra.com/legalnews/recruitment-incentives-in-clinical-1748716/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)**Tags: reclutar a participantes, incentivos para reclutar, Ley Sunshine, incentivos financieros, FDA, investigación clínica, PhRMA**

Los patrocinadores suelen tener dificultades para reclutar a un número suficiente de participantes en los ensayos clínicos. Para obtener el número requerido, los patrocinadores pueden ofrecer a los investigadores, centros de investigación o al personal del centro incentivos financieros para identificar y reclutar participantes. Si bien la FDA no excluye expresamente dichos arreglos, sí tiene ciertos requisitos de divulgación que podrían ser aplicables [1]. En todo caso, las empresas que patrocinan ensayos clínicos deben ser conscientes de los posibles riesgos regulatorios inherentes a tales acuerdos. Además, varias organizaciones han pedido que el gobierno regule mejor los incentivos para el reclutamiento en ensayos clínicos, por lo que es posible que en el futuro el gobierno monitoree mejor estas prácticas [2].

**Áreas de preocupación**

La compensación por el reclutamiento de participantes en ensayos clínicos se debe ajustar a las directrices gubernamentales y de la industria vigentes. Por ejemplo, según la asociación comercial PhRMA, “el [p]ago a los investigadores clínicos o a sus instituciones debe ser razonable y debe estar basado en el trabajo realizado por el investigador y el personal de investigación, no en base a cualquier otra consideración” [3].

Además, la guía de PhRMA incluye lo siguiente: “[c]uando el reclutamiento es particularmente difícil, se pueden realizar pagos adicionales razonables para compensar al investigador clínico o a la institución por el tiempo y el esfuerzo adicional dedicado a inscribir a los participantes elegibles” [3]. Sin embargo, esto no es lo mismo que las llamadas “comisiones o tarifas por identificar sujetos”, que son pagos por simplemente referir a posibles participantes en el estudio, en contraste con el pago por servicios prestados según el valor que marque el mercado, como el tiempo y el esfuerzo invertido en seleccionar a los posibles participantes y determinar su idoneidad como candidatos para el estudio.

Varias organizaciones profesionales, incluyendo el Colegio Estadounidense de Médicos y la Asociación Médica Estadounidense (AMA), han declarado que no es ético pagar comisiones [4]. Este también es un problema para los Comités de Ética en Investigación (CEI) [5]. Algunos CEIs pueden exigir la divulgación de los incentivos de reclutamiento a los posibles participantes. Otros CEIs prohíben las “comisiones” u otras compensaciones adicionales que consideren que pueden comprometer la integridad del estudio.

Además, los arreglos de reclutamiento, como el uso de comisiones, podrían estar cubiertas por el Estatuto federal

contra el soborno, por lo que los fabricantes se deben asegurar de que sus arreglos de reclutamiento encajen dentro de la categoría de “servicios personales”, siempre que sea posible [6]. Entre otras cosas, esto requiere que la compensación refleje el valor justo de mercado por servicios comercialmente razonables.

**Precauciones Recomendables**

En base a las consideraciones mencionadas, al establecer programas de incentivos para el reclutamiento, los patrocinadores de estudios deben prestar atención a lo siguiente

- Asegurarse de que el valor de la compensación refleja el valor justo de mercado por el trabajo realizado. Además, la compensación no debe estar relacionada con que el participante complete el estudio o con el resultado del ensayo;
- El arreglo se debe establecer en un acuerdo escrito entre el investigador y/o centro de investigación y el patrocinador del ensayo, y podría redactarse como enmienda a un acuerdo de ensayo clínico existente; y
- Obtener la aprobación del CEI, según sea necesario.

Además, los fabricantes deben determinar si la compensación es declarable según la Ley Sunshine, que probablemente es aplicable a los centros ubicados en un hospital universitario o donde el destinatario de la compensación sea otro proveedor cubierto por esta Ley. El 1 de enero de 2021, esta lista incluía a médicos, asistentes médicos, enfermeras practicantes, especialistas en enfermería clínica, enfermeras anestesiistas registradas y certificadas, asistentes de anestesiólogos y enfermeras parteras certificadas.

