

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

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volumen 26, número 1, febrero 2023**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

#### Corresponsales

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

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912 EE.UU. Teléfono: (202) 999-9079 ISSN 2833-0463 (formato: en línea) DOI 10.5281/zenodo.7630334

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

---

### **Novedades sobre la Covid**

---

Lecciones de la pandemia de covid-19 y avances recientes sobre la comunicación de los ensayos clínicos, las prácticas de publicación y la integridad de la investigación: una conversación con el Dr. David Moher D.O. Lawson, M.K. Wang, K. Kim et al.	1
Los ensayos de la vacuna covid no controlaron los cambios menstruales. Investigadores dicen que es parte de un problema más grave. Aria Bendix	1
Ética de la investigación en tiempos excepcionales: ¿Qué lecciones debemos aprender del covid19? Søren Holm	3
Investigación clínica en Latinoamérica y Colombia durante la pandemia por covid-19. Dora I. Salazar de Molina, Juan F. Salazar-Espinosa,	3
Chile. Corte ordena que laboratorios y UC entreguen datos de ensayos clínicos de vacunas covid-19 Emilio Lara	4

---

### **Herramientas Útiles**

---

Good Clinical Trials The Good Clinical Trials Collaborative	4
Identificación y gestión de ensayos clínicos problemáticos: Una herramienta para evaluar la integridad de la investigación al hacer síntesis de la evidencia S. Weibel, M. Popp, S. Reis et al	4

---

### **Globalización y Ensayos Clínicos**

---

El Comisionado de la FDA habla sobre sus prioridades Salud y Fármacos	5
--------------------------------------------------------------------------	---

---

### **Ensayos Clínicos y Ética**

---

Se han detectado indicadores de prácticas de investigación cuestionables en 163.129 ensayos aleatorios J.A. Damen, P. Heus, H.J. Lamberink, et al	6
Cómo disminuir el riesgo del tratamiento experimental Alison Bateman-House	6
Para actualizar los datos de mortalidad en el ensayo FOURIER sobre los resultados cardiovasculares de evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular: un reanálisis basado en la información que tienen las agencias reguladoras J. Erviti, J. Wright, K. Bassett et al	8
El ensayo controlado aleatorio en la intersección de la ética de la investigación y de la innovación. T. Callréus	8
Inclusión de personas embarazadas y lactantes en ensayos clínicos. Actas de un taller National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2022	10
Empresas de capital riesgo invierten en empresas de ensayos clínicos de medicamentos. ¿Cuál es el riesgo para los pacientes? Rachana Pradhan	10
La Universidad de California-SF publica un informe y pide disculpas por la falta de ética en la investigación realizada en prisiones en los años sesenta y setenta. La justicia reparadora pide que se siga estudiando el pasado Laura Kurtzman	13

---

## **Comités de Ética en Investigación**

---

Implicar a las principales partes interesadas para superar los obstáculos para analizar la calidad del monitoreo de la ética de la investigación. E. E. Anderson, E.A. Hurley, K. Serpico et al	14
Perfil profesional y académico de los comités de ética de la investigación brasileños. E.P. de Veras Santos, I.C. Zito Guerriero	15
Ecuador. MSP fortalece la investigación en salud a través de Comités de Ética en el país Ministerio de Salud Pública, Quito, 18 de noviembre de 2022	15

---

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

---

Una auditoría de las cartas de advertencia que la FDA envió a patrocinadores, comités de ética en investigación e investigadores clínicos durante un período de seis años Unnati Saxena, Debdipta Bose, Shruti Saha, et al	16
Errores en los registros de ensayos clínicos Salud y Fármacos	22
El Lancet abre una investigación sobre el ensayo de un anticoagulante tras el informe del BMJ Maryanne Demasi	23
A pesar de los avances en la transparencia de datos, la FDA sigue manteniéndolos secretos Maryanne Demasi,	25
Las partes interesadas piden que las normas de la FDA para la protección de los seres humanos sean más flexibles y estén mejor armonizadas Mary Ellen Schneider	27
Sobre la calidad de la revisión de los ensayos clínicos que hace la FDA Salud y Fármacos	29
Opinión de los editores sobre la evaluación de nivolumab: Se debe insistir en esto Rev Prescrire 2022; 31 (243): 291	30
Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos Pere Íñigo	31
Documento con recomendaciones sobre los elementos descentralizados de los ensayos clínicos EMA, HMA, diciembre de 2022	32
Problemas con el registro europeo de ensayos clínicos Salud y Fármacos	33
Canadá tiene un problema con los ensayos clínicos: No podemos verlos Anmol Gupta	34
Información sobre los estudios confirmatorios de los medicamentos que han recibido la aprobación condicional de Health Canada: Un estudio transversal. J. Lexchin	36
Guía de la FDA sobre los ensayos clínicos con múltiples criterios de valoración Salud y Fármacos	36
MSF publica su primera Política de Transparencia sobre Ensayos Clínicos Médicos sin Fronteras	37

---

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

---

Qué información y cuanta información se debe proporcionar en un formulario de asentimiento/ consentimiento informado de ensayos de medicamentos pediátricos. N. Koonrungsesomboon, P. Charoenkwan, R. Natesirinilkul et al.	39
Criterios que debe cumplir el consentimiento informado electrónico al hacer la revisión ética de la investigación: una revisión panorámica Mohd Yusmialdil Putera Mohd Yusof, Chin Hai Teo, Chirk Jenn Ng Teo	40

Asentimiento al investigar cuidados críticos pediátricos: Una encuesta transversal a las partes interesadas de los comités de ética de la investigación canadienses, coordinadores de investigación, investigadores de cuidados críticos pediátricos y enfermeras. Katie O’Hearn, Florence Cayouette, Saoirse Cameron, et al. the Canadian Critical Care Trials Group.	40
Comprensión fragmentada: exploración de la práctica y el significado del consentimiento informado en ensayos clínicos en Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam Y.H.T Nguyen, T.T Dang, N.B.H. Lam, et al.	41
Grado de satisfacción con el proceso de consentimiento informado y la participación en ensayos clínicos. Un estudio en 3400 pacientes Fabiana B. Ibelli, Dario Scublinsky, Emilce Acuña, et al	42
Elementos de los ensayos descentralizados que pueden incrementar la participación Salud y Fármacos	42

---

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

---

Tendencias en la calidad de la evidencia que respalda las aprobaciones de medicamentos de la FDA: Resultados de una revisión bibliográfica B.L. Brown, M. Mitra-Majumdar, K. Joyce, et al	43
Neuropsicoimagen y ensayos clínicos con tratamientos para la adicción Silvia Marín Prádenas (psicóloga), Emilio Pol Yanguas (farmacéutico)	44
Cómo medir el dolor en los ensayos clínicos Salud y Fármacos	47
¿Cómo se suman? La interacción entre el efecto placebo y el efecto del tratamiento: Una revisión sistemática Rémy Boussageon, Jeremy Howick, Raphael Baron, et al	47
Amplíemos el alcance de los ensayos personalizados – Centrar la terapia en el paciente podría mejorar la investigación y la calidad del tratamiento Karina Davidson	48
Criterios de valoración indirectos, tiempo transcurrido hasta el evento, en ensayos aleatorizados de mieloma múltiple entre 2005 y 2019: un análisis de variables indirectas Tommy Etekal, Kelly Koehn, Douglas W. Sborov et al	49
Concordancia entre los datos de salud que notificaron los pacientes y los datos electrónicos en el ensayo ADAPTABLE Emily C. O’Brien, Hillary Mulder, W. Schuyler Jones et al	50
Los patrocinadores deben supervisar rigurosamente a las organizaciones de investigación por contrato para evitar las medidas coercitivas de la FDA. Joanne S. Eglavitch	51

---

## Novedades sobre la Covid

**Lecciones de la pandemia de covid-19 y avances recientes sobre la comunicación de los ensayos clínicos, las prácticas de publicación y la integridad de la investigación: una conversación con el Dr. David Moher**  
(*Lessons from the COVID-19 pandemic and recent developments on the communication of clinical trials, publishing practices, and research integrity: in conversation with Dr. David Moher*)

D.O. Lawson, M.K. Wang, K. Kim et al.

*Trials* 23, 671 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06624-y>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2022; 25(4)

**Tags:** innovar en salud, CONSORT, transparencia en I+D, ciencia abierta, factor de impacto, integridad de la investigación, metaciencia, Moher

### Resumen

**Antecedentes.** El tsunami de investigación durante la pandemia de coronavirus (covid-19) ha puesto de manifiesto el reto persistente que representan los informes de los ensayos, las prácticas de ciencia abierta y las becas del mundo académico. Estos ejemplos reales ofrecen oportunidades únicas de aprendizaje para los metodólogos de investigación y los epidemiólogos clínicos en formación. El Dr. David Moher, reconocido experto en la ciencia relacionada con la presentación de informes de investigación y uno de los fundadores de la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), fue uno de los oradores invitados a la serie de conferencias Profesor Visitante Distinguido Hooker 2021 de la Universidad McMaster y compartió sus ideas sobre estas cuestiones.

### Texto principal

Esta ponencia es un debate en torno a la influencia de las guías para informar sobre los ensayos y los problemas que plantea el uso de CONSORT como medida de calidad. El Dr. Moher también aborda cómo la abrumadora cantidad de investigación covid-19 refleja el paradigma de "publicar o perecer" en el mundo académico, y por qué la mejora en la presentación de informes de los ensayos requiere la adopción de nuevas políticas

en los centros de investigación y por parte de los organismos de financiación. También se discute el aumento del sesgo de publicación y otras prácticas de información cuestionables. Para combatir esto, el Dr. Moher cree que la ciencia abierta y las iniciativas de formación dirigidas por las instituciones pueden fomentar la integridad en la investigación, incluyendo la fiabilidad de los investigadores, las instituciones y las revistas, así como contrarrestar las amenazas que plantean las revistas depredadoras. Destaca cómo el usar métricas como el factor de impacto de las revistas y la cantidad de publicaciones también perjudican la integridad de la investigación. El Dr. Moher también habló de la importancia de la metaciencia, el estudio de cómo se lleva a cabo la investigación, que puede ayudar a evaluar los sistemas de auditoría y retroalimentación, y su efecto en las prácticas de ciencia abierta.

### Conclusión

El Dr. Moher aboga por una política que mejore aún más la información sobre los ensayos y la investigación en salud. La pandemia de covid-19 ha puesto de manifiesto cómo la falta de prácticas de ciencia abierta y los sistemas defectuosos que incentivan a los investigadores a publicar pueden perjudicar la integridad de la investigación. Se requiere un cambio de cultura en la evaluación del desarrollo profesional y de la "productividad" en el mundo académico, y esto requiere enfoques colaborativos de arriba a abajo y de abajo a arriba.

Artículo de libre acceso, en inglés.

**Los ensayos de la vacuna covid no controlaron los cambios menstruales. Investigadores dicen que es parte de un problema más grave.** (*Covid vaccine trials didn't monitor menstrual changes. Researchers say it's part of a bigger problem*).

Aria Bendix

*NBC News*, 17 de noviembre de 2022

<https://www.nbcnews.com/health/womens-health/vaccine-trials-should-monitor-menstrual-changes-researchers-say-rcna57520>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

**Tags:** menstruación, criterios de valoración en los ensayos clínicos, salud de la mujer, problemas con la menstruación, efectos adversos vacuna covid, cambios en ciclo menstrual

Cuando el año pasado, tras recibir las vacunas covid, las mujeres empezaron a informar que tenían menstruaciones más largas y sangrados más abundantes de lo normal, había pocos datos que lo respaldaran.

Aunque las mujeres constituían aproximadamente la mitad de los participantes en los ensayos de las vacunas covid, no se les preguntó sobre ningún cambio menstrual durante ese proceso. Desde entonces, varios estudios han revelado que las vacunas covid pueden inducir cambios a corto plazo en los ciclos menstruales.

Cada vez hay más investigadores solicitando que se estudien más a fondo los efectos de las vacunas en la menstruación. La recopilación de este tipo de información durante los ensayos de las vacunas covid, afirman los investigadores que podría haber evitado la angustia de quienes experimentaron cambios anormales en sus ciclos y disipado los temores sobre las vacunas en un momento en que abundaba la desinformación.

"Como no disponíamos de datos y la gente no prestaba atención a estos síntomas, ignoramos a las mujeres que empezaron a informarlos. Cuando nos planteaban estas preocupaciones, ellas sentían que les estábamos cuestionando su propia realidad", afirma Alison Edelman, catedrática de obstetricia y ginecología de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón.

En una editorial publicada el 17 de noviembre en la revista *Science*, la doctora Victoria Male hizo un llamado para que en futuros ensayos se pregunte a las mujeres sobre los cambios en la menstruación y se tome en serio a las que informen este tipo de efectos secundarios.

"No debemos subestimar lo importante que es hacerlo: escuchar a la gente y abordar sus preocupaciones, sobre todo en torno a intervenciones de salud pública como las vacunas", afirma Male, profesora titular de inmunología reproductiva en el *Imperial College* de Londres.

Si un efecto secundario no se estudia ni se explica, puede alimentar la desconfianza y la desinformación; en este caso, la falsa versión de que los cambios menstruales provocados por las vacunas covid podrían estar relacionados con problemas de fertilidad.

"Se ha compartido mucha información errónea sobre cómo las vacunas podrían afectar la fertilidad, y tenemos muchas pruebas de que no es así, pero se puede entender que la gente conecte las ideas y se preocupe", dijo.

Hasta ahora, la evidencia sugiere que las vacunas covid pueden prolongar temporalmente la menstruación o provocar periodos más abundantes, pero que estos cambios inducidos por las vacunas duran poco: según Male, la mayoría se resuelven en uno o dos ciclos.

Un estudio publicado en enero por el Instituto Noruego de Salud Pública detectó un aumento significativo de sangrados más abundantes de lo normal entre las mujeres de 18 a 30 años después de recibir la vacuna contra el covid. Y en un análisis de julio, el 42% de las que tenían ciclos menstruales regulares afirmaron sangrar más abundantemente de lo habitual después de la vacunación.

La investigación de Edelman de principios de este año demostró que, en EE UU la primera y la segunda dosis de la vacuna covid se asociaron a ciclos menstruales más largos de lo normal (menos de un día más de menstruación). Su estudio no detectó esta asociación entre las no vacunadas.

Un estudio de seguimiento demostró que en Canadá y Europa se obtuvieron los mismos resultados.

"Cuando ves que surge algo así, te preguntas: 'Un momento, ¿por qué no teníamos estos datos antes?', dijo Edelman.

Male dijo que el descuido podría deberse, en parte, al hecho de que la mayoría de las vacunas se administran en la infancia, por lo que la menstruación no es un tema prioritario en los ensayos. Pero el problema refleja que hay mayor desigualdad en la investigación clínica, añadió.

"Hasta principios de los años 90 no se estableció la obligación de incluir siempre a mujeres en la investigación", explica. Hasta que se impuso este requisito, mucha gente hacía deliberadamente todo únicamente con participantes masculinos porque, en cierto modo, es más fácil". Las ramificaciones de eso siguen reverberando".

Un estudio de 2021 descubrió que sólo ocho de 45 ensayos clínicos que probaron vacunas y terapias contra la covid separaron los resultados en función del sexo. Otro estudio descubrió que ocho de 121 ensayos relacionados con la covid analizaron si el sexo afectaba sus resultados principales.

En el pasado, también se han notificado cambios menstruales entre quienes recibieron vacunas contra la fiebre tifoidea, la hepatitis B y la gripe. Male señaló que el mayor estudio que documentó tales cambios descubrió que las adolescentes japonesas que recibieron la vacuna contra el VPH tenían más probabilidades de acudir al hospital por menstruaciones abundantes o irregulares.

"Hace tiempo que tenemos pistas, que alguien hubiera podido conectar, pero supongo que nadie lo hizo", dijo.

Según Edelman, a veces se han descartado estos informes como si fueran parte de la variación normal de los ciclos menstruales.

Pero no sería difícil recopilar datos sobre la menstruación durante los ensayos clínicos, según Sabra Klein, codirectora del Centro de Investigación sobre Salud Femenina, Sexo y Género de la Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins.

"Sería cuestión de añadir una pregunta que tal vez tenga subpreguntas: ¿Está usted menstruando? Y si la respuesta es afirmativa, ¿ha experimentado algún cambio en su ciclo menstrual?", explicó.

En cambio, según Klein, los efectos secundarios de la menstruación salieron a la luz inicialmente porque las mujeres los denunciaron en las redes sociales. Con el tiempo, los problemas menstruales se empezaron a notificar al Sistema de Notificación de Efectos Adversos de las Vacunas, gestionado por el gobierno federal. En abril, más de 11.000 mujeres habían presentado estas notificaciones.

Además de ciclos menstruales más largos o abundantes, las mujeres también han informado ciclos más cortos o ligeros de lo normal, así como de ausencia de menstruación, pero estos otros cambios aún no se han confirmado en estudios.

Los investigadores no saben por qué se producen los cambios menstruales postvacunales. La teoría principal es que las vacunas desencadenan una respuesta inmunitaria que se interfiere con las hormonas, las cuales envían la señal al cuerpo para que retrase la ovulación y elimine el revestimiento uterino durante más tiempo.

El momento de la vacunación también podría ser importante: En un estudio realizado en noviembre se observó que la duración del ciclo de las participantes se alargaba un poco más cuando se vacunaban durante la primera mitad del ciclo que cuando lo hacían durante la segunda mitad.

Edelman afirma que, si se dispusiera de más datos al respecto, las mujeres podrían tomar decisiones más informadas sobre cuándo programar futuras vacunaciones.

"Si te vas de acampada o de viaje, o te vas a casar, y piensas: 'No sería buena idea que mi periodo fuera diferente este mes', podrías decidir vacunarte en otro mes", dijo.

### Ética de la investigación en tiempos excepcionales: ¿Qué lecciones debemos aprender del covid19?

(*Research ethics in exceptional times: What lessons should we learn from Covid19?*)

Søren Holm

In: T. Zima, D.N. Weisstub, (eds) Medical Research Ethics: Challenges in the 21st Century. Philosophy and Medicine, vol 132.

Springer, Cham.

[https://doi.org/10.1007/978-3-031-12692-5\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-031-12692-5_18) pp 355–366

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: pandemia, emergencia médica, ética de la investigación, artículos retractados, respuesta a emergencias médicas**

#### Resumen

La pandemia por covid-19 ha provocado una aceleración sin precedentes de la investigación. En muy poco tiempo se han publicado miles de artículos en una amplia gama de disciplinas académicas. Se han documentado casos de mala conducta en la investigación y se han retirado artículos de destacadas revistas muy poco después de su publicación.

También ha habido llamados a relajar las normas éticas de investigación generalmente aceptadas, así como de las normas relativas a la protección de datos personales, y se justifica afirmando que se trata de un momento excepcional, en el que la investigación se debe acelerar y no se debe ver obstaculizada por normas que son más adecuadas para los tiempos normales.

En este capítulo se describen algunas áreas de investigación en las que se ha solicitado que se relajen las normas éticas de investigación, por ejemplo, los estudios de competitividad en el desarrollo de vacunas, el uso de datos personales de salud en epidemiología y el uso de datos de aplicaciones de localización

de contactos. Se explicarán y analizarán los argumentos presentados para permitir dicha relajación en momentos excepcionales de crisis desde el punto de vista filosófico.

Y se preguntará hasta qué punto la pandemia por covid-19 está en un momento excepcional de crisis en comparación con otros momentos históricos importantes de la investigación médica, y cómo encajan los llamados a la relajación excepcional de las normas generales en la historia de la ética y de la regulación de la investigación.

Se discutirá que:

- (1) la pandemia de covid-19 es mucho menos excepcional de lo que parece en un principio,
- (2) los argumentos a favor de una relajación de las normas de ética de la investigación y protección de datos son menos que convincentes, y
- (3) la lección que realmente deberíamos aprender de la covid-19 es que la adhesión a un conjunto de normas bien justificadas puede servir de protección frente a un falso excepcionalismo y como contrapeso a la tentación de saltarse las normas en crisis.

### Investigación clínica en Latinoamérica y Colombia durante la pandemia por covid-19.

Dora I. Salazar de Molina, Juan F. Salazar-Espinosa,

*Revista Colombiana de Cardiología*, 2022; 29(4), 401-403. <https://doi.org/10.24875/rccar.m22000183> (de libre acceso en español)

#### Selección de párrafos

A raíz de la pandemia por COVID-19, los centros de investigación debieron adaptarse a los procedimientos remotos para llevar a cabo los estudios clínicos. Una encuesta realizada a 90 centros de Latinoamérica indicó que los principales cambios se presentaron en el caso de estudios con productos de investigación que requieren dispensación o verificación de adherencia en visitas presenciales por el uso de mensajeros certificados; se utilizaron plataformas virtuales para telemedicina y firma virtual de consentimiento informado; la toma de muestras de laboratorio se realizó en laboratorios locales en medio de la contingencia. De igual forma, los patrocinadores de estudios implementaron el uso de medios virtuales para reporte de eventos

de seguridad, adicionales a las plataformas de captura de información electrónica.

Los países con mayor producción científica en Latinoamérica durante los momentos de alta prevalencia de COVID-19 fueron Brasil, Colombia y México, y si bien era esperable que en medio de la pandemia por COVID-19 la producción científica aumentará hasta alcanzar los 29 artículos de acuerdo con análisis bibliométrico, se considera que debería haber mayor calidad metodológica en los estudios sobre COVID-19 por la gran cantidad de sesgos asociados a la pandemia al momento de publicar.

**Chile. Corte ordena que laboratorios y UC entreguen datos de ensayos clínicos de vacunas covid-19**

Emilio Lara

BioBioChile, 26 de diciembre de 2022

<https://www.biobiochile.cl/noticias/nacional/chile/2022/12/26/corte-ordena-que-laboratorios-y-uc-entreguen-datos-de-ensayos-clinicos-de-vacunas-covid-19.shtml>

Los laboratorios Pfizer, Saval, AstraZeneca y el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica tendrán que entregar información sobre los ensayos clínicos e informes realizados en medio del análisis de seguridad y eficacia de las vacunas contra la covid-19.