**Referencias**

1. 21 C.F.R. Part 54.
2. See, e.g., *Conflicts of Interest in Clinical Trial Recruitment & Enrollment: A Call for Increased Oversight*. A White Paper by The Center for Health & Pharmaceutical Law & Policy, Seton Hall University of Law (Nov. 2009).
3. PhRMA Principles on Conduct of Clinical Trials; Communication of Clinical Trial Results.
4. *Conflicts of Interest in Clinical Trial Recruitment: A Call for Increased Oversight*.
5. See Office of Inspector Gen., U.S. Dep’t of Health and Human Servs., *Recruiting Human Subjects Pressures in Industry-Sponsored Clinical Research*. OEI-01-97-00195 at \*4 (June 2000); Office of Inspector Gen., U.S. Dep’t of Health and Human Servs., *Recruiting Human Subjects Sample Guidelines for Practice*. OEI-01-97-00196 at \*6 (June 2000).
6. See Office of Inspector Gen., U.S. Dep’t of Health and Human Servs., *OIG Compliance Guidance for Pharmaceutical Manufacturers*, 68 Fed. Reg. 23731, 23736 (May 5, 2003).

**Consentimiento informado en ensayos clínicos pragmáticos: revisión de ensayos publicados entre 2014 y 2019***(Informed consent in pragmatic trials: results from a survey of trials published 2014–2019)*

Zhang JZ, Nicholls SG, Carroll K, et al

*Journal of Medical Ethics*, 15 November 2021. doi: 10.1136/medethics-2021-107765<https://jme.bmj.com/content/early/2021/11/14/medethics-2021-107765>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)***Tags: informe de consentimiento informado, ensayos clínicos pragmáticos, alternativas al consentimiento informado****Resumen**

**Objetivos** Describir cómo se informa sobre la obtención del consentimiento informado en los ensayos pragmáticos<sup>1</sup>, la justificación de las renuncias al consentimiento y las estrategias alternativas al consentimiento escrito estándar. Identificar los factores asociados con (1) no informar y (2) no obtener el consentimiento.

**Métodos** Revisión de los informes de ensayos publicados entre 2014 y 2019, que se identificaron utilizando un filtro de búsqueda electrónica para seleccionar los ensayos pragmáticos en MEDLINE, y los registrados en ClinicalTrials.gov.

**Resultados:** Hallamos 1988 ensayos, de los cuales 132 (6,6 %) no informaron sobre el consentimiento del participante, 1691 (85,0 %) informaron que se había obtenido el consentimiento, 139 (7,0 %) informaron estar exentos de pedir el consentimiento y 26 (1,3 %) informaron el consentimiento para un aspecto (por ejemplo, recopilación de datos) y una exención para otros (por ejemplo, la intervención). De los 165 ensayos que informaron estar exentos, 76 (46,1%) proporcionaron una justificación. Del total, pocos (53, 2,9%) informaron explícitamente el uso de

estrategias alternativas al consentimiento. En los análisis de regresión logística multivariable, el que las revistas donde se publicaron estos ensayos tuvieran un bajo factor de impacto ( $p=0,001$ ) y hubieran utilizado aleatorización por conglomerados ( $p<0,0001$ ) se asoció significativamente con no informar sobre el consentimiento; mientras que los ensayos más recientes, los aleatorizados por conglomerados, los implementados en países de ingresos altos, el que la investigación fuera sobre servicios de salud y el uso explícito de la denominación “pragmático” se asociaron significativamente con no obtener el consentimiento (todos  $p < 0,0001$ ).

**Discusión.** Parece que la tendencia a no obtener el consentimiento está aumentando y se asocia con el uso de la asignación al azar por conglomerados y con tener objetivos pragmáticos, pero ninguno de estos dos criterios (la asignación al azar por conglomerados ni el diseño pragmático) son justificaciones actualmente aceptadas para eximir de la obtención del consentimiento. En lugar de discutir entre el consentimiento informado por escrito y la exención del consentimiento, los investigadores y los comités de ética de investigación podrían considerar estrategias alternativas para obtener el consentimiento que puedan facilitar la realización de ensayos clínicos pragmáticos mientras se preserva la autonomía del paciente y la confianza del público en la investigación.

**Confesiones de un “conejiillo de Indias humano”: Un profesor abandona su participación en ensayos de la vacuna de Moderna***Democracy Now*, 13 de enero de 2022[https://www.democracynow.org/es/2022/1/13/moderna\\_volunteer\\_resigns\\_from\\_vaccine\\_trials](https://www.democracynow.org/es/2022/1/13/moderna_volunteer_resigns_from_vaccine_trials)

Jeremy Menchik, autodenominado “conejiillo de Indias humano”, se ofreció como voluntario para participar en ensayos de la vacuna contra la COVID-19 de la empresa Moderna. Sin embargo, se retiró del ensayo en señal de protesta contra la codicia de la empresa, que obtiene ganancias con la pandemia, pero poco hace para resolver la inequidad global en el acceso a las vacunas.

Menchik acaba de lanzar un nuevo sitio web, [mrna4all.org](http://mrna4all.org), al que pueden sumarse otros participantes de ensayos, con el objeto de presionar a los laboratorios fabricantes de vacunas para que aumenten la producción para poder inmunizar al mundo. “Tienen que rendir cuentas a sus conejiillos de Indias y tienen que promover políticas de salud pública, y no solo generar ganancias privadas [...]”, dice Menchik, profesor asociado de la Universidad de Boston. “Tenemos que tratar esta pandemia como una crisis mundial, como una emergencia sanitaria mundial”.

Para conocer más sobre este tema, lea o vea (en inglés) la conversación que Democracy Now tuvo con Jeremy Menchik.

[https://www.democracynow.org/2022/1/13/moderna\\_volunteer\\_resigns\\_from\\_vaccine\\_trials](https://www.democracynow.org/2022/1/13/moderna_volunteer_resigns_from_vaccine_trials)

**Nota de Salud y Fármacos.** El profesor Menchik escribió en Statnews [1] que “Dejar que una empresa que nunca había sacado una vacuna al mercado utilizara mi cuerpo fue aterrador, doloroso y agotador. Participar en el ensayo supuso siete visitas al hospital, 24 llamadas telefónicas, docenas de anotaciones en el diario, interrogatorios continuos sobre mi vida privada, cinco extracciones de sangre y numerosos hisopos nasofaríngeos, algunos que producían cosquilleos dolorosos en el cerebro.

Me ofrecí como voluntario para el ensayo porque creía que ayudar a Moderna a desarrollar una vacuna que ayudara al mundo a salir de la pandemia merecía la pena. Aunque los riesgos de aceptar que se introdujera una vacuna experimental en mi cuerpo eran obvios, los posibles beneficios eran enormes. Como padre, me preocupaba el mundo que iban a heredar mis dos hijos de 1 y 5 años.

<sup>1</sup> El ensayo clínico pragmático es el que se realiza en condiciones similares a las de la práctica clínica, con el objetivo de valorar el efecto de una estrategia de tratamiento.

Cuando el ensayo terminó y me enteré del éxito de la vacuna, me sentí feliz por haber desempeñado un pequeño papel en el avance de la ciencia que podría ayudar a salvar vidas. Incluso acepté inscribirme en otro ensayo de Moderna que se dirigía específicamente a la variante Delta. Entonces sentía que participar en el ensayo era una forma valiosa de contribuir a la salud pública durante la pandemia por covid-19.

Ese sentimiento inicial se ha desvanecido en los últimos meses, ya que he entendido que más que una empresa para generar ciencia es un ejercicio de despiadado afán de lucro corporativo. En lugar de hacer todo lo posible por acabar con la pandemia lo antes posible, Moderna está contribuyendo a prolongarla al no poner su tecnología de ARNm a disposición del gobierno de Estados Unidos o de otros fabricantes para poder aumentar rápidamente la producción mundial, y así maximizar sus beneficios.