Eso luego que la Séptima Sala de la Corte de Apelaciones de Santiago, en fallo unánime, rechazara reclamos de ilegalidad presentados por los laboratorios y el plantel.

De acuerdo al Poder Judicial, la Corte descartó que la entrega de la información solicitada vía Ley de Transparencia afecte los derechos comerciales o económicos de los recurrentes.

Junto a eso se recordó que el artículo 10 de la Ley de Transparencia permite acceder a los contratos o convenios que obren en poder de los órganos de la administración.

“En efecto, tal como lo enfatiza el Consejo para la Transparencia, la publicidad de la información solicitada, con la limitación efectuada por el Consejo, no afecta los derechos ni vulnera la confianza legítima de la reclamante, por lo que no se configura la reserva esgrimida si se razona que el Consejo aplicó expresamente el principio de la divisibilidad consagrado en el artículo 11, letra c) de la Ley de Transparencia, y procedió a reservar de lo solicitado toda la información que tiene ese carácter, ordenándose la entrega de la información una vez que en sede administrativa la reclamante no acreditó que esta afecte el desenvolvimiento competitivo de la empresa, sin que, por lo tanto, se desprenda de ella la existencia de un secreto profesional, conforme al artículo 86 de la Ley de Propiedad Industrial, ni menos una infracción al artículo 87 del mismo cuerpo legal”, detalló el fallo.

Sumado a lo anterior también se estableció que las cláusulas de confidencialidad no constituyen causales de reserva o secreto.

**Herramientas Útiles****Good Clinical Trials**

The Good Clinical Trials Collaborative

<https://www.goodtrials.org/the-guidance/guidance-overview/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: integridad de la ciencia, medicina basada en la evidencia, calidad de los ensayos clínicos, metodología de los ensayos clínicos, investigación clínica**

La organización sin ánimo de lucro *Good Clinical Trials Collaborative*, creada en 2020 tiene por objetivo desarrollar y promover nuevas guías para faciliten la introducción de mejoras en los ensayos controlados aleatorizados en todo el mundo. Está dirigida por el profesor Sir Martin Landray, coarquitecto del ensayo covid-19 RECOVERY, y cuenta con el apoyo de la organización The Wellcome Trust y la Fundación Bill y Melinda Gates.

Guiado por la convicción de que una buena atención en salud se basa en una evidencia fiable que producen ensayos clínicos de calidad, el objetivo de la Colaboración es facilitar ensayos

clínicos aleatorios de calidad utilizando nueva guía que establece como punto de partida un referente internacional en cuanto a rigor científico, integridad ética, eficiencia y calidad.

La nueva guía se elaboró en colaboración con un grupo multidisciplinar y diverso de personas y organizaciones que comparten el compromiso de contribuir a acelerar la mejora de los servicios de atención de salud en todo el mundo. La guía, que describe los cinco principios básicos de los buenos ensayos controlados aleatorios, pretende servir de apoyo a todas las partes implicadas en los ensayos controlados aleatorios de todo tipo de intervenciones en salud, en todos los contextos.

**La guía en español está disponible en este enlace**

<https://www.goodtrials.org/wp-content/uploads/2022/09/GCTC-guidance-Spanish.pdf>

**Identificación y gestión de ensayos clínicos problemáticos:****Una herramienta para evaluar la integridad de la investigación al hacer síntesis de la evidencia**

*(Identifying and managing problematic trials: A research integrity assessment tool for randomized controlled trials in evidence synthesis)*

S. Weibel, M. Popp, S. Reis et al

*Res Syn Meth.* 2022;1-13. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1599>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho 2022; 25(4)*

**Tags: RIA, research integrity assessment, riesgo de sesgos, ensayos clínicos problemáticos, mala conducta científica, integridad de la ciencia, medicina basada en la evidencia,**

**Resumen**

Los resultados de las síntesis de la evidencia dependen de que los estudios incluidos se hayan adherido a las buenas prácticas

clínicas y los resultados no sean falsos o inventados. Los estudios problemáticos ya sea por mala conducta científica, una práctica cuestionable de investigación o por un error honesto pueden distorsionar los resultados de las síntesis de evidencia. Los autores que sintetizan la evidencia necesitan herramientas transparentes para identificar y gestionar estudios problemáticos y evitar resultados equívocos. Como autores Cochrane de la síntesis de evidencia procedente de los estudios que utilizaron ivermectina para covid-19, identificamos muchos estudios problemáticos en términos de integridad de la investigación y de cumplimiento de la normativa. A través de una discusión iterativa, desarrollamos una herramienta para evaluar la integridad de la investigación (*Research Integrity Assessment* RIA) de los ensayos clínicos controlados aleatorizados.

En este artículo, justificamos la aplicación de esta herramienta RIA para este estudio de caso, con la cual se evalúan seis criterios: retracción del estudio, registro prospectivo del ensayo

clínico, aprobación ética adecuada, grupo de autores, credibilidad de los métodos (ej. aleatorización) y plausibilidad de los resultados. La herramienta se utilizó en la revisión Cochrane durante el cribado, para comprobar la elegibilidad de los estudios. Se excluyeron los estudios problemáticos y los que tenían preguntas abiertas se apartaron hasta que se aclararan. Dos autores, de manera independiente tomaron las decisiones sobre los criterios de la RIA e informaron de forma transparente. En la primera actualización de la revisión utilizando esta herramienta se excluyeron más del 40% de los estudios.

Es una herramienta complementaria, previa a evaluar el "riesgo de sesgo", para asegurar la integridad y autenticidad de los estudios. Permite estandarizar un enfoque que identifique y gestione los estudios problemáticos.

Artículo disponible en inglés en este enlace  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1599>

## Globalización y Ensayos Clínicos

### El Comisionado de la FDA habla sobre sus prioridades

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)

**Tags: Califf, desinformación vacunas covid, aprobación acelerada, ensayos clínicos fuera de EE UU, reclutar participantes en EE UU, ensayos clínicos oncológicos**

A principios de enero tuvo lugar la reunión de JP Morgan en San Francisco, California. Endpoints [1] informa que el Comisionado de la FDA, Robert Califf se dirigió a la audiencia y describió sus prioridades: profundizar sobre la desinformación en torno a las vacunas, reformas a la aprobación acelerada y la globalización de los ensayos clínicos

En cuanto a la desinformación sobre las vacunas, Califf dijo que del 10% de la población estadounidense cree erróneamente que estas vacunas llevan chips para monitorearlos.

Según Califf, la nueva ley de gastos permitirá que la FDA pueda ayudar más a los patrocinadores de medicamentos nuevos para que verifiquen o refuten los beneficios de las aprobaciones aceleradas. Su mensaje a las empresas biofarmacéuticas fue que cuanto antes consideren iniciar ensayos de confirmación para sus aprobaciones aceleradas, "mejor les irá".

Las nuevas tarifas para los usuarios, permitirán contratar a más personal y el centro responsable de los productos biológicos podrá abordar las terapias celulares y génicas mejor que nunca. Se espera que este centro pueda trabajar con las empresas durante las primeras etapas del desarrollo de estos productos.

Advirtió a las empresas que no ocultaran información; y que, si bien está a favor de la globalización de los ensayos clínicos, en la unidad de oncología hay mucho malestar porque para ahorrar dinero las empresas solo reclutan en los países de bajos ingresos, y los resultados de esos ensayos podrían no ser aplicables a la

población estadounidense. "No es bueno ni para nuestra economía ni para nuestra seguridad nacional", afirmó Califf.

Endpoints [1] también informa que en noviembre de 2022, Califf y Pazdur, responsable de la unidad de oncología de la FDA, debatieron el tema en otro acto celebrado en Washington, DC, y Pazdur señaló que a veces las empresas hacen los ensayos fuera de EE UU por cuestión de costo, lo que "puede ser razonable", pero "uno de mis problemas" surge cuando las empresas utilizan ensayos realizados en un solo país, donde pueden probar el producto en investigación frente a una terapia inferior, algo que no sería ético en EE UU ... "y debemos asegurarnos de que los pacientes no sean considerados mercancías", añadió Pazdur.

El comisionado se lamentó de la publicidad dirigida al consumidor, pero admitió que no podría cambiar eso.

En cuanto a la relación entre la FDA y Biogen y su impacto en la aprobación de lecanemab, Califf dijo durante una entrevista con Stat sobre la que informa Zachary Brennan [1], que sigue apoyando a Billy Dunn, jefe de la oficina de neurociencia de la FDA, y a otras personas que estuvieron en el centro de la controversia con Biogen. Aunque no comentó por qué el lecanemab no se sometió a revisión por un comité asesor antes de su aprobación acelerada, también dijo que permanecieran atentos porque lecanemab podría recibir la aprobación regular a finales de este año.

#### Fuente Original

1. Brennan, Zachary. FDA commissioner calls for more onshoring of clinical trials Endpoints, 10 de enero de 2023 <https://endpts.com/fda-commissioner-calls-for-more-onshoring-of-clinical-trials/>

## Ensayos Clínicos y Ética

### Se han detectado indicadores de prácticas de investigación cuestionables en 163.129 ensayos aleatorios

(Indicators of questionable research practices were identified in 163,129 randomized controlled trials).

J.A. Damen, P. Heus, H.J. Lamberink, et al

*J Clin Epidemiol.* 2022;154:23-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.11.020.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435622003079> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** integridad de la ciencia, medicina basada en la evidencia, ECA, criterios de valoración, sesgo en la investigación, CONSORT

#### Resumen

**Objetivos:** Explorar la presencia de indicadores de las siguientes prácticas cuestionables de investigación en los ensayos aleatorios (ECA): (1) riesgo de sesgo en cuatro dominios (generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, y cegamiento de la evaluación de resultados); (2) modificaciones respecto a las medidas primarias de resultados que se mencionaron en los registros de inscripción del ensayo (indicador indirecto de sesgo en la selección de los datos que se informan); (3) relación entre el tamaño de la muestra alcanzado y el previsto; y (4) discrepancia estadística.

**Diseño y contexto del estudio:** Se identificaron automáticamente los textos completos de todos los ECA en humanos publicados en PubMed durante el periodo 1996-2017 y la información se recopiló automáticamente. Los indicadores de posibles prácticas cuestionables de investigación incluyeron las características específicas del autor, las específicas de la publicación y las específicas de la revista. Se utilizaron modelos de regresión beta, logística y lineal para identificar asociaciones entre estos posibles indicadores y las prácticas cuestionables de investigación.

**Resultados:** Se incluyeron 163.129 publicaciones de ECA. La mediana de la probabilidad de sesgo evaluada mediante el software Robot Reviewer osciló entre el 43% y el 63% para los cuatro dominios de riesgo de sesgo. Las variables que se asociaron sistemáticamente con un menor riesgo de prácticas cuestionables de investigación fueron: que el año de publicación fuera más reciente, que el ensayo estuviera registrado, que se mencionara la lista de comprobación Consolidated Standards of

Reporting Trials y que la revista tuviera un mayor factor de impacto.

**Conclusiones:** Este análisis exhaustivo ofrece un panorama de los indicadores de prácticas cuestionables de investigación. Los investigadores deben ser conscientes de que ciertas características del equipo de autores y de la publicación se asocian con un mayor riesgo de prácticas cuestionables de investigación.

#### Principales hallazgos

- En una muestra de 163.129 publicaciones de ensayos aleatorios, descubrimos que el que el año de publicación fuera más reciente, que se hubiera registrado el ensayo, que se mencionara la lista de verificación Consolidated Standards of Reporting Trials y el que el factor de impacto de la revista fuera más elevado se asociaron sistemáticamente con un menor riesgo de prácticas de investigación cuestionables.

#### ¿Qué añade esto a lo que ya se sabía?

- Validamos las asociaciones identificadas previamente entre indicadores y prácticas de investigación cuestionables y exploramos nuevos indicadores.

#### ¿Qué implicaciones tiene?

- Nuestros resultados podrían informar futuras estrategias para identificar los ensayos aleatorios con alto riesgo de haber utilizado prácticas de investigación cuestionables.

#### ¿Qué debería cambiar ahora?

- Los editores, los revisores y los lectores deben ser conscientes de que ciertas características del equipo de autores, la revista y la publicación pueden estar asociadas con prácticas de investigación cuestionables.

### Cómo disminuir el riesgo del tratamiento experimental (How to make experimental treatment less of a gamble)

Alison Bateman-House

*The New York Times*, Oct. 14, 2022

<https://www.nytimes.com/2022/10/14/opinion/experimental-treatment.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** participación en ensayos clínicos, ECA, esclerosis lateral amiotrófica, ELA, tratamiento experimental, FDA, permisos de comercialización, medicamentos inseguros, retirar del mercado productos inseguros, Makena, medicina basada en la evidencia

Ante una enfermedad incurable, muchos están dispuestos a probar cualquier cosa que pueda ayudar. Esto es especialmente cierto cuando una enfermedad cambia profundamente su estilo de vida, como ocurre con la parálisis o la pérdida de memoria, o si puede producir una muerte prematura.

Las personas con estos pronósticos pueden estar más dispuestas que otras a probar tratamientos experimentales, aun sin tener datos sólidos que demuestren que son seguros o que pueden funcionar. En los últimos años, los pacientes y los grupos de defensa de sus derechos han presionado para que el acceso a los ensayos clínicos sea más rápido. En respuesta, la FDA ha establecido programas que aceleran el acceso a nuevos productos médicos para enfermedades graves que carecen de tratamientos eficaces.

La FDA aprobó recientemente un tratamiento para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno neurológico mortal, a pesar de las dudas sobre si el fármaco, llamado Relyvrio, prolongará la vida de los pacientes o ralentizará la progresión de su enfermedad. Dado que el fármaco parece seguro, la agencia razonó que "en este caso, dada la naturaleza grave y potencialmente mortal de la ELA y que hay una gran necesidad no cubierta, este nivel de incertidumbre es aceptable". Si los ensayos confirmatorios en curso arrojaran malos resultados, la FDA podría retirar la aprobación del fármaco.

Esto recuerda la controvertida aprobación, por parte de la FDA, del fármaco contra el Alzheimer Aduhelm en 2021, a través de uno de sus programas para acelerar el acceso a nuevos tratamientos, denominado aprobación acelerada. Un comité asesor de la agencia determinó que no había pruebas sólidas de que el fármaco funcionara, pero la FDA le dio luz verde de todos modos, para regocijo de algunos pacientes y de los grupos que los defienden.

Como bioeticista (no remunerada) que asesora a grupos de defensa de los pacientes y a empresas farmacéuticas -incluyendo Amylyx y Biogen, fabricantes de los dos fármacos mencionados- sobre temas relacionados con el acceso a tratamientos experimentales fuera de los ensayos clínicos, entiendo la presión a la que están sometidas las empresas y los organismos reguladores como la FDA, así como la angustia que sienten los pacientes que necesitan tratamiento. Aun así, me preocupa profundamente lo que observo como tendencia: dar prioridad al acceso a productos médicos no probados frente a la recopilación de evidencia de que funcionan de forma segura.

Si esta tendencia continúa, la gente podría utilizar y pagar cada vez más por productos médicos ineficaces y posiblemente inseguros. En el peor de los casos, podría representar el regreso a una era en la que se producían daños relacionados con los medicamentos por una regulación insuficiente.

Determinar si un producto médico es seguro y eficaz implica hacer un juicio científico y un juicio de valor. Los datos recogidos durante los ensayos clínicos permiten conocer el impacto de un producto en el cuerpo humano y la afección que debe tratar, pero se necesita juicio y discernimiento para decidir si el medicamento es lo bastante seguro o eficaz como para que merezca la pena, habida cuenta de sus posibles efectos secundarios.

No existe un indicador único de que un nuevo producto médico merezca la aprobación de la FDA. Las partes interesadas tienen opiniones diferentes sobre qué pruebas son suficientes. Algunos consideran que los resultados estadísticamente significativos en ensayos clínicos aleatorizados son fundamentales, mientras que otros dan más valor a los testimonios de los pacientes. La FDA tiene el reto de tomar una decisión para todo el país, en medio de estas opiniones divergentes.

Las aprobaciones de la FDA para Relyvrio y Aduhelm se basaron en factores específicos de esos medicamentos y sus usos. Pero ambos casos revelaron que la falta de datos claros sobre su eficacia no disuadió a algunos pacientes de querer tener la oportunidad de probar los fármacos.

Puedo entender el argumento, a nivel emocional, de que cuando se trata de su cuerpo y su vida, debería poder asumir el riesgo que quiera. También existe el convincente argumento de que, en determinadas situaciones, ya se trate de una pandemia que afecta a millones de personas o de una enfermedad rara y devastadora, debería haber un listón más bajo para la presentación de evidencia y una mayor disposición a permitir que la gente asuma riesgos. La idea de que no siempre hay que tener certeza absoluta sobre la seguridad o eficacia de un producto se puso de manifiesto cuando la FDA otorgó la autorización para uso en emergencia a las vacunas y terapias covid-19 (que ya contaban con pruebas sólidas de que funcionaban bien y eran seguras). Esta flexibilidad reguladora puede aliviar una crisis, pero su uso debe ser excepcional.

La medicina basada en la evidencia requiere un sistema riguroso para evaluar los productos médicos. Incluso en momentos de crisis como la pandemia, cuando se acelera el acceso, hay que hacer todo lo posible para garantizar que se siguen estudiando los productos que se introducen rápidamente en el mercado.

Cuando un medicamento recibe la aprobación acelerada de la FDA, el fabricante debe seguir recopilando datos sobre su seguridad y eficacia. Si los datos confirmatorios no son convincentes, el producto puede perder su aprobación. Pero esto no siempre ocurre. Un informe de 2022 de la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos descubrió que las aprobaciones aceleradas, que se empezaron a otorgar en 1992, han aumentado significativamente en los últimos años, y más de un tercio de estas solicitudes de fármacos siguen con ensayos confirmatorios incompletos.

Aunque los datos demuestren que un producto no es seguro ni eficaz, la FDA no puede retirarlo rápidamente del mercado. Por ejemplo, el producto para la prevención del parto prematuro Makena recibió la aprobación acelerada en 2011. En octubre de 2020, la FDA propuso retirarlo porque el estudio de seguimiento no pudo verificar su eficacia. No obstante, el fármaco se sigue vendiendo en EE UU, y la agencia se reunirá próximamente para debatirlo.

Está claro que se necesita un mejor proceso.

Un proyecto de ley presentado en marzo en la Cámara de Representantes, la Ley de Integridad de la Aprobación Acelerada, constituye un paso firme para subsanar estas deficiencias y preservar al mismo tiempo las ventajas de la aprobación acelerada. El proyecto de ley exigiría a las empresas farmacéuticas llegar a un acuerdo con la FDA sobre cómo se llevarán a cabo los estudios de seguimiento antes de conceder la aprobación acelerada. Exigiría actualizaciones más frecuentes de los estudios de seguimiento, caducaría automáticamente la aprobación acelerada un año después del plazo acordado para realizar más estudios y agilizaría el proceso de retirada del mercado de los productos ineficaces.

Puede que se requieran más reformas, pero añadir este tipo de rigor contribuirá en gran medida a que médicos, pacientes y aseguradoras confíen más en el sistema y en los tratamientos que aprueban.

Es poco probable que disminuya el deseo de los pacientes de recurrir a tratamientos médicos no probados cuando padecen enfermedades angustiosas. Sin embargo, el acceso a expensas de la recopilación de datos esenciales no es una victoria para los

pacientes. La aprobación acelerada es un modelo razonable, pero hasta ahora las salvaguardas han sido en gran medida teóricas. Sólo con cambios podrá cumplirse realmente la promesa de este programa.

**Para actualizar los datos de mortalidad en el ensayo FOURIER sobre los resultados cardiovasculares de evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular: un reanálisis basado en la información que tienen las agencias reguladoras**  
(*Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data*)

J. Erviti, J. Wright, K. Bassett et al

*BMJ Open* 2022;12:e060172. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060172 (de libre acceso en inglés)

<https://bmjopen.bmj.com/content/12/12/e060172>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

**Tags: inhibidor de la PCSK9, reanálisis de los datos de los ensayos clínicos, FOURIER, RIAT**

**Objetivo.** El ensayo FOURIER mostró el beneficio del inhibidor de la PCSK9, el evolocumab, frente a placebo en los resultados cardiovasculares de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, observamos algunas incoherencias entre la información del Informe del Estudio Clínico (Clinical Study Report o CSR) y la publicación de los resultados del ensayo primario de 2017. Nuestro objetivo fue restablecer los datos de mortalidad del ensayo FOURIER utilizando la información de las narrativas sobre las muertes que se mencionaron en el CSR.

**Métodos.** Se compararon los datos de mortalidad de la publicación de resultados primarios con los del CSR. Cuando hubo discrepancia entre las fuentes, un comité independiente realizó una lectura ciega y estableció la causa de muerte según la información contenida en las narrativas del CSR.

**Resultados.** En 360/870 muertes (41,4%), la causa de la muerte adjudicada por el comité de eventos clínicos de FOURIER difería de la declarada por el investigador clínico local. Al comparar la información del CSR con la publicación de resultados primarios de 2017, encontramos 11 muertes más por infarto de miocardio en el grupo de evolocumab (36 frente a 25) y 3 muertes menos en el grupo de placebo (27 frente a 30, respectivamente).