Las propias proyecciones de Moderna sugieren que la empresa obtendrá entre US\$15.000 y US\$18.000 millones en ventas sólo en 2021. Y tiene la posibilidad de aplicar la técnica del ARNm a otras enfermedades. Los beneficios que Moderna y Pfizer/BioNTech (productores de otra vacuna de ARNm) pueden obtener en las próximas décadas son ilimitados. Según algunas estimaciones, estos fabricantes de vacunas ya están ganando US\$65.000 dólares cada minuto”.

#### Referencia

1. Menchik J. Confessions of a ‘human guinea pig’: Why I’m resigning from Moderna vaccine trials. Statnews, 4 de enero de 2022 <https://www.statnews.com/2022/01/04/confessions-vaccine-guinea-pig-im-resigning-from-moderna-vaccine-trials/>

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

### Estudios post-comercialización utilizando datos procedentes de la práctica clínica: factibilidad y duración

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

#### Tags: real world data, ensayos clínicos post comercialización, investigación clínica

La FDA permite que las terapias para enfermedades graves o potencialmente mortales se aprueben por la vía acelerada en base a medidas de impacto indirectas o subrogadas, con la condición de que posteriormente se confirmen sus beneficios en estudios post comercialización. Para facilitar esta tarea, la FDA ha elaborado una guía para orientar los diseños de estos estudios observacionales y las variables de la práctica clínica que se pueden utilizar (por ejemplo, historias clínicas electrónicas, facturas de medicamentos o servicios médicos) [1]. Sin embargo, hasta ahora, estos estudios han sido difíciles de realizar porque los datos disponibles no permiten confirmar que se están comparando las mismas intervenciones, para las mismas indicaciones, utilizando los mismos criterios de inclusión y exclusión, y las mismas medidas de impacto. Además, es frecuente que estos estudios confirmatorios sigan utilizando medidas de impacto indirectas o subrogadas.

El equipo de Wallach et al [2] decidieron estudiar la viabilidad de utilizar los datos de la práctica clínica para reemplazar los ensayos clínicos confirmatorios que solicitó la FDA para los productos aprobados por la vía acelerada entre 2009 y 2018. Tras obtener la lista de ensayos confirmatorios que había solicitado la FDA, los investigadores revisaron las descripciones de los estudios, la información que se había ingresado en el registro estadounidense (ClinicalTrials.gov), y los resúmenes de las publicaciones para determinar la proporción de ensayos para los que se podría obtener, a partir de la información que se recopila rutinariamente de la práctica clínica, los siguientes datos:

1. Indicación clínica
2. Al menos el 80% de los criterios de inclusión y exclusión
3. El comparador
4. Las variables primarias de impacto.

Entre 2009 y 2018, la FDA aprobó 41 productos a través de la vía de aprobación acelerada, requiriendo 50 ensayos confirmatorios, 20 de los cuales (40%) todavía estaban en proceso de ejecución.

Los investigadores encontraron que para 12 de los 50 ensayos (24%) se podía determinar la indicación a partir de la información que se recoge rutinariamente en las facturas o en los datos de la historia clínica; mientras que para el resto no pudieron obtener información sobre la gravedad del diagnóstico o los detalles del tratamiento.

Los criterios de inclusión y exclusión estaban disponibles en ClinicalTrials.gov para 46 ensayos, pero solo para 2 (4%) de estos ensayos se podía obtener >80% de este tipo de información utilizando los datos de la práctica clínica.

41 ensayos utilizaron un comparador, 22 de ellos (54%) utilizaron un comparador activo que se pudo identificar utilizando datos de la práctica clínica,

Los investigadores pudieron obtener información sobre las medidas primarias de impacto para 49 ensayos, y determinaron que para 20 (40%) se podía obtener al menos una medida primaria de impacto utilizando datos de la práctica clínica.

Ninguno de los ensayos confirmatorios post comercialización que requería la FDA podrían haberse reproducido utilizando datos de la práctica clínica porque los datos que se recopilan rutinariamente no contienen suficiente información sobre: (1) la indicación clínica, (2) los criterios clínicos de inclusión y exclusión (al menos el 80% de los criterios), (3) el comparador, y (4) al menos un criterio de valoración primario.

Los autores concluyeron que los métodos observacionales y los datos de la práctica clínica pueden complementar, pero es poco probable que sustituyan, los requisitos de los ensayos

confirmatorios post- comercialización. Para que estos estudios sean factibles hay que estandarizar la información que recopilan los diferentes sistemas de salud, las diversas plataformas de historias clínicas electrónicas y los profesionales de la salud.

Algunos de estos mismos autores compararon la duración de los estudios pivotaes con la duración de los estudios confirmatorios para todas las indicaciones que recibieron la aprobación acelerada entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2018, y evaluaron los plazos de presentación de resultados de los ensayos post- comercialización [3]. Se podría esperar que los estudios post-comercialización durasen más que los pivotaes porque tienen que medir el impacto del agente terapéutico en variables clínicamente importantes, en lugar de utilizar medidas indirectas o subrogadas.

Para las indicaciones aprobadas en base a los resultados de más de un estudio pivotal y/o cuando se exigió más de un ensayo post comercialización se calculó la mediana de las duraciones de los ensayos. Para cada indicación, calcularon la diferencia entre la duración de los ensayos posteriores a la aprobación y los pivotaes; y también estimaron la duración de los ensayos tomando la diferencia entre las fechas reales o estimadas de inicio del estudio y de su finalización, según lo informado en ClinicalTrials.gov.

Entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2018, la FDA utilizó el programa de aprobación acelerada para otorgar el permiso de comercialización a 41 productos para 45 indicaciones. Se pudo determinar la información sobre la duración de los ensayos para 31 productos (76%) aprobados para 32 indicaciones (76%). De las 32 indicaciones aprobadas, 21 (66%) correspondían a medicamentos y 11 (34%) eran biológicos; la gran mayoría (27 o el 84%) eran para tratar el cáncer o problemas hematológicos.

En general, la mediana de la duración de los ensayos pivotaes fue de 10 meses (rango, 0-42 meses) y la de los ensayos post – comercialización fue de 17 meses (0-72 meses) (diferencia de medianas, 5 meses [rango, -6 a 36 meses]). La mediana del tiempo transcurrido desde la aprobación de los productos hasta la

notificación de los resultados de los ensayos post comercialización exigidos por la FDA fue de 50 meses (3-116 meses), una mediana de 30 meses (rango, -19 a 106 meses) más de lo que duraron los ensayos post comercialización.

ClinicalTrials.gov incluyó información sobre la fecha de inicio y la fecha de finalización de los ensayos para 37 indicaciones, y en esos casos, la mediana de la diferencia entre la duración de los ensayos pivotaes y posteriores a la aprobación fue de 1 mes (rango, 85 a 97 meses).

Los autores concluyeron que la mediana de la duración de los ensayos post comercialización no fue mucho más larga que la de los ensayos pivotaes. Estos hallazgos cuestionan el uso del programa de aprobación acelerada para ciertos agentes terapéuticos, especialmente si los ensayos confirmatorios no siempre utilizan indicadores clínicos ni son mucho más largos que los ensayos pivotaes que utilizan medidas subrogadas o indirectas.