En el CSR, el número de muertes por insuficiencia cardiaca en el grupo evolocumab fue casi el doble que en el grupo placebo (31

frente a 16). Aunque en el análisis original del ensayo no se separó la evaluación de las muertes cardíacas de las muertes vasculares, tras la readjudicación, observamos que las muertes cardíacas fueron numéricamente, pero no significativamente, mayores en el grupo que recibió evolocumab (113) que en el grupo placebo (88; riesgo relativo [RR] 1,28; IC del 95%: 0,97 a 1,69;  $p = 0,078$ ), mientras que las muertes vasculares no cardíacas fueron similares en ambos grupos (37 en cada uno; RR 1,00; IC del 95%: 0,63 a 1,58;  $p = 0,999$ ). El cociente de riesgo notificado para la mortalidad cardiovascular en el análisis del ensayo original fue de 1,05 (IC del 95%: 0,88 a 1,25); tras la readjudicación, se observó un aumento relativo mayor (aunque no significativo) de la mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió tratamiento con evolocumab (RR 1,20; IC del 95%: 0,95 a 1,51;  $p = 0,13$ ).

**Conclusión.** Tras la readjudicación, en el ensayo FOURIER, las muertes de origen cardíaco fueron numéricamente superiores en el grupo tratado con evolocumab que en el grupo placebo, lo que sugiere un posible daño cardíaco. El ensayo se concluyó antes de lo establecido, y en ese momento se observó un mayor riesgo, no significativo, de mortalidad cardiovascular con evolocumab, que fue numéricamente mayor en nuestra readjudicación. Hay que hacer un restablecimiento completo de los datos del ensayo FOURIER. Mientras tanto, los clínicos deben mostrarse escépticos a la hora de prescribir evolocumab a pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.

**El ensayo controlado aleatorio en la intersección de la ética de la investigación y de la innovación.**

(*The Randomised controlled trial at the intersection of research ethics and innovation*)

T. Callréus

*Pharm Med* 36, 287–293 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00438-8>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40290-022-00438-8> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

**Tags: ECA, equipoise, indeterminación clínica, costo de los ECA, barreras a los ECA, medicina basada en la evidencia**

**Resumen**

Durante mucho tiempo se ha considerado que el patrón de oro para generar evidencia que respalde la toma de decisiones reguladoras en materia de medicamentos es el ensayo clínico aleatorio (ECA). El procedimiento de aleatorizar entraña un dilema ético, ya que supone dejar la elección del tratamiento al

azar. Aunque actualmente está cuestionado, la justificación ética del ECA que está ampliamente aceptada es la noción de "indeterminación clínica (*clinical equipoise*)". Esta ocurre cuando "no hay consenso entre los expertos clínicos sobre los méritos comparativos de las alternativas que se van a probar"; y se argumenta que esto satisface los fundamentos éticos para realizar un ECA.

La prominente posición del ECA está siendo cuestionada por nuevas modalidades terapéuticas para las que este diseño de estudio puede resultar inadecuado. Además, las estrategias alternativas para la generación de evidencia representan otra área en la que innovar puede tener implicaciones para la relevancia del ECA. Teniendo como telón de fondo el debate en torno al principio de la indeterminación clínica y algunas innovaciones recientes en las áreas terapéuticas y de análisis de los datos, el objetivo de este artículo es explorar la posición actual del ECA desde una perspectiva reguladora.

### Discusión

Cuando se hace un ECA para generar evidencia que respalde la toma de decisiones reguladoras, hay una tensión ética central entre el bienestar y la seguridad de los participantes en el ensayo y la necesidad de los reguladores de obtener datos relevantes para regular las terapias que posteriormente utilizará una población amplia. Si bien es cierto que hay oportunidades para aliviar esta tensión, quizá no sea posible erradicarla por completo. Reconociendo explícitamente esta tensión, se puede razonar sobre las diversas posiciones en un continuo en el que, en un extremo se dice que los intereses de la ciencia y la sociedad nunca pueden prevalecer sobre los de los pacientes, en contraste con quienes creen que sí se puede hacer en determinadas situaciones.

Aparte de la crítica a la pertinencia del requisito de indeterminación clínica que se ha comentado anteriormente, hay razones para creer que el verdadero equilibrio se dará cada vez con menor frecuencia, lo que socavará aún más su importancia. Dados los elevados costes de los ECA (Nota de SyF: en otros artículos de este mismo número se informa que un ensayo clínico cuesta entre US\$3 y 21 millones), hay fuertes incentivos para que la industria farmacéutica intente mejorar el valor predictivo de los análisis de datos previos a los ECA, aumentando así la tasa global de éxito de los ECA que se realicen (es decir, introduciendo un "sesgo de diseño"). Con el tiempo, es probable que los avances científicos en diversos ámbitos contribuyan a este objetivo.

Un factor que podría afectar la viabilidad de realizar los ECA sería que los pacientes se mostraran cada vez más reacios a participar. La participación en un ensayo clínico requiere que los pacientes estén dispuestos a exponerse a cierto riesgo e incomodidad a cambio de cierta satisfacción por contribuir a la ciencia médica, que podría aportar beneficios más amplios para la salud. Si estas actitudes altruistas se enrarecen y son sustituidas por otras más individualista, el reclutamiento para los ECA podría verse obstaculizado. Cabría plantearse si la tendencia actual que aboga por que los pacientes tengan acceso a los medicamentos fuera de los ensayos clínicos ("derecho a probar") responde a una falta de disposición más general a participar en los ECA. Ampliar el acceso fuera de los ensayos

puede retrasar la generación de los datos necesarios para tomar decisiones basadas en la evidencia para la aprobación de productos y para facilitar el uso de los medicamentos nuevos por una población más amplia.

Las dificultades para conseguir que pacientes y médicos participaran en los ECA durante la reciente pandemia de covid-19 también se podría considerar un reflejo de una mayor reticencia a participar en los ECA. La rápida propagación de esta grave enfermedad, acompañada de nefastas consecuencias económicas, generó inicialmente un diluvio de ensayos clínicos. Incluso cuando prevaleció la indeterminación clínica, el sentido de urgencia que acompañó a esta crisis de salud pública sin precedentes suscitó preocupación por si la realización de los ECA tradicionales no era factible o no se podía justificar moralmente. De ahí que, en la búsqueda de posibles tratamientos o vacunas, a menudo se ignoraron los principios científicos básicos y numerosos ensayos de calidad inferior (por ejemplo, ensayos pequeños, abiertos y no aleatorizados) investigaron hipótesis similares y corrieron el riesgo de duplicar esfuerzos y obtener resultados poco concluyentes. Por ello, London y Kimmelman advirtieron que "las exigencias de situaciones de crisis, como las pandemias mundiales, requieren medidas excepcionales para aunar esfuerzos, dividir el trabajo y descartar la investigación duplicada y de escaso valor". Algunos investigadores han señalado las dificultades que se presentan al interpretar el principio de incertidumbre clínica en el contexto de los ensayos de la vacuna covid-19.

### Conclusiones

En un futuro previsible, la solidez del ECA parece incuestionable a la hora de medir los efectos pequeños o moderados de los tratamientos en grandes poblaciones. Queda por ver hasta qué punto el debate en torno al principio de incertidumbre clínica o el cambio en la disposición de los pacientes a participar en investigaciones aleatorias afectarán la posición del ECA. Aunque las autoridades reguladoras en algunas situaciones ya aceptan otros tipos de evidencia, las nuevas modalidades terapéuticas en combinación con nuevos enfoques para la generación de evidencia pueden promover la aceptabilidad de datos no aleatorios.

**Puede leer el texto completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado**

**Nota de Salud y Fármacos:** Contrariamente a lo que dice este artículo, según entrevistas que SyF ha realizado en Argentina, México, Perú, Brasil y Colombia, en América Latina fue muy fácil inscribir a médicos y personal de salud en los ensayos clínicos de las vacunas covid. Había cundido el pánico y estos profesionales tenían mucho interés en protegerse de un posible contagio.

### **Inclusión de personas embarazadas y lactantes en ensayos clínicos. Actas de un taller**

*(Inclusion of pregnant and lactating persons in clinical trials. Proceedings of a workshop)*

*National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2022*

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/26790/inclusion-of-pregnant-and-lactating-persons-in-clinical-trials-proceedings> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: embarazo y ensayos clínicos, ensayos clínicos y lactancia, medicamentos experimentales y embarazo, teratogenia, investigación clínica en embarazadas, medicamentos durante la gestación, medicamentos durante el embarazo**

En EE UU, aproximadamente 4 millones de mujeres embarazadas dan a luz anualmente, y el 70% de estas personas toman al menos un medicamento de venta con receta durante el embarazo. Sin embargo, debido a una serie de cuestiones históricas, éticas, jurídicas, científicas y sociales, las mujeres embarazadas y lactantes suelen ser excluidas de los ensayos clínicos. Consecuentemente, las mujeres embarazadas y lactantes suelen tomar medicamentos basándose en información limitada

sobre los beneficios y riesgos para ellas mismas y para su bebé en desarrollo o recién nacido.

El Foro de las Academias Nacionales sobre Descubrimiento, Desarrollo y Traslación de Fármacos (*The National Academies Forum on Drug Discovery, Development, and Translation*) convocó un taller en junio de 2022 para que las partes interesadas analizaran el estado actual de la generación de evidencia sobre los fármacos que utilizan las mujeres embarazadas y lactantes, y debatieran sobre las barreras y oportunidades para incluir a estas poblaciones en los ensayos clínicos. Esta publicación resume las presentaciones y el debate que tuvo lugar durante la realización del taller.

### **Empresas de capital riesgo invierten en empresas de ensayos clínicos de medicamentos.**

**¿Cuál es el riesgo para los pacientes?**

Rachana Pradhan

*Kaiser Health News*, 2 de diciembre de 2022

**Tags: empresas de ensayos clínicos, beneficios económicos de los ensayos clínicos, Headlands Research, terciarizar la investigación clínica, redes de centros de ensayos clínicos, Parexel**

Tras haber tenido éxito invirtiendo en las áreas más lucrativas de la medicina, como los centros quirúrgicos y las consultas de dermatología, las empresas de capital riesgo/inversión se han adentrado agresivamente en los nichos más ocultos del sector. Están invirtiendo miles de millones en el negocio de los ensayos clínicos de medicamentos.

Para lanzar un nuevo fármaco al mercado, la FDA exige a las farmacéuticas estudios exhaustivos para demostrar su seguridad y eficacia. Conseguir que un medicamento salga al mercado unos meses antes, y con menos gastos de lo habitual, puede traducirse en beneficios millonarios para el fabricante.

Por eso, una startup respaldada por capital privado como Headlands Research vio la oportunidad de crear una red de centros clínicos eficientes, para realizar con mayor rapidez este crucial trabajo científico. Y por eso, Moderna, Pfizer, Biogen y otros peces gordos de la industria farmacéutica la han contratado, a pesar de que es un inversor relativamente nuevo en el campo, formado en 2018 por el gigante de la inversión KKR.

En julio de 2020, Headlands anunció que había obtenido codiciados contratos para realizar ensayos clínicos de vacunas contra covid-19, que incluirían a AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna y Pfizer.

Al comercializar sus servicios, Headlands describió su misión como un "profundo impacto" en los ensayos clínicos, que incluiría el aumento de la participación de las minorías raciales y étnicas que durante mucho tiempo han estado poco representadas en este tipo de investigación.

"Estamos entusiasmados", afirmó en un comunicado Mark Blumling, CEO de la empresa, "por llevar los estudios de covid-19 a las poblaciones étnicamente diversas representadas en nuestros centros". Blumling, un veterano de la industria farmacéutica con experiencia en capital de riesgo y privado, dijo a KHN que KKR le respaldó para fundar la empresa, que ha crecido mediante la compra de centros de ensayo establecidos y la apertura de otros nuevos.

Encontrar e inscribir pacientes suele ser la parte limitante y más costosa de los ensayos, según la doctora Marcella Alsan, profesora de políticas públicas en la Harvard Kennedy School y experta en la diversidad de los ensayos clínicos, que tienen un costo medio de \$19 millones para nuevos fármacos, según investigadores de la Universidad Johns Hopkins [1]. Clinical trials to obtain FDA approval typically account for small proportion of total drug research and development costs, study suggests.

Antes de la llegada de covid, Headlands adquirió centros en McAllen y Houston, en Texas, en la zona metropolitana de Atlanta y Lake Charles, Louisiana, argumentando que estas ubicaciones le ayudarían a impulsar la captación de pacientes diversos, una prioridad urgente durante la pandemia en el estudio de vacunas para prevenir una enfermedad que ha matado de forma desproporcionada a afroamericanos, hispanos y nativos americanos.

Los centros de Headlands también llevaron a cabo, entre otros, estudios clínicos sobre tratamientos para combatir la diabetes tipo 2, la depresión posparto, el asma, las enfermedades hepáticas, las migrañas y la endometriosis, según una revisión de los archivos del sitio web y del sitio web federal ClinicalTrials.gov. Pero al cabo de dos años, algunas de las seductoras promesas de Headlands se desvanecieron.

En septiembre, Headlands cerró sus sedes de Houston —una de las mayores áreas metropolitanas del país y sede de importantes centros médicos y universidades de investigación— y Lake Charles, una medida que Blumling atribuyó a problemas para encontrar "personal experimentado y altamente calificado" para llevar a cabo el complejo y especializado trabajo de la investigación clínica. El centro de McAllen no acepta nuevas investigaciones, ya que Headlands ha trasladado sus operaciones a otro centro del sur de Texas que puso en marcha con Pfizer.

¿Qué repercusiones han tenido estos centros? Blumling no quiso dar detalles sobre si se cumplieron los objetivos de inscripción en los ensayos de la vacuna contra covid, ni siquiera por raza y etnia, citando la confidencialidad. Señaló que, para cualquier ensayo, los datos se agregan en todos los centros y la empresa farmacéutica que lo patrocina es la única entidad que ha visto los datos de cada centro una vez finalizado el ensayo.

La fragmentación del sector de los ensayos clínicos lo ha convertido en uno de los principales objetivos del capital riesgo, que suele consolidar los mercados mediante la fusión de empresas. Pero la trayectoria de Headlands muestra los riesgos potenciales de intentar combinar centros independientes y exprimir la eficiencia de estudios que afectarán la salud de millones de personas.

Yashaswini Singh, economista de salud en Johns Hopkins que ha estudiado las adquisiciones de consultas médicas por parte de este tipo de empresas, afirmó que la consolidación puede tener inconvenientes. Singh y sus colegas publicaron en septiembre un estudio en el que se analizaban las adquisiciones en dermatología, gastroenterología y oftalmología, y en el que se constataba que los consultorios médicos —un negocio parecido al de las empresas de ensayos clínicos— cobraban precios más altos tras la adquisición.

"Hemos observado que la reducción de la competencia en el mercado se asocia con un aumento de los precios, una reducción del acceso y de las opciones para los pacientes, etc.", señaló Singh. "Así que es un equilibrio delicado".

El doctor Aaron Kesselheim, profesor en la Facultad de Medicina de Harvard, calificó de "preocupante" la participación de capital de riesgo en los ensayos clínicos.

"Tenemos que asegurarnos de que los pacientes" saben lo suficiente como para dar "un consentimiento adecuado e informado", dijo, y garantizar "las protecciones sobre la privacidad de los datos".

"No queremos que ese tipo de cosas se pierdan porque el objetivo es ganar dinero", añadió.

Blumling aseguró que los centros de los ensayos adquiridos por Headlands no están cobrando precios más altos que antes, y afirmó que la privacidad "es una de nuestras mayores preocupaciones. Headlands mantiene normas muy estrictas".

Buenos o malos, los ensayos clínicos se han convertido en un negocio enorme y rentable en la esfera del capital de riesgo, según muestran los datos.

Once de las 25 empresas de capital de riesgo identificadas por PitchBook, un rastreador del sector, como los principales inversores en atención sanitaria, han adquirido participaciones en empresas de investigación clínica, según un análisis de KHN. Estas empresas han participado en estudios que van desde vacunas contra covid hasta tratamientos contra el cáncer de ovario, la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer.

Las empresas contratadas también analizan los datos de los pacientes y preparan materiales para obtener la aprobación de las agencias reguladoras, con la esperanza de conseguir que más fármacos lleguen al mercado con mayor rapidez. Y un gran atractivo para los inversores: las empresas de investigación clínica ganan dinero tanto si un fármaco tiene éxito como si no, lo que resulta menos arriesgado que invertir en una empresa farmacéutica.

El número de ensayos clínicos se ha disparado hasta superar los 434,000 a finales de noviembre [2], más del triple que hace una década.

Aun así, la mayoría de los centros de ensayos son consultorios médicos que no realizan estudios de forma sistemática, según una presentación de la empresa de inversión Provident Healthcare Partners, con sede en Boston.

"Los centros independientes son adquiridos por fondos de capital de riesgo, que los incluyen en grupos más grandes de 30 ó 40 centros, y su plan es convertirlos en un negocio y volver a venderlos", afirmó Linda Moore Schipani, CEO de Clinical Research Associates, una empresa con sede en Nashville que trabajó en ensayos de vacunas contra covid para AstraZeneca, Novavax y Pfizer. "Ese es un poco el fin del juego".

Headlands es un buen ejemplo. Anunció en noviembre de 2019 que adquiriría seis centros en EE UU y Canadá, incluidos tres en Texas y Louisiana propiedad de Centex Studies, que ayudarían a mejorar la participación de hispanos y afroamericanos.

Ha realizado otras adquisiciones desde entonces y ha abierto nuevos centros en áreas con "opciones de ensayo extremadamente limitadas", algo que, según Blumling, distingue a su empresa.

"No soy un predicador del capital de riesgo", dijo Blumling. "La capacidad de KKR de estar dispuesta a invertir en algo que supone una rentabilidad de tres a cinco años frente a una rentabilidad de uno a dos años es algo que no se ve con frecuencia".

Un centro de investigación en Brownsville, Texas —muy cerca de la frontera entre EE UU y México, y donde el 95% de la población es hispana— es uno de los que forman parte de su asociación con Pfizer para impulsar la diversidad de pacientes.

Para captar pacientes, Headlands "va más allá de lo que hacen muchos centros, que se limitan a redes sociales", explicó Blumling en una entrevista. "Va a las iglesias, ferias de la comunidad, realmente llegando a la comunidad en sentido amplio, en la medida de lo posible".

Headlands cerró los centros de Houston y Lake Charles debido a problemas de personal, explicó Blumling, y terminó o trasladó sus estudios a otros lugares. Blumling indicó que la decisión de cerrar esas sedes "no tuvo nada que ver con la rapidez de los ensayos".

Del mismo modo, dijo, Headlands ha movido las operaciones de McAllen a Brownsville "porque contaba con una mayor población de personal capacitado".

"Queremos seguir ampliando los centros y hacer un gran trabajo", señaló Blumling. "Si no podemos encontrar el personal para hacerlo con la calidad que exigimos, que es al más alto nivel, entonces no tiene sentido mantener esos centros".

### Una empresa familiar

En 2006, Devora Torrence cofundó Centex Studies, que describió como "mi pequeña empresa familiar" en un podcast de 2021 sobre mujeres empresarias en el mundo de la ciencia. A finales de 2018, recibió una oleada de interés por parte de fondos de capital de riesgo. El atractivo era evidente: las farmacéuticas necesitaban redes de ensayos clínicos más grandes.

"La cuestión es la rapidez para llegar al mercado. Con una red más grande, obtienes esa rapidez", observó Torrence en el podcast. "Para mí estaba claro que o conseguía alguna inversión externa y crecía yo misma, o respondía a estas llamadas y veía si tal vez era el momento adecuado para dejarlo".

Unirse a Headlands tuvo sus ventajas durante la pandemia porque pudo "apoyarse" en otros centros con experiencia en ensayos de vacunas. "Si no hubiéramos contado con ellos... quizá no seguiríamos aquí", afirmó Torrence.

Torrence, cuyo perfil de LinkedIn dice que dejó la empresa en 2021, no respondió a los mensajes de KHN.

Lyndon Fullen, un consultor de atención médica y ex empleado de Centex, dijo que el capital privado proporciona financiación que permite a las empresas agregar centros de estudio.

"Lo apoyo completamente", dijo. "Si se trata de llegar a esa gran población de pacientes, por supuesto que es mejor tener grupos más grandes con esa financiación".

### La oportunidad de covid persistente

El grupo de investigación Parexel vio una oportunidad durante la pandemia: millones de personas desarrollaban covid persistente tras la infección y había pocas opciones de tratamiento, si es que había alguna.

La empresa, que emplea a más de 19,000 personas, fue adquirida en 2021 por EQT Private Equity y el brazo de capital de riesgo de Goldman Sachs por \$8,500 millones, miles de millones más que los \$4,500 millones que pagó la empresa de capital riesgo Pamplona Capital Management cuando adquirió Parexel en 2017.

Las investigaciones muestran los efectos debilitantes de covid persistente, incluido un estudio reciente de decenas de miles de

pacientes en Escocia donde casi la mitad no se había recuperado por completo meses después. Pero los tratamientos que abordan sus causas profundas podrían tardar años en llegar. "Es un número enorme de personas", afirmó la doctora Nathalie Sohler, que dirige el área de enfermedades infecciosas y vacunas de Parexel. "Hay mucha necesidad".

Covid persistente representa la promesa y el riesgo del trabajo para desarrollar nuevos fármacos: millones de pacientes son un mercado potencialmente lucrativo para las farmacéuticas y, sin embargo, los investigadores y expertos de la industria dicen que son reacios a lanzarse. En parte, esto se debe a que "no es una enfermedad bien definida, y eso hace que sea muy arriesgado para las empresas invertir en investigación", afirmó Cecil Nick, vicepresidente de Parexel.

"¿Cómo vamos a poder decirle a la FDA que nuestro medicamento funciona? No podemos contar el número de personas que han muerto, ni el número de personas hospitalizadas", apuntó el doctor Steven Deeks, profesor de la Universidad de California-San Francisco que dirige un estudio observacional sobre pacientes con covid persistente.

En agosto, de los más de 4,400 estudios sobre covid, solo 304 se centraban en covid persistente. Un tercio de ellos estaban relacionados con el desarrollo de fármacos, según Sohler.