## Referencias

1. US Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: guidance for industry and Food and Drug Administration staff. Published August 20, 2017. Accessed October 1, 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>
2. Wallach JD, Zhang AD, Skydel JJ, et al Feasibility of using real-world data to emulate postapproval confirmatory clinical trials of therapeutic agents granted us food and drug administration accelerated approval. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133667. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33667 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785882>
3. Wallach JD, Ramachandran R, Bruckner T, Ross JS. Comparison of duration of postapproval vs pivotal trials for therapeutic agents granted US Food and Drug Administration accelerated approval, 2009-2018. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133601. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33601 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785883>

## Cambios frecuentes a los protocolos de los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)

**Tags: enmiendas a los ensayos clínicos, cambios en los ensayos clínicos, medidas de impacto, complejidad en los diseños de los ensayos clínicos**

Ed Silverman informó en Statnews [1] que según un estudio realizado por el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos (que está financiado, al menos parcialmente, por la industria farmacéutica), en los últimos años, ha aumentado el número de modificaciones sustanciales a los protocolos de los ensayos clínicos, así como las desviaciones del protocolo, lo que ha contribuido a retrasar el desarrollo de medicamentos y a aumentar el costo de los estudios.

Desde 2018 hasta marzo de 2020, el número medio de enmiendas a los protocolos de ensayos de fase 1, 2 y 3 fue de 2,4, 2,7 y 3,3,

respectivamente. En cambio, entre el 2013 y el 2015, el número de enmiendas para cada una de las tres fases del ensayo fue de 1,8, 2,2 y 2,3.

Dicho de otra manera, durante el período más reciente, el 59% de todos los protocolos de ensayos de fase 1, el 78% de todos los protocolos de fase 2 y el 69% de todos los protocolos de fase 3 experimentaron al menos una enmienda importante, definida como un cambio que afectaba a todos los centros de investigación. Si bien, con respecto al periodo 2013-2015, las enmiendas aumentaron para todas las fases, las mayores diferencias se observaron en los protocolos de fase 1.

Según Silverman, estos cambios se deben a la creciente complejidad de los diseños de los ensayos clínicos. El director

del centro de Tufts dijo que estas enmiendas podrían no tener ningún impacto significativo en los participantes.

Los cambios y desviaciones del protocolo atrasan la conclusión de los ensayos, pero también podrían llevar a la industria o al regulador a cambiar el protocolo. Por ejemplo, el análisis descubrió que los protocolos con tres o más modificaciones sustanciales tardaban siete veces más de lo previsto en completar el ensayo, en comparación con los que tenían dos o menos modificaciones. Una sola modificación del protocolo de fase 3 requiere tres meses adicionales de tiempo no planificado para aplicar los cambios.

El estudio descubrió que los cambios a los protocolos de los ensayos con productos oncológicos y para tratar las enfermedades raras han aumentado mucho. Los protocolos de ensayos de fase 3 con medicamentos oncológicos y para enfermedades raras registraron una media de 4,2 y 3,8 modificaciones sustanciales, es decir, un 40% y un 19% más que los protocolos no oncológicos y que no van dirigidos a enfermedades raras, respectivamente.

### **Encuesta sobre la implementación de ensayos clínicos** (*Clinical trial operations survey*)

*Florence Health Care, 2022*

<https://florencehc.com/learn/downloads/2022-state-of-clinical-trial-operations-technology-report>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: ensayos clínicos descentralizados, dispositivos médicos, control remoto de ensayos clínicos, ensayos virtuales, CRO**

(Nota de Salud y Fármacos: Es importante notar que Florence HealthCare tiene como objetivo promover y facilitar la implementación de ensayos clínicos, y probablemente realizan estas encuestas para promocionar sus productos. No tenemos acceso a la encuesta, pero el informe final se puede obtener en el enlace que aparece en el encabezado. Pensamos que los resultados que han destacado podrían ser de interés para algunos lectores)

Las operaciones de investigación clínica han experimentado cambios significativos. Antes de la covid, ya se habían empezado a implementar cambios tecnológicos, pero en el 2020 y 2021 hubo una aceleración de los mismos.

A medida que nos adentramos en 2022, los rápidos ajustes que se han realizado en los últimos dos años se convertirán en procedimientos operativos estándar.