Sohler afirmó que "hay pocas" empresas en su programa de covid persistente o prolongado. Eso no ha impedido que Parexel se presente como el socio ideal para guiar nuevos productos, por ejemplo mediante la labor reguladora y el uso de tecnología remota para retener a los pacientes en los ensayos. Parexel ha trabajado en casi 300 estudios relacionados con covid en más de 50 países, según su vocera, Danaka Williams.

Michael Fenne, coordinador de investigación y campañas del Private Equity Stakeholder Project, que estudia las inversiones de capital de riesgo, afirmó que Parexel y otras compañías han fortalecido su capacidad de almacenamiento de datos. El objetivo es disponer de mejor información sobre los pacientes.

"Se trata del acceso y el control de los pacientes", añadió Fenne. "La tecnología facilita el acceso a los pacientes y facilita la obtención de información más fiable sobre ellos".

### Referencias

1. [Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health](#). Cost of clinical trials for new drug FDA approval are fraction of total tab. 24 de septiembre de 2018. | [Johns Hopkins | Bloomberg School of Public Health \(jhu.edu\)](#)
2. FDA. Trends, Charts, and Maps. [ClinicalTrials.gov](#), marzo 2021. [Trends, Charts, and Maps - ClinicalTrials.gov](#)

*Fred Schulte, corresponsal senior de KHN, y Megan Kalata, colaboraron con este informe.*

*KHN (Kaiser Health News) es la redacción de KFF (Kaiser Family Foundation), que produce periodismo en profundidad sobre salud. Es uno de los tres principales programas de KFF, una organización sin fines de lucro que analiza la problemática de salud y salud pública de la nación.*

**La Universidad de California-SF publica un informe y pide disculpas por la falta de ética en la investigación realizada en prisiones en los años sesenta y setenta. La justicia reparatora pide que se siga estudiando el pasado (UCSF issues report, apologizes for unethical 1960-70's prison research. Restorative justice calls for continued examination of the past)**

Laura Kurtzman

UCSF, 20 de diciembre de 2022

<https://www.ucsf.edu/news/2022/12/424471/ucsf-issues-report-apologizes-unethical-1960-70s-prison-research>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: abuso de prisioneros, ensayos clínicos en prisioneros, estudios dermatológicos, Kligman, investigación clínica en prisiones, violaciones éticas en la investigación clínica, conducta de los investigadores**

Reconociendo que la justicia, la sanación y la transformación requieren que se reconozcan los daños del pasado, la Universidad de California en San Francisco (UCSF) ha creado el Programa para la Reconciliación Histórica. El programa depende de la Oficina del Vicerrector Ejecutivo y Vicepresidente (Provost), y fue puesto en marcha por el actual Vicerrector Ejecutivo y Provost, Dan Lowenstein, MD.

El primer informe del programa, publicado este mes, investiga los experimentos de los años sesenta y setenta en los hombres encarcelados en el California Medical Facility de Vacaville. Muchos de estos hombres estaban siendo evaluados o tratados por diagnósticos psiquiátricos.

La investigación analizada en el informe fue realizada por los doctores Howard Maibach y William Epstein, ambos profesores del Departamento de Dermatología de la UCSF. Epstein fue director del departamento y falleció en 2006. Se solicitó al comité que se centrara en el trabajo de Maibach, quien sigue siendo miembro activo del departamento.

Algunos de los experimentos exponían a los sujetos de investigación a pesticidas y herbicidas o se les administraba medicamentos con efectos secundarios. En total, se experimentó con unos 2.600 prisioneros.

Los hombres se ofrecieron como voluntarios para los estudios y se les pagó por participar. Pero el informe plantea dudas éticas sobre cómo se llevó a cabo la investigación. En muchos casos no constaba el consentimiento informado. Los sujetos tampoco padecían ninguna de las enfermedades que los experimentos podrían haber tratado o mejorado.

En aquella época, estas prácticas eran habituales en EE UU, y cada vez recibían más críticas de los expertos y de la prensa no especializada. La investigación continuó hasta 1977, cuando el estado de California detuvo toda investigación con seres humanos en las prisiones estatales, un año después de que el gobierno federal hiciera lo mismo.

El informe reconoce que Maibach trabajaba en una época en la que la gobernanza de la investigación con seres humanos estaba evolucionando, tanto en la UCSF como en instituciones de todo el país. El comité invirtió seis meses reuniendo unos 7.000 documentos de archivo, artículos en revistas médicas, entrevistas, documentales y libros, gran parte de los cuales aún no se han analizado. La UCSF ha reconocido que podría publicar un informe de seguimiento.

El informe concluye que "Maibach utilizó métodos de investigación cuestionables. Los informes de archivo y los artículos publicados no especifican que se hubiera adoptado algún protocolo en relación con el consentimiento informado ni con la comunicación de los riesgos de la investigación a los participantes que estaban encarcelados".

En una revisión de las publicaciones que se hicieron en 1960 y 1980, el comité descubrió que prácticamente todos los estudios de Maibach carecían de documentación sobre el consentimiento informado, a pesar de que, en 1966, el recién creado Comité sobre Bienestar Humano y Experimentación impuso como requisito la obtención formal del consentimiento. Sólo un artículo, publicado en 1975, indicaba que los investigadores habían obtenido el consentimiento informado, así como la aprobación del Comité para la Investigación en Humanos de la UCSF, que comenzó a funcionar en 1974 para responder a los nuevos requisitos federales.

"Basándonos en nuestra investigación basada en archivos, incluyendo los documentos internos de los comités de revisión de la investigación con sujetos humanos y las audiencias del estado de California, el Programa para la Reconciliación Histórica ha llegado a la conclusión de que Maibach y otros, utilizaron prácticas cuestionables para obtener el consentimiento informado de los presos, especialmente antes de 1969", afirmaba el informe.

Los autores dijeron que los investigadores eludieron los requisitos de informar sobre su investigación al comité de sujetos humanos de la UCSF y utilizaron a una organización sin ánimo de lucro, el Instituto Solano para la Investigación Médica y Psiquiátrica (*Solano Institute for Medical and Psychiatric Research* o SIMPR), que coordinaba la investigación con sujetos humanos en el California Medical Facility de Vacaville. "Sin embargo, obtener únicamente la aprobación a través del SIMPR violaba directamente el mandato que se había comunicado a todo el profesorado de la UCSF en 1966", concluía el informe.

El informe señalaba que Maibach y Epstein recibieron entrenamiento del doctor Albert Kligman, dermatólogo de la Universidad de Pensilvania que realizó estudios en la prisión de Holmesberg, en Filadelfia. Maibach y Epstein trajeron los métodos de Kligman a California cuando se unieron al profesorado de UCSF.

En 2019, Penn Medicine declaró que, si bien la investigación de Kligman podría haber cumplido las normas legales de su época, no era ética y era irrespetuosa con sus sujetos, muchos de los cuales eran hombres negros encarcelados. La demografía del California Medical Facility de Vacaville cuando Maibach hizo la investigación no se conoce por completo, pero no hay indicios de que la investigación estuviera dirigida específicamente a hombres negros.

Cuando el Programa para la Reconciliación Histórica otorgó a Maibach la oportunidad de responder a las conclusiones del informe, este expresó su pesar y remordimiento.

"Lamento haber participado en una investigación que no cumplía las normas actualmente vigentes", escribió. "Muchos consideraban que el trabajo que realicé con mis colegas en el California Medical Facility de Vacaville era apropiado para las normas de la época, aunque en retrospectiva esas normas estaban claramente en evolución. Obviamente, hoy no trabajaría en esas circunstancias, ya que la sociedad en la que vivimos lo ha considerado inequívocamente inapropiado. En consecuencia, siento un sincero pesar en relación con estos esfuerzos de hace algunas décadas".

Jack Resneck, MD, presidente del Departamento de Dermatología de la UCSF, escribió en una carta a su departamento que "Gran parte de la investigación descrita contradice claramente los valores éticos de nuestra comunidad... Incluso si en su momento esta investigación pudo haber sido aceptada por algunos, es esencial que ahora reconozcamos los daños que se hicieron y su incoherencia con los valores de la UCSF".

En conclusión, el comité hizo una serie de recomendaciones, entre ellas que la UCSF difundiera estos hallazgos, educara a su comunidad sobre esta historia, iniciara un proyecto de historia oral con quienes fueron sometidos a investigación en el California Medical Facility de Vacaville entre 1955 y 1977, ofreciera una declaración oficial de pesar y continuara investigando el pasado de la UCSF.

En reconocimiento de las conclusiones del informe, el Vicerrector Ejecutivo y Provost de la UCSF, Dan Lowenstein, ha ofrecido esta declaración oficial de pesar por la investigación de Maibach y Epstein en el California Medical Facility de Vacaville:

"La UCSF pide disculpas por su papel explícito en el daño causado a los sujetos, a sus familias y a nuestra comunidad al facilitar la realización de esta investigación, y reconoce el papel implícito de la institución en perpetuar el trato poco ético a poblaciones vulnerables y desatendidas, independientemente de las normas legales o de la percepción de la época. Decir la verdad y reconstruir la confianza son fundamentales para nuestro compromiso con el trabajo de reconciliación y, en ese espíritu, debemos reconocer los fallos de nuestra historia para identificar un camino a seguir que esté informado por nuestros valores PRIDE y nuestro compromiso con la justicia, la equidad, la diversidad y la inclusión."

"Tenemos que seguir trabajando para entender esta y otras partes de nuestra historia. Reconciliar nuestro pasado es una forma de aportar claridad al presente y al camino a seguir", añadió Lowenstein, que dejará su cargo de a finales de este año. "Parafraseando al poeta alemán Goethe: 'Quienes no saben aprender de 3.000 años solo saben sobrevivir'".

Puede leer el informe en este enlace:

[https://evcprovost.ucsf.edu/sites/evcprovost.ucsf.edu/files/PHR\\_Executive\\_Report\\_12-12-2022.pdf](https://evcprovost.ucsf.edu/sites/evcprovost.ucsf.edu/files/PHR_Executive_Report_12-12-2022.pdf)

## Comités de Ética en Investigación

**Implicar a las principales partes interesadas para superar los obstáculos para analizar la calidad el monitoreo de la ética de la investigación.** (*Engaging key stakeholders to overcome barriers to studying the quality of research ethics oversight*)

E. E. Anderson, E.A. Hurley, K. Serpico et al

*Research Ethics*, 2023 19(1), 62–77. <https://doi.org/10.1177/17470161221138028> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** CEI, programas de protección de la investigación en humanos, monitoreo de los ensayos clínicos, carga de trabajo de los CEI, desempeño del CEI, estudiar el desempeño de los CEI

### Resumen

El objetivo principal de los Comités de Ética en Investigación (CEI) es proteger los derechos y el bienestar de los participantes en investigaciones con seres humanos. Dimensionar y evaluar hasta qué punto los CEI satisfacen este propósito y otros objetivos importantes son cuestiones abiertas que exigen investigación empírica. Hay que hacer investigación sobre los CEI y los Programas de Protección de la Investigación en Seres Humanos (PPISH en inglés HRPPs) de los que a menudo forman parte para poder fundamentar las prácticas, políticas y estrategias basadas en evidencia y mejorar la calidad de los mecanismos de protección de la investigación en seres humanos.

Sin embargo, hasta la fecha, ha sido limitada la participación de los PPISH y los CEI en investigaciones empíricas relacionadas con sus propias actividades y desempeño. Para promover el compromiso de los PPISH y los CEI para hacer investigaciones

autorreflexivas sobre su calidad y eficacia, hay que abordar las barreras que impiden su participación. Entre ellas se incluyen: grandes cargas de trabajo, sistemas limitados de tecnología de la información y pocos indicadores universalmente aceptados o medidos de forma coherente sobre la calidad y eficacia de su trabajo.

Además, los líderes institucionales podrían estar preocupados por la confidencialidad. Faltan normas profesionales sobre el valor de participar en este tipo de investigación. Por último, obtener financiación externa para la investigación sobre CEI y PPISH es un desafío.

Como grupo de profesionales e investigadores de los PPISH que participa activamente en un consorcio de investigación centrado en la calidad y la eficacia de los CEI, identificamos posibles estrategias para apoyar y fomentar la participación de los y los CEI en la investigación sobre su calidad y eficacia. Sostenemos que esta investigación se debe basar en los principios fundamentales de la investigación en la que participan los pacientes y la comunidad, en la que los miembros y las partes

interesadas clave de la comunidad a estudiar se incluyen como informantes y miembros del equipo de investigación.

Esto garantiza que se formulen las preguntas pertinentes y que los datos se interpreten de forma que las recomendaciones sean

significativas. Por ello, ofrecemos varias formas de aumentar la participación de los profesionales de los PPISH en la investigación, como participantes, como informantes y como investigadores.

### Perfil profesional y académico de los comités de ética de la investigación brasileños.

(Professional and academic profile of the Brazilian research ethics committees).

E.P. de Veras Santos, I.C. Zito Guerriero

*BMC Med Ethics* 2022; 23, 109 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00847-z> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

**Tags:** CONEP, CEI, composición de los CEI, representante de la comunidad, regulación de los comités de ética

#### Resumen

**Antecedentes.** Brasil está entre los dieciséis países del mundo que realizan más ensayos clínicos. Cuenta con un sistema para revisar la ética de la investigación con seres humanos que está compuesto por la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP) y 779 Comités de Ética en Investigación (CEI), cifras de 2017. Se supone que los CEI siguen las mismas reglas en cuanto a su composición, aunque los CEI que revisan las investigaciones en Ciencias Sociales y Humanidades deben respetar la Resolución 510/16. Hay CEI brasileños que revisan Ciencias Sociales y Humanidades y ensayos clínicos. Este estudio tuvo como objetivo analizar el perfil académico y profesional de los miembros de la CONEP y de los CEI brasileños, su adecuación a las normas y los desafíos que enfrentan los presidentes de los CEI para captar a los miembros del CEI.

**Métodos.** Los 779 presidentes de los CEI brasileños fueron invitados a rellenar un cuestionario informando sobre los antecedentes académicos y profesionales de los miembros de los

CEI, y 92 respondieron. Sin embargo, ocho fueron excluidos por haber enviado un cuestionario incompleto, por lo que la muestra final es de 84 participantes. Las variables se describieron según la frecuencia absoluta y relativa. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y ANOVA para analizar las diferencias regionales relacionadas con las dificultades para componer el comité. El nivel de significación fue del 95%.

**Resultados.** Los resultados mostraron un predominio de miembros del área biomédica (57%), mientras que 33% eran miembros de las Ciencias Sociales y Humanidades y 5,5% eran representantes de la comunidad. En cuanto a la titulación académica, había personas con doctorado (45,2%) y con maestría (27,9%). Las divergencias en relación con las guías resultan de las dificultades de contar con participantes en algunas áreas y del poco interés en el trabajo realizado por los comités.

**Conclusión.** Los CEIs se adecuan parcialmente a las normas y su desempeño puede verse comprometido por la baja participación de representantes de la comunidad. La organización de CEI específicos para revisar la investigación biomédica podría mejorar el proceso de revisión ética, garantizando una composición más calificada para analizar estos protocolos.

### Ecuador. MSP fortalece la investigación en salud a través de Comités de Ética en el país

Ministerio de Salud Pública, Quito, 18 de noviembre de 2022

<https://www.salud.gob.ec/msp-fortalece-la-investigacion-en-salud-a-traves-de-comites-de-etica-en-el-pais/>

Desde 2021 la Dirección de Inteligencia de la Salud (DIS) dio un giro importante a través de un trabajo ordenado y el involucramiento de diversos actores. Entre sus responsabilidades está la evaluación de tecnologías sanitarias, la investigación en salud y la aprobación de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) y Comités de Ética Asistenciales para la Salud (CEAS).

Hasta ese año existían 9 CEISH y 8 CEAS para todo el país. Al momento, después de los cambios y acciones ejecutadas, se encuentran vigentes 21 CEISH y 16 CEAS distribuidos en las principales ciudades del país.

Todos los hospitales especializados y de especialidades públicos y privados deberán contar con un CEAS. Los CEISH están orientados a universidades que hacen investigación en seres humanos y/o muestras biológicas humanas; establecimientos de segundo y tercer nivel de atención que cuenten con servicios de docencia e investigación; y centros de investigación.

La DIS es la instancia de referencia nacional en la generación de información científico – técnica basada en la mejor evidencia disponible. Esto permite la toma de decisiones del Sistema Nacional de Salud y la formulación de políticas, lineamientos y normativas de fortalecimiento de la gestión de la Autoridad Sanitaria Nacional.

Precisamente, la contribución de actores clave entre investigadores, profesionales de la salud, miembros de comités de ética mediante mesas de trabajo, ha permitido la formulación y construcción de documentos normativos.

#### Acciones y resultados

1. Se publicó el Acuerdo Ministerial Nro. 0009-2021. Con ello, se eliminaron obstáculos para investigaciones sobre COVID-19.
  - Se publicó el “Reglamento para la aprobación, desarrollo, vigilancia y control de investigaciones observacionales y

estudios de intervención en seres humanos” mediante Acuerdo Ministerial No. 0015-2021.

- Se sistematizó el proceso de reporte de investigaciones evaluadas y aprobadas por los CEISH y actualmente se cuenta con un registro de 944 estudios entre observacionales, de intervención y ensayos clínicos.
- Se trabajó en la página web Gob.EC junto a la Dirección de Procesos, como parte del plan de mejora y simplificación del trámite y del proceso de la aprobación de CEAS y CEISH. Provincias lejanas ahora pueden registrar sus comités de ética.
- Se publicó el Reglamento Sustitutivo del “Reglamento Para la Aprobación y Seguimiento de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) y Comités de Ética Asistenciales para la Salud (CEAS)”.
- Se publicó 9 acuerdos ministeriales sobre investigación, acceso a medicamentos, evaluación de tecnologías sanitarias, tratamiento de datos personales y entrega de información científica.

- Se elaboró más de 80 Informes Rápidos de Evidencia Científica e Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- Se realizó la evaluación y apoyo a 20 revistas nacionales y a la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS).
- Se publicó 159 artículos de revistas indexadas.

2. Se generaron más de 20 capacitaciones a universidades, hospitales, comités abordando temas de investigación, ética y normativa.

3. Se asesoró y apoyó a más de 15 comités de ética en su conformación y generación de capacidades entre investigadores y profesionales de salud.

Hoy, esta dirección tiene una visión diferente. Con trabajo articulado el Ministerio de Salud constituye un referente importante en la toma de decisiones oportunas y la formulación de documentos normativos que fortalezcan y transforman el Sistema Nacional de Salud en el Ecuador.

## Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

### Una auditoría de las cartas de advertencia que la FDA envió a patrocinadores, comités de ética en investigación e investigadores clínicos durante un período de seis años

Unnati Saxena, Debdipta Bose, Shruti Saha, et al

*Indian Journal of Medical Ethics*, 10 de diciembre de 2021. DOI: <https://doi.org/10.20529/IJME.2021.094>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(4)

**Tags: cartas regulatorias a CEI, cartas regulatorias a investigadores, cartas regulatorias a patrocinadores, desviaciones de protocolo, monitorear ensayos clínicos, informar eventos adversos, auditorías a CEI, ensayos clínicos patrocinados por la industria**

#### Resumen

Esta auditoría tuvo como objetivo analizar las cartas de advertencia (CA) que la FDA envió a los patrocinadores de ensayos clínicos, los investigadores clínicos y los comités de ética en investigación (CEI) durante un período de seis años, y compararlas con las de dos auditorías similares que se habían realizado previamente. Se analizaron y clasificaron según la parte interesada y se agruparon según los tipos de incumplimientos predefinidos. Para el análisis de tendencias de las CA, se hizo una prueba de  $X^2$ . En total, se enviaron 62 CA a los tres grupos: la mayoría se envió a los investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidas de las enviadas a los patrocinadores (19/62, 30,64%) y, en último lugar, las enviadas a los CEI (7/62, 11,29%). El error principal de los patrocinadores fue no tener procedimientos operativos estándar para monitorear, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización (8/19, 42,1%). Entre los investigadores clínicos, la falta principal fue las desviaciones del protocolo de investigación (31/36, 86,11%). En el caso de los CEI, la falta principal fue la documentación insuficiente (6/7, 85,71%). Observamos una reducción general del número de CA que se enviaron a las partes interesadas. Por lo tanto, identificamos varios aspectos en los que cada grupo debería mejorar.

#### Introducción

La FDA realiza inspecciones periódicas para verificar la integridad de los datos y la seguridad de los participantes; también inspecciona a las tres partes interesadas más importantes: los patrocinadores, los comités de ética en investigación (CEI) y los investigadores. Después de estas inspecciones, si el inspector descubre algo que considera cuestionable, se emite un Formulario 483 (también llamado Observaciones de la Inspección). Aunque no es una resolución final de la FDA, se espera que la parte interesada responda por escrito sin demora y que documente las acciones correctivas que va a tomar. Si cualquiera de las partes interesadas no responde, o da una respuesta insatisfactoria, se le envía una CA, que es una advertencia más fuerte que el Formulario 483. En EE UU, estas CA están disponibles para el público por la Ley de Libertad de Información de 1996 [1].

Dos auditorías previas [2,3] que analizaron las CA emitidas por la FDA demostraron que el fallo principal de los investigadores clínicos era el incumplimiento del plan de investigación, mientras que en el caso de los CEI fue no mantener la documentación adecuada y no conservar los registros. Entre los patrocinadores, el fallo que se observó con mayor frecuencia fue el monitoreo insuficiente de las investigaciones clínicas. Este estudio se concibe como un seguimiento de las dos auditorías previas [2,3], para evaluar si la continua emisión de las CA ha logrado que el desempeño de estos tres grupos mejore.

## Métodos

**Ética.** Este estudio estuvo exento de revisión por parte del Comité Institucional de Ética del Seth GS Medical College y del Hospital KEM de Mumbai (EC/OA-27/2019), ya que los datos que se analizaron están disponibles al público en formato electrónico.

## Diseño del estudio, duración, criterios de selección y muestra.

Esta auditoría consistió en un análisis retrospectivo que incluyó todas las CA que la FDA envió a los investigadores clínicos, los patrocinadores y los CEI entre enero de 2014 y diciembre de 2019 —la muestra del estudio—. Se excluyeron las CA que no se relacionaban con la investigación clínica, como las referentes a: incumplimientos de los estándares de buenas prácticas de fabricación (BPF); alimentos adulterados para animales; etiquetado falso o engañoso, o nuevos medicamentos no aprobados o mal etiquetados; suplementos dietéticos adulterados; la Ley de prevención familiar del tabaquismo y control del tabaco; y los residuos de drogas ilegales.

**Metodología.** Todas las CA se identificaron manualmente y se descargaron de la base de datos de la FDA [1], los tres autores (US, SS y DB) las analizaron y extrajeron los datos de manera independiente. Los autores principales (NG y UMT) verificaron los datos. También cotejamos el número total de inspecciones que la FDA había hecho cada año.

**Clasificación de las CA y tipos de faltas.** Cada CA se clasificó según el grupo de interés. Se predefinieron varios tipos de faltas para cada parte interesada, en base a la metodología de los dos estudios anteriores [2,3].

Incluyen:

a) Tipos de faltas de los investigadores clínicos: incumplimiento del plan de investigación, no mantener registros exactos, completos y actualizados de la historia clínica de cada participante y de su exposición a la intervención; no participar personalmente en las investigaciones clínicas o no supervisarlas; no obtener los consentimientos informados; faltas relacionadas con el producto en investigación; incumplimiento de la regulación; no mantener los registros adecuados del medicamento y de la disposición del medicamento; y no conservar los registros;

b) Tipos de faltas de los patrocinadores: monitoreo inadecuado; no tener procedimientos operativos estándar (POE) para vigilar, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización de los medicamentos; no solicitar el nuevo fármaco en investigación (IND); no mantener los registros obligatorios; incumplimiento de las regulaciones de la FDA; no informar debidamente los eventos adversos; no obtener la aprobación del CEI o no cumplir lo que dice el CEI; y no incluir elementos esenciales en el consentimiento informado;

c) Tipos de faltas de los CEI: documentación insuficiente; monitoreo inadecuado (de los estudios ejecutados por los investigadores) [4]; no declarar los conflictos de interés (COI); no evaluar las investigaciones propuestas en las reuniones convenidas; no tener POEs; y no garantizar que se incluyan los elementos esenciales en los documentos de consentimiento informado (CI).

**Criterios de valoración.** Los criterios de valoración incluyen:

- el número total de CA enviadas a los patrocinadores, los investigadores y los CEI;
- la naturaleza (tipo de falta) de las CA enviadas a todas las partes interesadas;
- el análisis de tendencia de las CA incluyendo los dos estudios realizados anteriormente [2,3]; y
- el número total de inspecciones de la FDA durante seis años y porcentaje de CA enviadas a los patrocinadores, los investigadores y los CEI en comparación con la cantidad de inspecciones.

**Análisis estadístico.** Las variables categóricas, como el número de CA enviadas a cada grupo y el número de CA enviadas según el tipo de falta se expresaron como proporciones. Se usó una prueba de  $X^2$  para el análisis de tendencia de las CA enviadas durante un período de seis años en comparación con los dos estudios anteriores —Gogtay et al [2] y Shetty et al [3], respectivamente—. Se usó una prueba de  $X^2$  para obtener la significación estadística, para comparar los tipos de faltas con las de dos estudios anteriores, y se hizo un análisis *post hoc* utilizando el método de Bonferroni. Todos los análisis se hicieron con un nivel de significancia del 5% utilizando la versión 24 del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS).

## Resultados

**Número de inspecciones de la FDA y características de los estudios.** El número total de inspecciones que hizo la FDA en 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020 fue de 4943, 4751, 4528, 5045, 4910 y 2778, respectivamente. Se envió un total de 62 CA a tres partes interesadas durante el período cubierto por el estudio. La mayor cantidad se envió a los investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidos de los patrocinadores (19/62, 30,64%), y la menor cantidad a los CEI (7/62, 11,29%).

En general, en comparación con las dos auditorías previas, hubo una reducción significativa de la cantidad de CA emitidas ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia fue significativa en el caso de los investigadores clínicos (129 en Gogtay et al, 20 en Shetty et al y 36 en este estudio) y los patrocinadores (46 en Shetty et al y 19 en este estudio), pero no en el caso de los CEI (32 en Gogtay et al, 18 en Shetty et al y 7 en este estudio) [Cuadro 1].

## Análisis de las CA que se enviaron a cada grupo

**Investigadores clínicos.** En las 36 CA enviadas a los investigadores clínicos, las faltas más frecuentes fueron: incumplimiento del plan de investigación (31/36, 86,11%); seguido de no mantener registros adecuados del medicamento y de la disposición final del mismo, y no conservar esos registros (no mantener registros adecuados de la disposición final del medicamento, incluyendo fechas, cantidades y uso en los participantes) (11/36, 30,55%); no mantener registros exactos, completos y actualizados de la historia clínica de cada participante y de su exposición a la intervención (10/36, 27,77%); no realizar personalmente o supervisar las

investigaciones clínicas (7/36, 19,44%); y no obtener el consentimiento informado (4/36, 11,11%).

**Patrocinadores.** En las 19 CA enviadas a los patrocinadores, las faltas más frecuentes fueron: no tener POEs para supervisar, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización de los medicamentos (8/19, 42,1%); seguido de monitoreo inadecuado (en particular, la supervisión del estudio) de las investigaciones clínicas (6/19, 31,57%); no hacer

las solicitudes de IND (5/19, 26,31%); no informar adecuadamente los eventos adversos (4/19, 21,05%); no mantener los registros obligatorios (4/19, 21,05%); no cumplir con las regulaciones de la FDA (4/19, 21,05%); no obtener la aprobación de los CEI [estudios de dispositivos médicos (3/19, 15,78%)] y no incluir los elementos esenciales en los documentos del consentimiento informado (1/19, 5,26%).

**Cuadro 1: Número total de Cartas de Advertencia (CA) enviadas a los tres grupos**

Partes interesadas	Gogtay <i>et al.</i> [2005-2010]	Shetty <i>et al.</i> [2011-2012]	Estudio actual [2014-2019]	Valor de p <sup>#</sup>
Número de inspecciones realizadas durante este período	30.206	10.845	31.725	-
Número de CA enviadas a los investigadores clínicos (IC)	129	20	36	<0,001 *
Porcentaje de CA enviadas a los IC en comparación con las inspecciones de la FDA	0,004%	0,001%	0,001%	-
Número de CA enviadas a los patrocinadores	-	46	19	<0,001 *
Porcentaje de CA enviadas a los patrocinadores en comparación con las inspecciones de la FDA	-	0,004%	0,0005%	-
Número de CA enviadas a los CEI	32	18	07	0,18
Porcentajes de CA enviadas a los CEI comparados con las inspecciones de la FDA	0,001%	0,001%	0,0002%	-

*Nota:* <sup>#</sup> Se usó la prueba de  $X^2$  para la significación estadística; \* $p < 0,05$  se considera estadísticamente significativo.

**CEI.** En las siete CA que se enviaron a los CEI, las faltas más frecuentes fueron: la documentación insuficiente de las reuniones y los debates de los CEI, incluyendo la votación, y no mantener los registros durante un período definido de tiempo (6/7, 85,71%); seguido de no tener POEs (5/7, 71,42%); no analizar propuestas de investigaciones durante las reuniones convenidas (4/7, 57,14%); monitoreo inadecuado (3/7, 42,85%); no declarar los conflictos de interés (1/7, 14,28%); no garantizar que se incluyan todos los elementos esenciales en los CI para que los participantes los comprendan adecuadamente, y no completar los CI (1/7, 14,28%).

Los detalles de las CA enviadas a los tres grupos se describen en el Cuadro 2.

**Análisis de tendencias.** En el Cuadro 2 se presenta una comparación de las CA analizadas en este estudio con las CA de los estudios anteriores [2,3].

**Investigadores clínicos.** En comparación con los estudios anteriores, se observó una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) en referencia a: registros, consentimiento informado y faltas relacionadas con el producto en investigación (PI) y el cumplimiento de las regulaciones. Por el contrario, áreas como el incumplimiento del plan de investigación y la supervisión de las investigaciones clínicas no mostraron ninguna mejora ( $p < 0,05$ ).

**Patrocinadores.** Hubo una reducción significativa en referencia al monitoreo inadecuado de las investigaciones clínicas, lo que

implica una mejora de los monitoreos ( $p < 0,05$ ). Se observó una mejora respecto al cumplimiento de las regulaciones de la FDA ( $p < 0,05$ ). Otros campos como a) no hacer las solicitudes de IND, b) no obtener la aprobación de los CEI, c) no mantener registros, d) no incluir los elementos esenciales en los consentimientos informados y e) no informar los eventos adversos no mostraron ninguna mejora ( $p < 0,05$ ) en comparación con los estudios previos.

**CEI.** Hubo una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) respecto a documentación insuficiente y el registro de los proyectos enviados para ser revisados por los CEI, en la ausencia de POEs y en el monitoreo inadecuado, mientras que faltas como no declarar los conflictos de interés y los incumplimientos relacionados con los consentimientos informados no mostraron ninguna mejora ( $p < 0,05$ ).

### Discusión

Este estudio descubrió que se enviaron 62 CA a tres partes interesadas (investigadores clínicos, patrocinadores y CEI) en los ensayos clínicos durante un período de seis años; el 58% se envió a los investigadores clínicos. Hubo una reducción general en el número de CA enviadas a los tres grupos en comparación con los dos estudios previos [2,3]. Esta diferencia es significativa con respecto a los investigadores clínicos y los patrocinadores, pero no a los CEI.

**Cuadro 2: Tipos de faltas en las CA enviadas a investigadores clínicos, CEI y patrocinadores**

Tipos de faltas	Gogtay <i>et al.</i> [2005-2010] (N=129)	Shetty <i>et al.</i> [2011-2012] (N=20)	Estudio en curso [2014-2019] (N=36)	Valor de p <sup>#</sup>
	n	n	n	
<b>Investigadores clínicos</b>				
Incumplimiento del plan de investigación	104	19	31	0,24
No mantener registros exactos, completos y actualizados de la historia clínica de cada participante y su exposición a la intervención	75	8	10	0,003*
No dirigir personalmente o supervisar las investigaciones clínicas	27	6	7	0,96
No obtener los consentimientos informados	62	7	4	0,0002*
Incumplimientos relacionados con el producto en investigación	38	3	3	0,019*
Incumplimiento de las regulaciones	50	8	3	0,002*
No mantener registros adecuados de los medicamentos y de la disposición de los medicamentos; no conservar los registros	No se informó	No se informó	11	-
<b>CEI</b>				
Documentación insuficiente	30	8	6	0,002*
No tener POEs	30	8	5	0,005*
No analizar las investigaciones propuestas en las reuniones convenidas	No se informó	10	4	-
Monitoreo inadecuado	2	7	3	0,0007*
No declarar los conflictos de interés	3	5	1	0,22
No garantizar que se incluyan los elementos esenciales en los documentos de consentimiento informado	15	5	1	0,16
<b>Patrocinadores</b>				
Monitoreo inadecuado	No se informó	27	6	0,046*
No tener POEs para monitorear, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización	No se informó	No se informó	8	-
No hacer la solicitud de IND	No se informó	13	5	0,87
Informar los eventos adversos de manera inadecuada	No se informó	11	4	0,803
No obtener la aprobación de los CEI y no cumplir con los CEI	No se informó	6	3	0,77
No cumplir con las regulaciones de la FDA	No se informó	2	4	0,034*
No mantener los registros obligatorios	No se informó	14	4	0,591
No incluir los elementos esenciales en el consentimiento informado	No se informó	4	1	0,636

Nota: #Se usó la prueba de X2 para la significación estadística; \*p<0,05 se considera estadísticamente significativo; no se expresan los porcentajes porque las cantidades son pequeñas.

La comparación de los descubrimientos de este estudio con las dos auditorías anteriores [2,3] demostró que, entre los

investigadores, hubo una reducción significativa de las faltas relacionadas con el proceso del consentimiento informado, los

errores en la documentación de las historias clínicas y el incumplimiento de la regulación [2,3]. Esto podría indicar que en estos años se generó una mayor conciencia y hubo una difusión significativa tanto de la letra como del espíritu de las buenas prácticas clínicas (BPC). Arango *et al.* hicieron una revisión bibliográfica de los programas de entrenamiento en BPC durante un período de 10 años y descubrieron que se han desarrollado y ampliado muchos programas diferentes dirigidos a las distintas partes interesadas [5]. Awatagiri *et al.* hicieron un relevamiento utilizando un cuestionario y llegaron a la conclusión de que los programas de entrenamiento de BPC han ayudado a ampliar el conocimiento de los investigadores y los equipos de investigación [6].

La falta de mejoras en áreas como las desviaciones del plan de investigación, la organización y la supervisión de las investigaciones clínicas es preocupante. Un estudio de Romano *et al.* se traslapa con este estudio y obtuvo hallazgos similares. Se analizaron 60 CA (2005-2009 y 2010-2014) de la misma base de datos, emitidas después de las inspecciones a los centros de investigación clínica. El tipo de falta más frecuente fue el incumplimiento del plan de investigación. La razón por la que esta fue la temática más frecuente y por la que no se resolvió con el paso del tiempo [7] es que los investigadores con más experiencia podrían ser responsables de una mayor cantidad de estudios, lo que les deja poco tiempo para la supervisión. Además, la presión de la industria farmacéutica para que cumplan con plazos acotados puede hacer que los investigadores tomen atajos o que cedan a la presión. También observamos que muchos investigadores clínicos o centros de investigación no mantuvieron ni conservaron registros adecuados del medicamento en investigación ni de la disposición del medicamento. Esta fue la falta más habitual y la dificultad que se observó con más frecuencia durante las auditorías de los patrocinadores y de las agencias reguladoras.

Es posible que las mismas razones se apliquen a la documentación insuficiente, al cansancio de los equipos de investigación y a la atención inadecuada al entrenamiento de nuevos empleados. En institutos como el nuestro, casi todo el equipo de investigación y los coordinadores trabajan por contrato y no son empleados permanentes, por lo que el entrenamiento del equipo que trabaja por contrato puede no ser adecuado, lo que lleva a que la documentación sea insuficiente y afecta las actividades de la investigación. Ejecutar ensayos clínicos es una tarea enorme, con miles de responsabilidades que recaen sobre el investigador principal [8,9].

Como resultado del aumento de la cantidad de CA emitidas, la FDA ha publicado un documento de guía titulado “Guidance for Industry: Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety and Welfare of Study Subjects, October 2009” [Guía para la Industria: Responsabilidades del investigador. Proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del estudio. Octubre de 2009] [10], para ayudar a los investigadores y a los patrocinadores. El contenido de este documento no perderá relevancia: incluye aspectos como delegar la autoridad y usar procedimientos operativos estándar. Ambos pueden ayudar a los investigadores a planear y ejecutar estudios con más eficacia. Las revisiones internas frecuentes —en línea o no— y la detección temprana y el manejo de los errores ayudarán a corregir las faltas o incumplimientos relacionados con la

realización de las investigaciones clínicas. También, las buenas prácticas de documentación de los investigadores garantizarán la credibilidad y la validez de las investigaciones clínicas [11].

En comparación con estudios previos, los CEI han mejorado significativamente en mantener una documentación adecuada, un mejor monitoreo de los investigadores y un mejor cumplimiento de los POEs. Esta mejora podría ser el resultado de que existan más programas de entrenamiento para los CEI [12]. Observamos que algunas de las CA se enviaron a los CEI porque no se habían revisado las investigaciones propuestas en las reuniones convenidas, lo que se podría atribuir al hecho de que algunos CEI que tienen más experiencia —como pasa con los investigadores experimentados— pueden estar más sobrecargados que otros CEI. Sin embargo, no hubo diferencia con respecto a no declarar los conflictos de interés y los incumplimientos relacionados con los documentos de consentimiento informado. Reconocer y entender la importancia de los conflictos de interés es un aspecto clave para el funcionamiento del CEI [13], y se le debe prestar atención. En 2016, el Cancer Council New South Wales de Australia creó guías para gestionar los conflictos de interés de los miembros de los Comités de Ética: especifica que todos los miembros deben declarar sus conflictos de interés por escrito cuando exista un conflicto potencial o aparente.

Las guías también dicen que la declaración de conflictos de interés debe ser completa e inmediata, y que es importante que los CEI las respeten [14]. Probablemente, la acreditación de las agencias nacionales de acreditación será importante para reducir las violaciones y fortalecer el funcionamiento de los CEI. Específicamente en India, agencias como la National Accreditation Board for Hospitals and Health Care [Junta Nacional de Acreditación de Hospitales y Servicios del Cuidado de la Salud] (NABH) han comenzado a acreditar a los CEI en todo el país y, al 20 de octubre de 2020, han acreditado a un total de 156 CEI [15-17]. Durante el proceso de acreditación, un área que se revisa es la de los conflictos de interés, para disminuir la posibilidad de que haya incumplimiento.

Entre los patrocinadores, hubo una mejora significativa en el monitoreo adecuado de las investigaciones clínicas. Una de las razones para esta mejora puede ser la supervisión basada en riesgo (SBR). La SBR incluye varias técnicas y plataformas para identificar señales que indiquen una posible falta en la ejecución del ensayo clínico, un problema de seguridad y bienestar de los participantes y de integridad de los datos de la investigación clínica. También se le dio importancia al SBR en el reciente documento “E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) — Guidance for Industry, 2018” [E6(R2) Buena práctica clínica: Suplemento integrado al ICH E6(R1) – Guía para la industria, 2018] [4,18]. Sin embargo, observamos que no hay POEs para la vigilancia, la recepción, la evaluación y los informes de las experiencias adversas de los medicamentos. Una estrategia general para reducir el número de CA es utilizar la estrategia de Calidad por Diseño (QbD) con todas las partes interesadas. Esta estrategia mejora la calidad de las investigaciones clínicas al analizar prospectivamente los objetivos de la investigación e identificar los datos, el diseño, los procesos y la estrategia esencial para lograr el objetivo y eliminar las actividades no esenciales o innecesarias [19]. “La Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos (CTTI)”—

una asociación público-privada cofundada por la FDA y la Universidad Duke— realizó varios talleres para fomentar la implementación de la estrategia QbD en las investigaciones clínicas. El objetivo principal es identificar los desafíos y las lagunas en el ámbito de la investigación clínica y disminuir los errores para así mejorar la calidad y la eficacia de las investigaciones clínicas [20].

Una limitación de este estudio es que incluye el análisis de las CA de una sola agencia reguladora (aunque la auditoría se podría haber realizado en cualquier país del mundo) y no se analizaron áreas terapéuticas individuales, como la oncología. A diferencia de la FDA, muchos reguladores no publican los hallazgos de sus inspecciones y, por tanto, no es fácil definir el alcance del problema de las mejoras (o la falta de mejoras) con el paso del tiempo en diferentes países. El número y la naturaleza de los ensayos clínicos registrados ante la FDA varían, y se localizan en diferentes lugares geográficos. Además, los dos estudios anteriores han evaluado diferentes períodos de tiempo (cinco y dos años, respectivamente). Por lo tanto, la estadística inferencial que realizamos se debe ver desde esa perspectiva.

### Conclusión

Ha habido una reducción general de la cantidad de CA que la FDA envió a los investigadores, los CEI y los patrocinadores durante el período del estudio. Las áreas clave que necesitan un fortalecimiento significativo son: los incumplimientos del plan de investigación y la falta de supervisión de las investigaciones clínicas (en el caso de los investigadores); el no declarar los conflictos de interés y no incluir los elementos esenciales en los consentimientos informados (en el caso de los CEI); no enviar las solicitudes de IND, no obtener la aprobación de los CEI, mantener registros, incluir elementos esenciales en los consentimientos informados o informar los eventos adversos (en el caso de los patrocinadores).

### Referencias

1. US Food and Drug Administration (FDA): Warning Letters. [cited 2021 March 22]. Available from: <https://www.fda.gov/inspectionscompliance-enforcement-and-criminal-investigations/complianceactions-and-activities/warning-letters>
2. Gogtay NJ, Doshi BM, Kannan S, Thatte U. A study of warning letters issued to clinical investigators and institutional review boards by the United States Food and Drug Administration. *Indian J Med Ethics*. 2011 Oct-Dec;8(4):211-4.
3. Shetty YC, Saiyed AA. Analysis of warning letters issued by the US Food and Drug Administration to clinical investigators, institutional review boards and sponsors: a retrospective study. *J Med Ethics* 2015 May;41(5):398-403.
4. US Department of Health and Human Services. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry. 2018 Mar[cited 2021 March 22]. Available from: <https://www.fda.gov/media/93884/download>
5. Arango J, Chuck T, Ellenberg SS, Foltz B, Gorman C, Hinrichs H, et al. Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency. *Ther Innov Regul Sci*. 2016 July;50(4):480-6.
6. Awatagiri K, Gadgil D, Kannan S, Rane P, Bandekar B, Sawant N, Parikh P, Murthy V. Effect of a planned training session on good clinical practice knowledge in research professionals: A pilot study. *Perspect Clin Res*. 2019 Jan;10(1):20-25
7. Romano CA, Nair S, Delphin ES. A retrospective analysis of clinical research misconduct using FDA-issued warning letters and clinical investigator inspection list from 2010 to 2014. *Anesth Analg*. 2018 Mar; 126(3):976-982.
8. Feehan AK, Garcia-Diaz J. Investigator responsibilities in clinical research. *Ochsner J*. 2020;20(1):44-49.
9. Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The clinical research team. *J Oncol Pract*. 2011 May;7(3):188-192.
10. Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects: Guidance for Industry, October 2009. Available from: “ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigator-responsibilitiesprotecting-rights-safety-and-welfare-study-subjects>”
11. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011 May;2(2):59-63..
12. Ricci G, Cannovo N. The importance of the training of Ethics Committee members. *Med Law*. 2009 Dec;28(4):649-659.
13. Bhatt A. Managing conflict of interest in Ethics Committee. *Perspect Clin Res*. 2018 Jan;9(1):37-39.
14. Ethics Committee Conflict of Interest Policy and Guidelines 2016, Available from: <https://www.cancerouncil.com.au/wp-content/uploads/2017/02/Ethics-Committee-Conflicts-of-Interest-Policyand-Guidelines-2016-2.pdf>
15. Nishandar TB, Birajdar AR, Gogtay NJ, Thatte UM. Current status of standardized, quality and ethical oversight of clinical research in the country: An audit of the Central Drugs Standard Control Organization (registration of ethics committees) and national accreditation board for hospital and healthcare providers (accreditation) databases. *Perspect Clin Res* 2019 Apr; 10(2):84-90.
16. Bhosale N, Nigar S, Das S, Divate U, Divate P. Protection of human research participants: accreditation of programmes in the Indian context. *Indian J Med Ethics* 2014 Jan-Mar; 11(1):55-59.
17. National Accreditation Board for Hospital and Health care provider. Available from: <https://www.nabh.co/>
18. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, Baumgart A, Mackey AJ. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Ther* 2018 Jul; 40(7):1204-1212.
19. Shapley S, O'Shaughnessy J, Woodcock J. Center for Drug Evaluation and Research Perspective on Quality in Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Jul;51(4):416-418.
20. Corneli A, Hallinan Z, Hamre G, Perry B, Goldsack JC, Calvert SB, Forrest A. The Clinical Trials Transformation Initiative: Methodology supporting the mission. *Clin Trials*. 2018 Feb;15(1\_suppl):13-18.