Participaron en esta encuesta más de 190 líderes en operaciones clínicas que trabajan en centros de investigación, patrocinadores

El número medio de enmiendas a los ensayos oncológicos de fase 2 casi se duplicó, en comparación con otros medicamentos. Y en los ensayos de fase 2 con fármacos para enfermedades raras, las enmiendas alcanzaron una media de 4,9, más del doble que la media para los protocolos de otros medicamentos.

El análisis también descubrió que los ensayos de fase 2 y 3, gestionados por organizaciones de investigación por contrato, se asociaban a un mayor número medio de desviaciones y modificaciones sustanciales. El número medio de desviaciones por protocolo fue un 64% mayor, y la proporción de pacientes implicados en estos escenarios fue un 71% superior, que en los protocolos gestionados por equipos internos de los fabricantes de medicamentos. Esto se podría deber a que hay una tendencia a subcontratar los protocolos más complejos.

#### **Fuente original**

1. Silverman E. Trial by fire: More study protocols are experiencing substantial — and costly — changes. Statnews, 10 de enero de 2022 <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/01/10/clinical-trials-studies-amendments/>

de investigación y organizaciones de investigación. En este informe, encontrará sus opiniones y recomendaciones de transformación tecnológica para el próximo año.

El 46% de los centros de investigación invierten en tecnología para aumentar sus posibilidades de ser seleccionados para un estudio.

El 91% de los patrocinadores y de las CRO utilizan sistemas remotos de monitoreo para mantenerse conectados con sus centros.

El 89% de los patrocinadores han utilizado alguna estrategia de recopilación de datos descentralizada para al menos algunos de sus estudios.

El informe completo contiene más de 70 variables procedentes de centros médicos académicos, empresas de biotecnología, patrocinadores farmacéuticos, centros oncológicos independientes y otras organizaciones que moldean el futuro de los ensayos clínicos.

### **Science 37 y la Foundation Medicine de Roche colaboraran para descentralizar ensayos clínicos oncológicos**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: ensayos oncológicos, acelerar el reclutamiento, ensayos clínicos descentralizados, acelerar los ensayos clínicos, metodología de investigación**

La búsqueda de sujetos para que participen en los ensayos clínicos es un proceso que normalmente lleva tiempo y con frecuencia retrasa el inicio y la conclusión del ensayo clínico. No siempre es fácil conseguir pacientes que participen en experimentos oncológicos, se especula que la posibilidad que de

poder realizar una parte de las actividades en el hogar del paciente podría facilitar el reclutamiento y el hacer el proceso menos penoso. Algunos de los controles habituales ya se pueden hacer en el hogar y se espera que a medida que la tecnología avanza se podrán ir haciendo otras cosas.

Ben Adams nos informa que la empresa Science 37 y Foundation Medicine de Roche han decidido colaborar para hacer esa posibilidad una realidad [1]. La Foundation Medicine contribuye con la tecnología llamada FoundationSmartTrials para identificar candidates elegibles según el perfil genómico de su sangre y tejidos. Science 37 puede ofrecer apoyo continuo a través de una red de enfermeras móviles, investigadores que usan telemedicina, coordinadores a distancia y dispositivos con conexión remota.

El Dr. Jonathan Cotlier, jefe de Marketing de Science 37 explicó a Ben Adams: "Muchos pacientes con cáncer avanzado no pueden viajar o desplazarse a los centros donde se realizan los ensayos clínicos, por lo que es fundamental que aprovechemos las fortalezas de todos para encontrar soluciones nuevas e innovadoras que permitan mejorar el acceso a los ensayos clínicos, independientemente de donde se encuentre el paciente".

Por su parte Brian Alexander, director Ejecutivo de la Foundation Medicine añadió: "A medida que exploramos este acercamiento descentralizado a la investigación, esperamos seguir innovando sobre este modelo para generar futuros programas clínicos. Idealmente, crearemos un sistema de

aprendizaje en el que los médicos y los pacientes tengan más opciones, y sus experiencias ayuden a informar el tratamiento de futuros pacientes".

No es la primera vez que estas dos instituciones colaboran. Tienen otro acuerdo para implementar un ensayo descentralizado, el ensayo ALPHA-T de Roche para su quimioterapia contra el linfoma anaplásico, el alectinib.