**Errores en los registros de ensayos clínicos**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: registros de ensayos clínicos, errores en los registros de ensayos clínicos, investigadores desconocen la terminología del registro de ensayos clínicos, fecha finalización primaria de ensayo clínico, uso registros para hacer investigación**

Una investigación liderada por The Scientist [1] ha revelado que algunos investigadores no interpretan correctamente la terminología que utiliza el registro de ensayos clínicos más grande del mundo, ClinicalTrials.gov, lo que dificulta el acceso público a la información sobre los ensayos, y podría estar retrasando la publicación de los resultados y socavando las normas diseñadas para promover la transparencia. A continuación, ofrecemos un resumen

Los investigadores o patrocinadores de los ensayos son los responsables de incluir en la base de datos ClinicalTrials.gov la información sobre los ensayos clínicos. La Biblioteca Nacional de Medicina, que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), estableció el registro el año 2000, pero ni las agencias de los Institutos Nacionales ni el personal que supervisa la base de datos controlan sistemáticamente la veracidad de la información que aparece en el registro, sino que confían en que el patrocinador del ensayo declare correctamente información. Según Evan Mayo-Wilson, epidemiólogo de la Escuela Gillings de Salud Pública Global de la Universidad de Carolina del Norte que estudia la transparencia en la investigación clínica, la base de datos no está preparada para detectar la "ignorancia o el comportamiento intencionadamente engañoso".

El análisis que hizo The Scientist de un subconjunto de registros de ensayos covid-19 muestra que parte de la información puede ser muy inexacta. En concreto, las fechas de finalización de los estudios que aparecen en los registros pueden distar meses o incluso años de la fecha real. Esto significa que podría haber muchos más patrocinadores de ensayos clínicos que no han cumplido con las fechas en las que deben publicar los resultados de lo que se había estimado previamente.

La legislación estadounidense promulgada en 2007, y fortalecida en 2016 con el Dictamen Final (Final Rule), exige que los patrocinadores de ensayos, excepto los de fase I, publiquen un resumen de los resultados en el plazo de un año desde la finalización de la parte principal del estudio, a menos que obtengan una prórroga. El incumplimiento de esta norma puede conllevar una multa de más de US\$10.000 al día y la cancelación de las subvenciones públicas.

El objetivo de la multa es disuadir a los organizadores de ocultar resultados negativos u otra información que pueda ser utilizada por investigadores y médicos que quieran probar el mismo tratamiento en otros pacientes. Sin embargo, a pesar de que hay miles de ensayos sobre los que no se han informado los resultados oportunamente, la FDA solo ha emitido una advertencia por incumplimiento, y lo hizo el año pasado.

La fecha límite para informar los resultados que establece el Dictamen Final es un año después de la fecha en la que un equipo de investigación finaliza la recopilación de datos para obtener las medidas de resultado principales o "primarias" de un

estudio, y se conoce como fecha de finalización primaria. Dicho de otra forma, es la fecha en que el último participante del estudio efectúa el último contacto con el equipo de investigación para proporcionar datos que se analizarán como resultados primarios. Esta fecha no se ve afectada por el tiempo que tarden los investigadores en analizar los datos, redactar su manuscrito o completar cualquier otra tarea asociada al estudio. También es distinta de la "fecha de finalización del estudio", que es cuando se han recopilado los datos de todos los resultados primarios y secundarios, así como de cualquier efecto adverso.

Según Anthony Keyes, de la Universidad de Johns Hopkins, la fecha de finalización primaria es el dato más importante de ClinicalTrials.gov y si esa fecha está mal, todo está mal.

Hasta que un ensayo finaliza la recopilación de datos para obtener los resultados primarios, su registro en ClinicalTrials.gov incluye una "fecha estimada de finalización primaria" que corresponde a cuando creen los organizadores que acabará la recopilación de datos primarios. Según las guías de los NIH, una vez se han recabado los datos, los investigadores disponen legalmente de 30 días para actualizar el registro del ensayo de modo que muestre la "fecha real de finalización primaria", además del número final de pacientes inscritos,

Para investigar posibles errores en las fechas de finalización primaria, *The Scientist* generó una muestra de registros cuyas fechas de finalización primaria parecían tener más probabilidades de ser inexactas. Para ello, se centraron en los estudios en curso sobre intervenciones terapéuticas para la infección por covid-19 que se iniciaron en EE UU antes del 1 de marzo de 2021, que habían dejado de reclutar pacientes, pero no se habían suspendido, y tenían fechas estimadas de finalización primaria al menos un año después de finalizar el reclutamiento.

Suponiendo que un ensayo se adhiriera a su protocolo establecido, la fecha prevista de finalización primaria puede calcularse, de forma aproximada, sumando el tiempo asignado a la recopilación de los resultados primarios a la fecha en que el estudio dejó de reclutar.

Utilizando estos criterios *The Scientist* obtuvo una docena de ensayos de diversos patrocinadores – incluyendo de universidades punteras que habían finalizado la inscripción meses o años antes, pero seguían figurando como "activos, sin reclutamiento" con fechas estimadas de finalización primaria en 2022 o 2023. La mayoría de estos estudios, iniciados antes de que las vacunas o tratamientos como Paxlovid estuvieran ampliamente disponibles, aún no han publicado ningún resultado, por lo que no han aportado información para tomar decisiones de tratamiento durante la pandemia. La mayoría de estos protocolos han pospuesto sus fechas estimadas de finalización primaria al menos una vez tras detener el reclutamiento, en algunos casos más de un año cada vez.

*The Scientist* se puso en contacto con los patrocinadores de los estudios para aclarar las fechas, y descubrió que muchos habían interpretado incorrectamente la norma de los NIH.

Que los organizadores de los ensayos se enfrenten o no a consecuencias en forma de multas u otras sanciones por desviarse de las guías estadounidenses depende del tipo de ensayo que se realice, de quién lo financie y de si organismos como la FDA deciden o no que ha habido un problema de cumplimiento. Los ensayos en fase inicial, incluidos los de fase I, suelen estar exentos de esta supervisión legal y, en su lugar, presentan la información de forma voluntaria.

En un correo electrónico enviado a *The Scientist*, Chanapa Tantibanchachai, portavoz de la FDA, destacó varias razones por las que un estudio podría retrasar legítimamente su fecha estimada de finalización primaria, como problemas para reclutar participantes, dificultades para obtener el producto en investigación o problemas de seguridad imprevistos.

Anna Fine, directora en funciones de ClinicalTrials.gov, se negó a hablar de estudios concretos, pero escribe en un correo electrónico que al menos algunas de las respuestas recibidas por *The Scientist* "sugieren un malentendido de la 'Fecha de finalización primaria'".

Mayo-Wilson afirmó que es inevitable que haya cierta confusión en torno al uso del registro de ensayos de la National Library of Medicine. Muchos investigadores realizan como máximo un ensayo clínico a lo largo de su carrera, señaló. "No es realista pensar que todos los que utilizan este sistema van a entender las definiciones legales de cada término que aparece en él".

Sin embargo, para Mayo-Wilson las instituciones podrían "invertir más en supervisar y responsabilizarse de los ensayos que ellas y su profesorado llevan a cabo: "Es posible que algunas personas encargadas de gestionar los registros de ClinicalTrials.gov no comprendan sus responsabilidades legales, científicas y éticas. Dado que es difícil formar a todos los investigadores que participan o podrían participar en ensayos, las grandes organizaciones de investigación deberían contar con personal profesional con el conocimiento pertinente para supervisar los registros de sus ensayos".

En respuesta a los hallazgos de *The Scientist*, Anna Fine afirma que la National Library of Medicine también trabajará para atajar la mala interpretación de las fechas de los ensayos. "Estudiaremos formas de aclarar y difundir la definición" de la fecha de finalización primaria, afirma.

ClinicalTrials.gov "sigue siendo uno de los mejores y más completos registros de ensayos del mundo", afirma Mayo-Wilson. Pero "siempre que se trabaja con una gran base de datos, hay que pensar en la calidad de los datos", añade. "Realmente no hay forma de que [la NLM] controle la honestidad de los que introducen la información de todos los ensayos. Creo que tenemos que confiar en la integridad de la gente".

**Nota de Salud y Fármacos:** Nuestra experiencia en América Latina es que los investigadores hacen más de un ensayo clínico durante su carrera. Hay expertos que están preocupados porque los investigadores están realizando varios ensayos clínicos simultáneamente.

### El Lancet abre una investigación sobre el ensayo de un anticoagulante tras el informe del BMJ

*(Lancet opens investigation into anti-clotting drug trial after BMJ report)*

Maryanne Demasi, 3 de enero de 2022

<https://maryannedemasi.substack.com/p/lancet-opens-investigation-into-anti>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** RECORD4, rivoroxaban, supervisión de ensayos clínicos, auditorías de la FDA, anticoagulante, integridad de los datos de los ensayos clínicos, Turpie, secretismo en la FDA

Mi último artículo, publicado originalmente en *The BMJ* el 30 de diciembre de 2022 [1], informé sobre el "ensayo Record4", que testó el rivoroxabán (Xarelto®), un anticoagulante.

El fármaco se aprobó inicialmente en EE UU y la UE para prevenir la trombosis venosa profunda tras la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, pero los reguladores ampliaron posteriormente su uso para incluirlo como terapia de primera línea para prevenir el accidente cerebrovascular en personas con fibrilación auricular, un trastorno frecuente del ritmo cardíaco.

En 2019, la FDA también autorizó el rivoroxaban para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos en pacientes agudos, sin un gran riesgo de hemorragia, durante y después de la hospitalización.

Se ha sugerido utilizar rivoroxaban con fines profilácticos en los pacientes covid-19 que han recibido el alta hospitalaria y tienen un alto riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos.

El fármaco, apodado la "alternativa a la warfarina", se han emitido más de 80 millones de recetas solo en EE UU. En 2020 ocupó el décimo puesto en la clasificación mundial de ventas y generó casi US\$7.000 millones.

### The Lancet abre una investigación sobre el ensayo de un anticoagulante tras el informe del BMJ

Tras conocerse una investigación de *The BMJ* sobre la supervisión que hizo la FDA de los ensayos clínicos con rivoroxabán *The Lancet* ha anunciado que abrirá una investigación sobre un ensayo con este anticoagulante.

Durante una auditoría del ensayo Record4 que testaba el rivoroxabán, la FDA detectó numerosas y graves deficiencias relacionadas con la integridad de los datos en ocho de los 16 centros de ensayos clínicos en los que se realizó el estudio. Pero cuando el ensayo se publicó en la revista *The Lancet* en 2009 [2], los investigadores no mencionaron los problemas con la integridad de los datos, y desde entonces otros investigadores que desconocían esos problemas lo han citado más de 1.100 veces.

Todos los autores de Record4 afirmaron que tenían "pleno acceso a todos los datos y a los análisis, y confirmaron la exactitud e integridad de los datos presentados". Pero cuando *The BMJ* les

planteó los problemas de integridad de los datos en octubre de 2022, el autor principal del estudio, Alexander Turpie, profesor emérito de medicina en la Universidad McMaster de Ontario, afirmó que desconocía las infracciones que documentó la FDA. Turpie y *The Lancet* declararon a *The BMJ* que investigarían el asunto.

Posteriormente, el 9 de diciembre de 2022, más de una década después de la publicación del ensayo Record4, *The Lancet* publicó una corrección de Turpie [3]. Decía así: "En nombre del Comité Directivo de Record4 y de mis coautores, lamento y pido disculpas por los errores del artículo de 2009. . . Nos decepciona conocer esta información, sobre todo en esta fecha tan tardía, y es muy importante que la comunidad médica esté informada de las inexactitudes".

### Infranotificación de eventos adversos

Turpie esbozó algunos de los problemas identificados en el informe de auditoría de la FDA, como la necesidad de excluir los datos de 652 (21%) de los 3148 participantes en el ensayo porque podrían haber sido aleatorizados en el postoperatorio, en lugar de en el preoperatorio, como se afirmaba en el protocolo y en el artículo de *The Lancet*. Turpie también escribió que el 9,9% de los centros auditados que participaron en el ensayo Record4 no habían notificado los eventos adversos ni los eventos adversos graves. "Los eventos adversos y los eventos adversos graves de la tabla 4 ["Resultados de seguridad"] no deben tenerse en cuenta porque no podemos verificar la calidad de la notificación en el 90,1% de los centros no auditados", escribió. Pero Turpie afirmó que "no había ninguna preocupación respecto a los resultados primarios de eficacia y seguridad descritos en las auditorías de la FDA y de los patrocinadores".

En la semana del 12 de diciembre, cuando *The BMJ* empezó a tratar de averiguar si Turpie o *The Lancet* estaban considerando retractar el estudio a la luz de los problemas de integridad de los datos, Turpie escribió: "Creemos que una publicación en la sección de correspondencia de *The Lancet* es suficiente". *The Lancet* estuvo de acuerdo: "Las retractaciones se publican cuando la magnitud del error es tal que un artículo de investigación deja de ser fiable. En este caso, los resultados primarios de eficacia y seguridad no se ven afectados, por lo que, en línea con nuestra política de correcciones, se ha publicado una corrección alertando a los lectores sobre las preocupaciones con ciertos datos del estudio".

Sin embargo, desde entonces *The Lancet* ha reconsiderado su posición después de que *The BMJ* le presentara los detalles de la revisión de la FDA, que ha estado disponible en el sitio web de la FDA desde al menos el 2011. La revisión concluyó que los datos del estudio Record4 eran de hecho "poco fiables". Específicamente, la División de Investigaciones Científicas de la FDA encontró que los eventos adversos graves no reportados en Record4 ponían en duda la "idoneidad e integridad de los datos de seguridad de Record4 que se habían presentado a la agencia" y que la evaluación de "los sitios auditados o inspeccionados por la FDA concluyó que los datos de los sitios no eran confiables, lo que refleja deficiencias en materia de gestión de los medicamentos y otras violaciones de las buenas prácticas clínicas, incluyendo la aleatorización postoperatoria, la falsificación, la falta de registros y el almacenamiento inadecuado de los medicamentos en estudio".

*The Lancet* ha respondido a esta nueva información diciendo: "Las revistas de *The Lancet* se toman muy en serio las cuestiones relacionadas con la mala conducta científica y siguen las guías de buenas prácticas establecidas por el Comité de Ética en las Publicaciones (COPE). Las correcciones al estudio Record4 se hicieron tras mantener correspondencia con los autores. Ahora que hemos tenido conocimiento del informe de la FDA, seguiremos investigando y proporcionaremos las actualizaciones que sean necesarias".

Peter Wilmshurst, cardiólogo consultor del Hospital Universitario Royal Stoke y denunciante de irregularidades en ensayos con productos experimentales, también ha analizado el documento de revisión de la FDA. No está de acuerdo con la afirmación de Turpie de que no había preocupación por los resultados primarios de seguridad y eficacia del ensayo. "Eso no es lo que concluyó la FDA. De hecho, la FDA dijo que no aceptaba los datos de Record4 porque no eran fiables, y entre los problemas detectados figuraba la falsificación. En ese momento, la FDA y la empresa farmacéutica deberían habérselo comunicado a los investigadores", dijo Wilmshurst.

### Documentación deficiente

Otro problema importante del ensayo fue la escasa documentación de los efectos adversos graves. Según Wilmshurst, "el propio Turpie dijo que no se podía confiar en la tabla 4, que incluye los datos de los resultados de seguridad. La seguridad es una parte importante de cualquier ensayo, y han obviado dos tercios de los eventos adversos. Si han pasado por alto eso, ¿qué más han pasado por alto? "Otra cosa que me llamó la atención fueron las personas que murieron durante el periodo de estudio. Los investigadores dijeron que algunas muertes eran inexplicables. Si alguien que participa en un ensayo clínico se somete a una operación y muere durante los 17 días que dura el tratamiento, ¿cómo se puede permitir que la causa de la muerte quede sin explicación?"

En respuesta a las observaciones de Wilmshurst, Turpie dijo: "La FDA no es el árbitro nacional estadounidense de qué datos de estudios controlados son fiables o no. Muchos estudios controlados se envían a revistas y se rechazan por no ser fiables, luego se vuelven a enviar a otros lugares, donde pueden correr la misma suerte, o finalmente ser aceptados y publicados. Creemos que los datos de Record4 están en esa categoría: poco fiables para la FDA, pero sólidos en sus conclusiones primarias de eficacia y seguridad".

Y añadió: "En EE UU, la FDA no comparte sus conclusiones con los investigadores. Sí informa a los patrocinadores. El hecho de que el director del estudio y sus colegas investigadores no conocieran las conclusiones de la revisión de la FDA hasta que usted nos incitó a buscarlas en 2022 habla por sí solo. Es muy decepcionante, por no decir francamente, deplorable".

Wilmshurst, que recientemente solicitó la retractación de otro estudio de *The Lancet*, ha acogido con satisfacción la medida de la revista para investigar el asunto, añadiendo que la "investigación se debe hacer rápidamente".

El patrocinador del ensayo, Janssen y Bayer (antes Johnson and Johnson), afirmó que el estudio Record4 no fue la base de ninguna de las autorizaciones de rivaroxabán ni en Europa ni en

EE UU para la profilaxis de la trombosis venosa profunda tras el reemplazo total de cadera y rodilla. "Evaluamos continuamente la seguridad y la eficacia [del rivaroxabán] en la práctica clínica habitual, y un estudio tras otro sigue confirmando el balance beneficio-riesgo positivo observado en los ensayos clínicos", afirmó en una declaración a *The BMJ*.

#### Notas posteriores al artículo de Maryanne:

La empresa farmacéutica defiende que la FDA haya aprobado el rivaroxabán para la prevención de coágulos tras la cirugía de cadera y rodilla porque, dice, la decisión no se basó en datos del ensayo Record4. En su lugar, se basó en los datos de los ensayos Record previos (1, 2 y 3).

Esto es cierto. Sin embargo, la FDA también inspeccionó los centros de los ensayos Record 1, 2 y 3 y encontró múltiples infracciones y defectos, lo que podría poner en duda la integridad de los cuatro ensayos Record que investigaron el rivaroxabán.

#### A pesar de los avances en la transparencia de datos, la FDA sigue manteniéndolos secretos

*(Despite progress in data transparency, the FDA still keeps its data secret)*

Maryanne Demasi, 10 de diciembre de 2022

<https://maryannedemasi.substack.com/p/despite-progress-in-data-transparency>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: transparencia en los resultados de los ensayos clínicos, Vioxx, acceso a informes de ensayos clínicos, agencias reguladoras, EMA, FDA, Health Canada, Doshi, Tamiflu, Health Canada**

La historia demuestra que ocultar datos de ensayos clínicos puede ser mortal.

Vioxx es un ejemplo bien conocido de cómo la agencia reguladora de medicamentos de EE UU ocultó información importante sobre los daños del fármaco durante más de tres años [1], antes de que fuera retirado del mercado y decenas de miles de personas murieron a consecuencia de ello.

En las dos últimas décadas se han puesto en marcha numerosas iniciativas para mejorar el acceso a los datos de los ensayos, después de que se evidenciara que lo que se publicaba en las revistas especializadas a menudo era selectivo y engañoso.

Eminentes científicos han conseguido que los organismos reguladores de medicamentos europeos y canadienses permitan el acceso a los datos de los ensayos, pero un reciente análisis publicado en el *Journal of Law, Medicine, & Ethics* (Revista de Derecho, Medicina y Ética) [2] concluye que la FDA estadounidense sigue estando por detrás de las demás en lo que a transparencia de datos se refiere.

#### Europa a la cabeza

Los reguladores de los medicamentos han sido tradicionalmente los guardianes de la gran cantidad de datos procedentes de los ensayos, y los mantenían ocultos al público. Pero, hace más de una década, los esfuerzos del profesor danés Peter Gøtzsche dieron un vuelco a esta situación.

Gøtzsche y su estudiante de doctorado estaban investigando los efectos de un fármaco contra la obesidad y solicitaron los datos

Consulte este [ENLACE] para obtener información más detallada sobre la revisión de la FDA.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022406Orig1s000OtherR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406Orig1s000OtherR.pdf)

#### Referencias

1. Demasi M. Rivaroxaban: Lancet opens investigation into anticlotting drug trial after BMJ report. *BMJ*. 2022 Dec 30;379:o3071. doi: 10.1136/bmj.o3071. PMID: 36585025.
2. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009 May 16;373(9676):1673-80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60734-0. Epub 2009 May 4. Erratum in: *Lancet*. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: 19411100.
3. Turpie AGG. Revisiting RECORD4. *Lancet*. 2022 Dec 10;400(10368):2047-2048. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02422-9. Erratum in: *Lancet*. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: 36502840.

de los ensayos en poder de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

"Ya teníamos pruebas fehacientes de que la información que ofrecen las revistas médicas sobre la eficacia y los daños de estos fármacos era incompleta, así que solicitamos los datos que tenían las agencias reguladoras sobre las pastillas contra la obesidad, porque estábamos convencidos de que nos acercaría más a la verdad", explica Gøtzsche.

Al principio, la EMA rechazó su solicitud alegando que debía proteger la información comercial confidencial, pero Gøtzsche no se dejó intimidar. Presentó una queja formal al Defensor del Pueblo Europeo.

Tras un arduo proceso de tres años, el Defensor del Pueblo acusó a la EMA de "mala administración" por negarse a compartir sus datos; era una acusación grave y embarazosa [3], así que la EMA no tuvo más remedio que capitular.

En 2013, la EMA anunció [4] que facilitaría el acceso público a los datos regulatorios, que incluían los informes de los estudios, los protocolos y los datos brutos anonimizados de los pacientes que se habían incorporado a programas estadísticos, permitiendo que cualquiera pudiera analizar de forma independiente los datos de todos los medicamentos nuevos que aprobaba.

Fue un momento agri dulce para Gøtzsche.

"Estaba satisfecho con el resultado, pero también me sentí un poco traicionado. Cuando la EMA alardeaba de ser transparente, omitía convenientemente informar al público que básicamente se vio obligada a tomar la decisión gracias a mis esfuerzos y a los del Defensor del Pueblo", dijo Gøtzsche.

"Llevo tiempo en esto y sé que así es exactamente cómo funciona la industria farmacéutica. Encubren sus fracasos y alardean de lo que otros les obligan a hacer", añadió.

Desde entonces se han publicado millones de páginas con datos de ensayos. Curiosamente, esta hazaña ha pasado desapercibida y la respuesta de la comunidad investigadora ha sido más bien tibia.

Gøtzsche sospecha que se debe a que el análisis de los documentos normativos es complejo, se requiere experiencia para descifrarlos, y pocos investigadores la tienen.

"Hacer revisiones sistemáticas de los informes de estudios clínicos en poder de las agencias reguladoras de medicamentos es un trabajo ingente, pero es la diferencia entre producir revisiones fiables o meras revisiones inútiles, afirma Gøtzsche.

Desde entonces, el grupo de Gøtzsche ha demostrado que esto sucede en las revisiones de ensayos con antidepresivos.

Cuando compararon los datos de las revistas médicas con los de los documentos regulatorios, descubrieron importantes discrepancias, como la infranotificación de daños, incluyendo intentos de suicidio y comportamiento agresivo.

### **El regulador canadiense en el punto de mira**

Los investigadores creyeron que el histórico cambio de política en Europa ayudaría a desbloquear los documentos reguladores en otros lugares que históricamente los habían mantenido ocultos.

En 2016, Peter Doshi, profesor de la Universidad de Maryland y editor jefe en *The BMJ* solicitó al regulador canadiense de medicamentos, Health Canada, la divulgación de los datos no publicados de los ensayos clínicos con antivirales para el tratamiento de la gripe (Tamiflu, Relenza) y tres vacunas contra el virus del papiloma humano.

Tras cierta resistencia, Health Canada accedió a permitir que Doshi accediera a los documentos, pero le impuso un acuerdo de confidencialidad que le impediría hacer públicos sus hallazgos.

Cuando Doshi se negó a firmar el acuerdo de confidencialidad, se denegó su solicitud de acceso a los datos del ensayo, por lo que interpuso una demanda ante un tribunal federal solicitando una revisión judicial de la decisión del regulador.

Sorprendentemente, en 2018, en el caso de Peter Doshi contra el Fiscal General de Canadá [5], un juez de un tribunal federal falló a favor de Doshi [6] y del interés del público, ordenando a Health Canada que entregara los datos del ensayo para que se hiciera un escrutinio independiente.

Tras la sentencia, Doshi declaró a *The BMJ*: "Para mí, este caso siempre ha tenido que ver con algo más amplio que mi solicitud en concreto. Se trata del principio de transparencia. Si mi caso sienta un precedente y Health Canada empieza a poner los datos de los ensayos clínicos a disposición de los demás -con prontitud y sin imponer acuerdos de confidencialidad-, esa será la verdadera victoria".

Cabe destacar que el regulador canadiense de medicamentos ha ido un paso más allá que la EMA al divulgar de forma proactiva los datos no sólo de las presentaciones de medicamentos aprobados, sino también de las "presentaciones de medicamentos y productos biológicos no aprobados y retirados... y las solicitudes de comercialización de dispositivos médicos de clase III y IV" [7].

### **¿Y la FDA estadounidense?**

La FDA estadounidense alberga el mayor repositorio conocido de datos de ensayos clínicos del mundo, pero no los comparte de forma proactiva.

En 2018, la FDA lanzó un nuevo programa piloto para publicar proactivamente los informes de los estudios clínicos correspondientes a los ensayos pivotaes de nueve medicamentos recientemente aprobados - pero la agencia puso fin a ese programa en marzo de 2020 [8].

"Es muy típico de la FDA, que está muy endeudada con la industria; algunos la han apodado como la Agencia que Arrastra los Pies cuando se trata del interés público", dijo Gøtzsche.

En la actualidad, el único mecanismo para conocer los datos regulatorios de los medicamentos aprobados por la FDA es presentar solicitudes utilizando la Ley de Libertad de Información (FOIA), un largo proceso que a menudo resulta en la entrega de documentos con muchas tachaduras (redactados) de escaso valor.

Un estudio realizado por investigadores estadounidenses analizó la disposición de la FDA a divulgar datos [9], en comparación con otros organismos reguladores, la EMA y Health Canada.

Descubrieron que entre 2016 y abril de 2021, la EMA publicó datos de 123 productos médicos únicos, mientras que Health Canada publicó datos de 73 productos médicos únicos entre 2019 y abril de 2021.

En marcado contraste, la FDA solo divulgó proactivamente los datos que respaldan a un solo medicamento que fue aprobado en 2018, lo que demuestra claramente que la agencia no ha logrado seguir el ritmo de los organismos reguladores europeos y canadienses.

El problema del secretismo de datos dentro de la FDA ha sido especialmente evidente durante la pandemia. Recientemente, informé en *The BMJ* de que la agencia no había revelado las "señales de seguridad" de la vacuna covid-19 que se detectaron durante el periodo de poscomercialización [10].

Además, el grupo sin ánimo de lucro Profesionales Médicos y de la Salud Pública por la Transparencia (Public Health and Medical Professionals for Transparency) tuvo que demandar a la FDA [11] para acceder a los documentos de los ensayos que utilizó para autorizar la vacuna covid-19 de ARNm de Pfizer. En un principio, la agencia quería 75 años para publicar todos los datos, pero un juez federal rechazó su petición [12] y ordenó la publicación de los documentos a un ritmo de 55.000 páginas al mes, lo que llevó aproximadamente 8 meses.

Dado el uso generalizado de esta importante intervención de salud pública, y los miles de millones de dólares en fondos públicos que se utilizaron para investigar y desarrollar las vacunas [13], estos datos deberían haberse hecho públicos inmediatamente.

El secretismo de los datos ha socavado el sistema de salud al subvertir la asignación de los recursos destinados a asustar y erosionar la confianza pública. El daño causado a la confianza de la gente en las vacunas, y en los medicamentos en general, se dejará sentir durante generaciones y es probable que perjudique a la salud pública.

## Referencias

1. Amy Kapczynsk, Christopher J. Morten. The Big Data Regulator, Rebooted: Why and How the FDA Can and Should Disclose Confidential Data on Prescription Drugs and Vaccines, 109 California Law Review 493 (2021) <https://californialawreview.org/print/the-big-data-regulator-rebooted/>
2. Egilman, A., Kapczynski, A., McCarthy, M., Luxkaranyagam, A., Morten, C., Herder, M., . . . Ross, J. (2021). Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 49(3), 456-485. doi:10.1017/jme.2021.67
3. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011 May 10;342:d2686. doi: 10.1136/bmj.d2686. PMID: 21558364.
4. EMA. Publication and access to clinical-trial data, 24 de junio de 2013 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-policy-70-publication-access-clinical-trial-data\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-policy-70-publication-access-clinical-trial-data_en.pdf)
5. Peter Doshi (Applicant) and Attorney General Of Canada, 9 de julio de 2018 <https://cdn.dal.ca/content/dam/dalhousie/pdf/sites/noveltechethics/nte-Doshi%20v.%20A-G%202018%20FC%20710.pdf>
6. Iacobucci G. Canadian government ordered to release unpublished Tamiflu data in landmark ruling *BMJ* 2018; 362 :k3112 doi:10.1136/bmj.k3112
7. Egilman, A., Kapczynski, A., McCarthy, M., Luxkaranyagam, A., Morten, C., Herder, M., . . . Ross, J. (2021). Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 49(3), 456-485. doi:10.1017/jme.2021.67
8. FDA. FDA Continues to Support Transparency and Collaboration in Drug Approval Process as the Clinical Data Summary Pilot Concludes. 26 de marzo de 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-continues-support-transparency-and-collaboration-drug-approval-process-clinical-data-summary>
9. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2457-65. doi: 10.1001/jama.291.20.2457. PMID: 15161896.
10. Demasi M. FDA silent on covid-19 vaccine safety signals, 25 de octubre de 2022. <https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-silent-on-covid-19-vaccine-safety>
11. Demasi M. Experts weigh in after suing FDA for access to Pfizer trial data, 20 de diciembre de 2021 <https://maryannedemasi.substack.com/p/experts-weigh-in-after-suing-fda-for-access-to-pfizer-trial-data>
12. Demasi M. FDA to release Pfizer data but the devil could be in the detail. 7 de enero de 2022. <https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-to-release-pfizer-data-but-the-devil-could-be-in-the-detail>
13. Allen A. Government-Funded Scientists Laid the Groundwork for Billion-Dollar Vaccines. *KHN*, 18 de noviembre de 2020 <https://khn.org/news/vaccine-pioneers-basic-research-scientists-laid-groundwork-for-billion-dollar-pharma-products/>

## Las partes interesadas piden que las normas de la FDA para la protección de los seres humanos sean más flexibles y estén mejor armonizadas (*Stakeholders seek flexibility, greater harmonization in FDA human subject protection rules*)

Mary Ellen Schneider

*Regulatory News*, 5 de enero de 2023

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/1/stakeholders-seek-flexibility-greater-harmonization>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: FDA, ICH, Norma Común, Common Rule, consentimiento informado, biobancos, almacena muestras biológicas para otras investigaciones, consentimiento abierto, PhRMA, revisión por CEI único**

Comentaristas de las industrias farmacéutica y de dispositivos médicos, del mundo académico y de grupos médicos instaron a la FDA a aliviar la complejidad del proceso de consentimiento informado otorgando más flexibilidad y armonizando mejor la regulación de la agencia sobre la protección de los sujetos humanos con la versión revisada de la *Common Rule* (Norma Común), que se aplica a la investigación realizada o apoyada por el Ministerio de Salud de EE UU (*US Department of Health and Human Services o DHHS*).

En septiembre de 2022, la FDA publicó dos propuestas de normativa que esbozan cambios en el formulario de consentimiento informado y permiten que, en determinadas circunstancias, los Comités de Ética de la Investigación (que en EE UU se conocen como *Institutional Review Boards o IRB*) dejen de monitorear la investigación. Además, la agencia propone armonizar sus requisitos para las investigaciones

cooperativa, es decir aquella en la que colaboran varios centros, con los de la Norma Común, que en la mayoría de los casos permite que las propuestas de investigación que se van a realizar en varios centros de investigación sean aprobadas por un CEI único.

## Protección de los seres humanos y el CEI

La *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) pidió a la FDA que aclarara qué se entiende por proporcionar a los sujetos de investigación "información clave" al principio del formulario de consentimiento informado. En sus comentarios, PhRMA sugirió que la FDA siguiera el planteamiento utilizado en el preámbulo de la versión revisada de la Norma Común, en el que se describen cinco factores que, en general, cumplirían con el requisito.

PhRMA también pidió a la FDA que revisara el texto propuesto que exige que el consentimiento informado incluya una descripción de la forma en que se puede utilizar o distribuir la información y/o las muestras biológicas para investigaciones futuras. En lugar de describir un posible futuro uso, PhRMA sugirió que la agencia exigiera una declaración sobre si la

información o las muestras biológicas se puede utilizar en el futuro. Este tipo de cambio dejaría claro que los investigadores no necesitan revelar los detalles de las investigaciones futuras, que pueden desconocerse en el momento del ensayo clínico. En su redacción actual, el requisito de la FDA "también podría ir en detrimento de la salud pública al restringir innecesariamente el uso de la información y de las muestras biológicas -incluyendo las muestras anonimizadas y la información no identificable- para usos que no estaban, y a veces no podían estar, contemplados en el momento de su recogida", comentó PhRMA.

La Asociación de Colegios Médicos de América (en inglés The Association of American Medical Colleges AAMC) se opuso a que la FDA añadiera en el consentimiento informado un nuevo elemento que exige una descripción sobre cómo se puede utilizar la información o las muestras biológicas en futuras investigaciones. En su lugar, la AAMC sugirió que la agencia armonizara su lenguaje con la Norma Común revisada. La AAMC señaló que, en virtud de la Norma Común revisada, se debe entregar a los sujetos de investigación una de las dos declaraciones relacionadas con la recogida de información privada identificable o de muestras biológicas identificables, y si su información y las muestras biológicas podrían ser identificadas y utilizadas para futuras investigaciones.

La AAMC comentó que si la FDA añadiera un requisito ligeramente diferente probablemente lograría que los documentos de consentimiento informado fueran "más complicados y confusos que informativos, ya que los patrocinadores, las instituciones y los investigadores intentan generar una descripción específica del estudio en relación a futuras investigaciones, tal como exige la FDA, y a la vez elegir una de las dos declaraciones requeridas en virtud de la Norma Común revisada".

La propuesta de la agencia de eliminar el requisito de que los CEI monitoreen la implementación de los protocolos en situaciones en las que la investigación ha progresado hasta el punto en que sólo implica el análisis de datos (incluido el análisis de información privada identificable o muestras biológicas) y/o el acceso a datos clínicos de procesos de seguimiento a los que se someterían los sujetos como parte de la atención clínica recibió amplio apoyo. PhRMA y la Asociación de Tecnología Médica Avanzada (AdvaMed) apoyaron la eliminación de mantener el monitoreo. La Asociación de Oncología Clínica (ASCO) también apoyó la eliminación de la mantener la supervisión a menos que el CEI determine lo contrario. "Estamos de acuerdo en que, en general, exigir que se siga monitoreando no aportará mayor protección a los sujetos humanos".

AdvaMed también comentó la importancia de utilizar la misma definición de lo que se considera sujeto de investigación en la Norma Común y las normas de la FDA. Sin embargo, el grupo sugirió revisar la definición para especificar que se refiere a un individuo cuya "muestra biológica identificable" se utiliza con un dispositivo de investigación.

"La FDA ha declarado anteriormente que las investigaciones clínicas que utilizan muestras biológicas humanas, realizadas en apoyo a presentaciones previas a la comercialización se consideran investigaciones con sujetos humanos", escribió AdvaMed. "La aclaración de que las muestras biológicas

identificables se pueden considerar sujetos centrará al CEI en las revisiones de investigación clínica de mayor riesgo. Esto es coherente con el objetivo que ha declarado la FDA en la norma propuesta para permitir que los CEI centren sus recursos en la investigación de mayor riesgo."

La AAMC también pidió a la FDA que abordara otras áreas que se tienen que armonizar con la Norma Común revisada y que no se incluyeron en las dos normas propuestas, como la publicación de los formularios de consentimiento informado, las actividades de vigilancia de la salud pública, la investigación exenta de revisión, la revisión limitada por parte de los CEI y la cuestión del consentimiento amplio.

### Los CEI y la investigación cooperativa

En los comentarios sobre la propuesta de norma relativa a los CEI y la investigación cooperativa o multicéntrica, PhRMA expresó su apoyo a que los ensayos multicéntricos fueran revisados por un CEI único. Sin embargo, en lugar de una amplia lista de excepciones (como se detalla en la norma propuesta por la FDA), PhRMA sugirió el uso de un proceso de "exención limitada". El grupo escribió que la agencia podría publicar una guía en la que se describan los estándares clave para la evaluación que hace la FDA de las solicitudes de exención utilizando ejemplos ilustrativos para ayudar a los patrocinadores a determinar si la exención es apropiada.

Además, PhRMA pidió a la FDA que especifique que en el caso de un ensayo que se va a realizar en múltiples sitios, el patrocinador debería seleccionar el CEI único. "Que las regulaciones de la FDA omitan por completo el ofrecer una orientación sobre la entidad responsable de identificar el CEI único es probable que genere confusión entre los sitios y patrocinadores", escribió PhRMA. "El silencio de la Norma Propuesta sobre este tema contrasta fuertemente con el enfoque de la Norma Común revisada, que establece que el Departamento o Agencia Federal que apoya o realiza la investigación debe identificar al CEI, o debe ser propuesto por la institución líder sujeta a la aceptación de dicho Departamento o Agencia."

La AAMC dijo que apoya el mayor uso de un CEI único para los ensayos multicéntricos, pero debe haber excepciones, y que la agencia debería tomarse tiempo para estudiar la cuestión. Específicamente, la AAMC recomendó que la FDA adopte un período de implementación de dos años antes de la fecha de entrada en vigor del requisito de CEI único para "evaluar si se justifican orientaciones, excepciones o flexibilidades adicionales". Además, la AAMC sugirió que la FDA y el Ministerio de Salud de EE UU (en inglés Department of Health and Human Services DHHS) establecieran un programa piloto que analizara los costes, beneficios y consecuencias de un modelo de CEI único.

El sistema de la Universidad de California (UC), que gestiona 10 campus de investigación intensiva y seis facultades de medicina, comentó que se necesita más información para establecer los pros y los contras de usar un CEI único. Los comentarios del sistema de la UC señalan que la revisión por un CEI único puede redistribuir las cargas de trabajo en lugar de reducir las. "Para utilizar un CEI único, los equipos de estudio deben aprender sobre el nuevo proceso de revisión del CEI, que probablemente incluya un nuevo sistema de presentación electrónica, hay que

coordinar los procesos del CEI único con los requisitos de la institución participante y mantener la comunicación con sus CEI locales", escribió el sistema de la UC. "Los cambios en los procesos administrativos o requisitos institucionales en los sitios participantes causan retrasos y carga administrativa".

La División de Sujetos Humanos de la Universidad de Washington comentó a favor de agregar excepciones al requisito propuesto de CEI único, incluyendo una excepción para la investigación cooperativa en la que el uso de un CEI único no pueda satisfacer las necesidades de poblaciones especiales, y una excepción para la investigación cooperativa que involucre a cinco o menos centros de investigación estadounidenses.

[Public comments on Protection of Human Subjects and IRBs](https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-N-0286-0001/comment) Ver en [https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-N-0286-](https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-N-0286-0001/comment)

[0001/comment](https://www.regulations.gov/document/FDA-2019-N-2175-0001/comment)

[Public comments on IRBs; Cooperative Research](https://www.regulations.gov/document/FDA-2019-N-2175-0001/comment) <https://www.regulations.gov/document/FDA-2019-N-2175-0001/comment>

**Nota de Salud y Fármacos:** Que la industria identifique al CEI que va a evaluar los protocolos desde el punto de vista ético es un claro conflicto de interés y podría debilitar la revisión ética de sus protocolos. El problema con los consentimientos abiertos para el uso de muestras biológicas es que los seres humanos ayudan a desarrollar productos que luego la empresa farmacéutica les vende a precios inasequibles. La conducta abusiva de las empresas es uno de los factores que nos impide estar a favor del consentimiento abierto.

## Sobre la calidad de la revisión de los ensayos clínicos que hace la FDA

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: inspectores de ensayos clínicos, supervisión de la FDA, secretismo en las infracciones que detecta la FDA, denuncias a la FDA, FDA no investiga denuncias, poner en peligro la salud pública, Demasi, pandemia, covid, vacunas ARNm**

A continuación, resumimos un artículo que Marianne Demasi ha publicado en el BMJ [1]. El artículo cuestiona si la FDA supervisó adecuadamente los centros de ensayos clínicos donde se desarrollaron las vacunas y fármacos covid-19.

El 25 de septiembre de 2020, la FDA recibió una queja de Brook Jackson, quién había trabajado como directora regional para Ventavia Research Group, una CRO que realizaba ensayos clínicos de la vacuna de ARNm covid-19 de Pfizer. Jackson había identificado problemas en tres de los centros donde se realizaba el ensayo y dijo al inspector de la FDA que se habían falsificado datos, que había habido problemas con el cegado de los pacientes y retrasos en el seguimiento de los eventos adversos.

La FDA ignoró los problemas y no inspeccionó los centros donde se hacía el ensayo en cuestión. En realidad, antes de autorizar la vacuna de ARNm, la FDA solo inspeccionó 9 de los 153 centros en los que se realizó el ensayo de Pfizer, 10 de los 99 centros donde se hizo el ensayo de Moderna y 5 de los 73 centros donde se estudió el remdesivir.

Expertos han calificado a la supervisión de los ensayos clínicos que ha hecho la FDA como "sumamente inadecuada". Dicen que el problema no se limita a la falta de inspecciones para los productos covid, y que cuando identifica infracciones la agencia tampoco informa al público o a las revistas científicas.