Desde una óptica latinoamericana no hay que olvidar que aparte del cercano ejemplo de las vacunas para covid 19, la mayor parte de personas que participan en ensayos clínicos son personas de escasos recursos cuyos hogares no siempre tienen las condiciones que se requieren para implementar ensayos clínicos descentralizados: hacinamiento, mobiliario deficiente, falta de servicios públicos básicos, calefacción o aire acondicionado. Muy probablemente no tengan conexión con internet o servicios fiables de teléfonos inteligentes. Las empresas deberán tener en cuenta esta realidad social en muchos países, y a parte de incluir trabajadores sociales en sus equipos considerar las condiciones socioeconómicas de los hogares.

#### Fuente Original

1. Adams, Ben. Science 37 teams up with Roche's Foundation Medicine to boost home-based oncology trials. Fierce Biotech, 9 de septiembre, 2021. <https://www.fiercebiotech.com/cro/science-37-teams-up-roche-s-foundation-medicine-to-boost-home-based-oncology-trials>

## La CRO Verily se dispone a comprar SignalPath otra CRO que desarrolla software

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos, publicado en: *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: Project Baseline, acelerar los ensayos clínicos, tecnología digital, consorcios de investigación, plataformas de ensayos clínicos, Alphabet, TrialPath, Onduo**

Para ampliar su ambicioso Project Baseline, Verily ha decidido adquirir SignalPath. Se espera que el esfuerzo conjunto haga más eficiente la implementación de ensayos clínicos. Según ha publicado Andrea Park [1], ésta es la primera adquisición importante que hace desde 2015, cuando se separó del departamento de I+D de Google y formó su filial Alphabet.

TrialPath es el software más importante de SignalPath, digitaliza los protocolos de cada ensayo clínico. La empresa también ha creado una red de centros de investigación clínica para ayudar a formar alianzas de investigación de gran potencial, con el apoyo del software.

Project Baseline, por su parte, está diseñado no sólo para ayudar a los investigadores en la gestión de los ensayos clínicos, sino también para recabar datos de la práctica clínica que respalden esos ensayos. A medida que se recoge información mediante sensores y biomarcadores, por ejemplo, la plataforma agrega y analiza esos datos para facilitar su integración en los resultados de un estudio. Como parte de este ambicioso proyecto Project Baseline ha creado su propio consorcio de investigación y tiene acceso a más de 500.000 historias clínicas, lo que facilita el

reclutamiento para los ensayos y permite mejorar el diseño de los mismos.

Se espera que la adquisición de SignalPath reduzca los costos y la duración de los ensayos clínicos, objetivos siempre deseables.

A finales de 2020, Verily consiguió US\$700 millones que en parte ha utilizado para desarrollar su clínica virtual Onduo. Diseñada originalmente como una aplicación para el control de la diabetes, la plataforma ahora puede proporcionar atención virtual y entrenamiento para condiciones crónicas como la obesidad y la presión arterial alta, así como para la salud mental y las ciencias del comportamiento.

Toda innovación tiene riesgos. Quizás uno difícil de superar es la calidad de las historias clínicas. En EE UU por una variedad de razones, es muy difícil asegurar que las historias clínicas son fiables y la tecnología digital solo puede identificar algunos errores. Los problemas para analizar historias clínicas incluso las obtenidas durante los ensayos clínicos aumentan exponencialmente cuando las investigaciones incluyen historias clínicas de varios países. El potencial de las nuevas tecnologías digitales es enorme, igual que los peligros a los que los investigadores se enfrentan. Las presiones para reducir los tiempos de investigación pueden acabar teniendo un efecto boomerang.

**Fuente Original**

1. Park, Andrea. Verily logs first major buyout, folding SignalPath trial management system into Baseline platform. FierceBiotech, 17 de Agosto, 2021. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/verily-logs-first-major-buyout-folding-signalpath-trial-management-system-into-baseline>