David Gortler, farmacéutico y farmacólogo que trabajó como revisor médico de la FDA entre 2007 y 2011 y fue asesor principal del comisionado de la FDA en 2019-21 dijo que la FDA está "poniendo en peligro la salud pública" al no revelar las violaciones que se descubren durante las inspecciones a los centros de ensayos clínicos. "La falta de transparencia total y de intercambio de datos no permite que los médicos y otros

científicos confirmen los datos de forma independiente, ni hacer evaluaciones exhaustivas de riesgo-beneficio".

Entre marzo y julio de 2020, en el punto álgido de las restricciones por la pandemia, la FDA interrumpió sus inspecciones a los centros y sólo se hicieron las más críticas. Sin embargo, Gortler dice que la FDA debería haber intensificado su supervisión porque los productos covid-19 se estaban desarrollando a una velocidad vertiginosa y los iban a utilizar millones de personas.

Un antiguo miembro del personal de la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA también mostró preocupación por la falta de respuesta de la agencia a la denuncia de Jackson, y especuló que "Probablemente (los líderes de la FDA) temían las críticas que sin duda habrían recibido por retrasar una vacuna (que sabían que acabarían aprobando de todos modos) ... Lo que quiero decir es que, en lugar de proteger al público, los reguladores fueron cómplices".

La FDA dijo que se adaptaron a las restricciones de viajes y que han publicado un borrador de guía para hacer evaluaciones reglamentarias a distancia, utilizando medios virtuales, videoconferencias y consultar los registros a distancia.

Gortler, que es inspector acreditado de la FDA, se rio de la propuesta. "No se puede hacer una inspección a distancia. Es como decir que voy a detener a alguien a distancia. Hay que estar in situ y observar todos los matices, como la limpieza, la organización, la coordinación del personal, incluso su lenguaje corporal".

El problema de la falta de inspecciones no se limita a lo sucedido durante la pandemia. Un informe de 2007 de la Oficina del Inspector General (OIG) del Departamento de Salud y Servicios Humanos reveló que entre 2000 y 2005 la FDA auditó menos del 1% de los centros de ensayos clínicos ubicados en EE UU. En respuesta al informe, la FDA afirmó que había creado un grupo de trabajo específico y "desarrollado nuevas normativas y guías

para mejorar la realización de ensayos clínicos y aumentar la protección de las personas que participan en ellos".

En 2015, Charles Seife, profesor de periodismo en la Universidad de Nueva York, realizó un análisis de los ensayos clínicos publicados entre 1998 y 2013, que habían sido inspeccionados por la FDA y para los que se habían detectado prácticas objetables. De los 57 ensayos clínicos que cumplían con estas características: el 39% habían falsificado o presentado información falsa, el 25% tenía problemas con la notificación de eventos adversos, el 74% había violado el protocolo, el 61% manejaba los registros de forma inadecuada o inexacta, y el 53% no protegía la seguridad de los pacientes o tenía problemas con la supervisión o con el consentimiento informado. Además, sólo el 4% de los ensayos en los que se detectaron infracciones significativas lo mencionaron en las publicaciones sobre el estudio.

En el 2020, Science analizó cómo la FDA había aplicado las regulaciones de investigación clínica entre 2008 y 2019, y concluyó que la agencia a menudo era de mano ligera, lenta y secreta. Según esta investigación, la FDA rara vez imponía sanciones y cuando advertía formalmente a los investigadores que estaban infringiendo la ley, a menudo no se aseguraba de que se pusiera remedio a los problemas.

La FDA todavía no sabe cuántos centros de ensayos clínicos funcionan en EE UU y en el extranjero, un problema que ya había identificado el informe de la Oficina del Inspector General (en inglés Office of the Inspector General OIG) hace 15 años. Por otra parte, Gortler dijo que "la FDA debería publicar los nombres, las fechas de inspección y los resultados de las inspecciones a cada uno de estos centros (sin tachaduras) en un lugar accesible en su sitio web, no enterrados en algún lugar, casi imposibles de encontrar... El público tiene derecho a conocer si ha habido cualquier infracción antes de optar por utilizar un producto regulado por la FDA".

Según un informe de la Oficina de Rendición de Cuentas del Gobierno (*Government Accountability Office*) publicado en enero de 2022, en 2007, la tasa de rotación del personal de la FDA en áreas científicas clave era el doble que la de otras agencias gubernamentales, lo que impide que la agencia pueda cumplir su función. Alrededor del 70% de los empleados de carrera de la FDA que trabajaban en 2008 cumplían los requisitos para jubilarse a finales de 2014.

A pesar de que se calcula que hay cientos de miles de centros de ensayos clínicos en funcionamiento en EE UU y en el extranjero, la FDA sólo cuenta con 89 inspectores para garantizar la calidad y la integridad de los datos presentados a la agencia en las solicitudes de comercialización.

Ocasionalmente, la FDA descubre prácticas censurables, como la no obtención del consentimiento informado, la falsificación de datos o infracciones en la notificación de efectos adversos; y aunque la FDA publica sus informes de inspección, la base de datos no es exhaustiva y los informes no se divulgan de forma proactiva. Cuando se publican, tienen mucho texto tachado (redacciones) que dificultan la vinculación de los problemas a un medicamento o ensayo clínico concreto.

La FDA no suele notificar a las revistas ni avisa al público de las faltas de ética que descubre en la investigación. Esto es preocupante, por ejemplo, la FDA inspeccionó los centros del ensayo Record 4 (que estudió el rivaroxabán) e identificó graves deficiencias en ocho de los 16 centros del estudio. Las infracciones eran tan numerosas y graves que la FDA excluyó el ensayo al evaluar la comercialización del fármaco. Pero cuando el estudio se publicó en la revista *The Lancet* en 2009 no se mencionaron los problemas de integridad de los datos, y otros autores han citado el artículo más de 1.100 veces. Cuando The BMJ solicitó comentarios a los autores del artículo sobre Record 4, algunos dijeron que no eran plenamente conscientes de los problemas con la integridad de los datos. Gortler considera inconcebible que la FDA oculte esta información al público. "La mala praxis debería hacerse pública inmediatamente. No hacerlo es una negligencia, una irresponsabilidad", afirma.

Muchos dicen que la FDA necesita más fondos y personal para hacer inspecciones. Como mínimo, la agencia debe inspeccionar los centros cuando se presenten denuncias o surjan problemas. Sin embargo, Gortler no está de acuerdo y cree que la agencia tiene suficientes recursos. Con un presupuesto total de US\$6.100 millones en 2021, lo que la agencia necesita es ser más ágil y eficiente, y contar con empleados interesados en mejorar la salud pública. "La conclusión es que la FDA tiene más de 18 000 empleados a tiempo completo, más que cualquier otra agencia reguladora de medicamentos, con diferencia, por lo que podría haber reciclado y reequipado a cualquiera para hacer frente a la necesidad de aumentar las inspecciones", afirma. "La mitad de su presupuesto, unos US\$3.000 millones, es de uso discrecional, lo que significa que podría haber contratado a expertos, jubilados o readaptado a los trabajadores existentes. Pero decidió no hacerlo. La agencia no funciona.

#### Fuente Original:

1. Maryanne Demasi. FDA oversight of clinical trials is "grossly inadequate," say experts *BMJ* 2022; 379 :o2628 doi:10.1136/bmj.o2628 <https://www.bmj.com/content/379/bmj.o2628.full>

### Opinión de los editores sobre la evaluación de nivolumab: Se debe insistir en esto

*Rev Prescrire* 2022; 31 (243): 291

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

**Tags:** EMA, nivolumab, desempeño de la EMA, resultados de los ensayos clínicos

La EMA publicó su informe de evaluación del *nivolumab* (Opdivo) como tratamiento adyuvante para algunos cánceres de esófago, sin proveer los datos comparativos de mortalidad del ensayo clínico principal que envió la farmacéutica. Se informó la

mortalidad para todos los pacientes, pero sin especificar la mortalidad en cada grupo, es decir, las muertes en el grupo tratado con *nivolumab* frente a las muertes en el grupo placebo. La EMA alegó que los resultados no estaban disponibles en el momento en el que hizo su evaluación, con el pretexto de que los datos eran “inmaduros”, es decir, estaban incompletos, porque el seguimiento fue insuficiente.

Los datos “inmaduros” sobre la mortalidad que estuvieron disponibles para los primeros análisis se basaron en menos muertes que el número especificado en el protocolo para el análisis “definitivo” y, por tanto, son precarios y están plagados de incertidumbre. Los resultados obtenidos después de un seguimiento más largo son más sólidos. A pesar de estas limitaciones, ¿por qué no exige la EMA ver todos los datos

disponibles sobre la mortalidad cuando evalúa un antineoplásico? Después habría tenido la opción de publicar estos datos y resaltar la incertidumbre que los rodea.

La mortalidad no es el único criterio de valoración importante en los ensayos clínicos oncológicos, pero es un criterio fundamental, sobre todo para los pacientes. Y los profesionales de la salud y los pacientes pueden tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento cuando conocen los datos sobre la mortalidad que se obtienen en los ensayos clínicos comparativos y las limitaciones de esos datos. Cuando las farmacéuticas no envían datos importantes espontáneamente por la razón que sea, la EMA debería insistir en que los envíen, obtenerlos y publicarlos junto con su opinión, para el beneficio de los pacientes.

## Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos

Pere Íñigo

*Diario Médico*, 30 de agosto de 2022

<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/empresas/nuevo-plan-de-trabajo-de-la-ce-y-las-agencias-reguladoras-europeas-para-impulsar-los-ensayos-clinicos.html>

Participan la EMA y las agencias de los estados miembros, que buscan fortalecer el entorno de los ensayos manteniendo los estándares actuales.

La iniciativa pretende desarrollar aún más a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica.

La Comisión Europea (CE), los Directores de Agencias de Medicamentos (HMA) de los estados miembros y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han publicado el plan de trabajo 2022-2026 [1] de la iniciativa Accelerating Clinical Trials en la UE (ACT EU), cuyo objetivo es impulsar los ensayos clínicos en la UE.

En concreto, la ACT EU, creada en enero de 2022, busca transformar la forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos. Para ello se pretende seguir desarrollando a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, y mejorar la integración de la investigación clínica en los sistemas de salud europeos. La iniciativa fortalecerá el entorno europeo para la realización de ensayos clínicos, manteniendo al mismo tiempo el alto nivel de protección de los participantes en los ensayos, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.

El plan de trabajo plurianual de la ACT EU se basa en el Reglamento de Ensayos Clínicos [2], que entró en vigor en enero de 2022, y en las actividades de la red regulatoria europea para apoyar los ensayos clínicos. El plan destaca áreas claves como la innovación en ensayos clínicos, las metodologías sólidas y la colaboración entre las partes interesadas. Está estructurado para lograr el cumplimiento de diez acciones prioritarias y se ha preparado a partir de las recomendaciones de la Estrategia de la Red de Agencias Europeas de Medicamentos para 2025 [3] y la Estrategia Farmacéutica para Europa de la Comisión Europea [4].

Para 2023, se marcan varios objetivos y plazos en distintos ámbitos:

- Grandes ensayos clínicos multinacionales. Se busca establecer un proceso de apoyo específicamente dirigido a promotores académicos para hacer de la UE una región más atractiva para realizar investigación clínica.
- Implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos, con un enfoque especial en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Information System), las actividades de capacitación del Reglamento y la resolución de problemas que encuentren los promotores de ensayos clínicos.
- Plataforma multisectorial para todas las partes interesadas, que se establecerá en 2023 para facilitar la evolución de los entornos para la realización de ensayos clínicos a través de un diálogo regular entre las citadas partes, incluidos pacientes, profesionales sanitarios y académicos, para encontrar soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.
- Modernización de las buenas prácticas clínicas. La ACT EU apoyará no solo la adopción sino también la implementación de las directrices revisadas de la UE en tecnologías y diseños de ensayos clínicos.
- Facilitación de métodos innovadores en ensayos clínicos. La iniciativa emitirá una guía sobre ensayos clínicos descentralizados para finales de 2022 y publicará una hoja de ruta metodológica para identificar y priorizar avances claves en los métodos de ensayos clínicos.

### Referencias

1. Health Medicines Agencies, European Commission, EMA. ACT EU Multiannual Workplan 2022-2026. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf)
2. EMA. Clinical Trials Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>

3. Heads of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025. Protecting public health at a time of rapid change. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf)
4. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe 2020. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy\\_report\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf)

**Nota de Salud y Fármacos:** Una nota publicada en Regulatory News [1] añade lo siguiente: En el plan de trabajo se incluye mapear los ensayos clínicos y fortalecer la gobernanza, modernizar las buenas prácticas clínicas (BPC), mejorar el análisis de los datos de los ensayos clínicos e introducir reformas para mejorar la seguridad de los ensayos clínicos.

La primera área prioritaria es trazar un mapa del panorama normativo de los ensayos clínicos con los grupos de expertos que trabajan en las diferentes áreas, como el Grupo de Coordinación y Asesoramiento sobre Ensayos Clínicos (CTAG), el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTCG) y el Grupo de Trabajo de Inspectores de Buenas Prácticas Clínicas (GCP IWG). El objetivo del ejercicio de mapeo es desarrollar una estrategia de gobernanza para coordinar el trabajo realizado por los diferentes expertos y grupos de trabajo sobre los ensayos clínicos.

El plan también se basa en la puesta en marcha del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Information System CTIS) para garantizar la "aplicación satisfactoria" del Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR). Para ello, hay que utilizar indicadores de rendimiento mensual que den seguimiento al número de patrocinadores que se inscriben en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos. La EMA lleva publicando estos indicadores de rendimiento desde enero, y el último informe se publicó el 23 de agosto de 2022.

Los reguladores también piden que en 2023 se desarrolle una plataforma para las múltiples partes interesadas, incluyendo a los pacientes, los profesionales de la salud y los académicos, para evaluar el contexto en que se realizan los ensayos clínicos. Con esto se espera generar un debate más holístico sobre el panorama de la investigación clínica. Este diálogo facilitará la evolución del entorno de los ensayos clínicos ayudando a identificar los principales avances en los métodos, la tecnología y la ciencia de

los ensayos clínicos, y encontrando soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.

Además, el plan de trabajo aborda la necesidad de modernizar las buenas prácticas clínicas para alinearlas con la directriz E6(R2) del Consejo Internacional de Armonización (en inglés International Council of Harmonization ICH). El plan pide que se convoque un evento con las múltiples partes interesadas para elaborar una "directriz receptiva que tenga en cuenta las perspectivas de las partes interesadas y los avances en la tecnología y el diseño de los ensayos clínicos".

El plan también destaca el valor del análisis de los datos de los ensayos clínicos que recoge la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REM), aunque admite que "estos datos... son actualmente difíciles de acceder, procesar e interpretar debido a la existencia de múltiples fuentes de datos". Añade que se creará una plataforma de acceso público para los ensayos clínicos de la UE, cuyo desarrollo está previsto para el primer trimestre de 2023.

Para apoyar el plan, los reguladores dijeron que pondrán en marcha una estrategia de comunicación dirigida a diversas partes interesadas, como los expertos en protección de datos, el mundo académico, las pequeñas y medianas empresas, y la evaluación de tecnologías para la salud (en inglés Health Technology Assessment HTA), por ejemplo aparatos, pruebas, medicinas, procedimientos programa, para "recordar a los patrocinadores que hay que proveer educación para apoyar la aplicación del Reglamento de los Ensayos Clínicos y el uso obligatorio del Sistema de Información sobre los Ensayos Clínicos".

Otros aspectos del plan de trabajo incluyen: consolidar el proceso de gestión de la asesoría científica, facilitar la elaboración y publicación de guías sobre diseños de ensayos complejos, formar a evaluadores de seguridad y definir programas de entrenamiento para apoyar el desarrollo de medicamentos de alta calidad.

#### Fuente original

1. Eglöbitch JS. EU adopts 10-part workplan to guide the acceleration of clinical trials. Regulatory News| 30 August 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/8/eu-adopts-10-part-workplan-to-guide-the-accelerati>

### Documento con recomendaciones sobre los elementos descentralizados de los ensayos clínicos

(Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials)

EMA, HMA, diciembre de 2022

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp\\_decentralised-elements\\_clinical-trials\\_rec\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** ensayos clínicos descentralizados, protección de los participantes, EMA, confidencialidad de la información clínica, integridad de los datos, integridad de la ciencia, EMA, agencias reguladoras

#### Introducción, ámbito de aplicación y consideraciones generales

Hay una tendencia creciente a que los ensayos clínicos con medicamentos en investigación incluyan cada vez más procedimientos que se realizan fuera del "centro de ensayos clínicos" tradicional, un concepto que se suele denominar

descentralización. Además, en los ensayos clínicos también se utilizan cada vez más las herramientas digitales. La pandemia por covid-19 puso de manifiesto la importancia y la utilidad de las herramientas digitales y de los procedimientos descentralizados en la atención médica y en los ensayos clínicos. La guía sobre la gestión de ensayos clínicos durante la pandemia covid-19 incluyó una serie de recomendaciones, entre las cuales figuraban ajustes al proceso de consentimiento informado, la distribución de los ensayos clínicos con productos en experimentación y el monitoreo en circunstancias específicas. Esta guía es específica para la crisis sanitaria por covid-19 en la Unión Europea

(UE)/Espacio Económico Europeo (EEE) y será revocada cuando haya consenso en que el brote de covid-19 en la UE/EEE ha concluido.

Ese contexto y las tendencias actuales ponen de manifiesto la necesidad de hacer nuevas recomendaciones que aborden la introducción de elementos descentralizados al realizar los ensayos clínicos en la UE/EEE, independientemente de cualquier crisis sanitaria, y teniendo en cuenta que las guías nacionales existentes son limitadas. El objetivo de este documento de recomendaciones es abordar este requisito. La intención es facilitar el uso de elementos descentralizados en los ensayos clínicos en la UE/EEE. No obstante, se debe garantizar el nivel necesario de seguridad para los participantes en los ensayos, así como la protección de sus derechos y su dignidad. Además, se debe garantizar la confiabilidad de los datos para su publicación y presentación para la toma de decisiones regulatorias.

Se reconoce que algunos elementos descentralizados de los ensayos clínicos se han adoptado desde hace algún tiempo y que no es probable que todos ellos tengan un impacto significativo en la validez científica, la integridad de los datos, la relación beneficio-riesgo o la protección de los derechos de los participantes en el ensayo. Si un elemento descentralizado se ha identificado como factor crítico para la calidad del ensayo, como se define en la norma E8 del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), se debe adoptar una estrategia proporcionada al riesgo que se adapte al riesgo de los participantes en el ensayo, a la integridad de la investigación y al riesgo relacionado con la fiabilidad de los resultados del ensayo. Esto está en consonancia con las Recomendaciones sobre estrategias proporcionales al riesgo en los ensayos clínicos que ha emitido el grupo de expertos en ensayos clínicos para la aplicación del Reglamento (UE) n° 536/2014.

El documento con las recomendaciones abordará las funciones y responsabilidades del patrocinador y del investigador, el consentimiento informado electrónico, la entrega de los medicamentos en experimentación, los procedimientos que haya

que hacer en el domicilio que se relacionen con el ensayo, la gestión de los datos y la supervisión en el entorno de ensayo clínico descentralizado. En el apéndice se ofrece una visión general de las disposiciones nacionales vigentes en cada Estado miembro en relación con estos temas. Cabe señalar que el apéndice de disposiciones nacionales es meramente orientativo, ya que no es factible ofrecer una visión completa de todos los escenarios en que se pueden aplicar elementos descentralizados en un ensayo clínico. Queda a discreción del estado miembro implicado en la evaluación de un ensayo clínico decidir si el uso de determinados elementos descentralizados es aceptable para un ensayo clínico específico. Se anima a los patrocinadores a solicitar asesoramiento científico a través de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA, Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP)], o a través de las autoridades nacionales competentes [Asesoramiento Científico Nacional o Nacional simultáneo (SNSA)] en relación con el uso de elementos descentralizados específicos, especialmente sobre elementos descentralizados para los que la experiencia y la evidencia de su impacto pueden ser limitadas. Los promotores también pueden solicitar un dictamen consolidado para cuestiones normativas de impacto general no relacionadas con un ensayo específico a través del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTCG).

Este documento de recomendaciones se generó como parte de la acción prioritaria 8 "Orientaciones metodológicas" de la iniciativa ACT EU de la Comisión Europea (CE), los Directores de las Agencias de Medicamentos (Heads of Medical Agencies HMA) y la EMA. Se redactó en colaboración con el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (Clinical Trials Coordination Group CTCG) de los directores de medicamentos, el Grupo de Expertos en Ensayos Clínicos (CTEG) de la Unión Europea y el Grupo de Trabajo de Inspectores de Buenas Prácticas Clínicas de la EMA (GCPIWG). Incluye amplias perspectivas de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REM), así como perspectivas de representantes de pacientes y profesionales de la salud. Dado el rápido avance en el campo de los ensayos clínicos descentralizados, se espera que el documento evolucione a medida que se adquieran nuevos conocimientos y experiencias.

### Problemas con el registro europeo de ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)

**Tags:** EMA, portal europeo de ensayos clínicos, CTIS, revisión ética de los ensayos clínicos

Ed Silverman informa en Statnews [1] que una coalición de asociaciones de la industria farmacéutica y de académicos que se dedican a la investigación clínica con sede en Alemania solicitaron a finales de noviembre de 2022 la suspensión indefinida de un nuevo sistema europeo de registro de ensayos clínicos (Clinical Trials Information System CTIS), alegando "graves deficiencias" que deben ser subsanadas.

El portal electrónico CTIS se puso en marcha como parte de un esfuerzo más amplio por mejorar la transparencia en toda la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo. El nuevo registro pretende cambiar la forma de presentar las solicitudes de

autorización de los ensayos clínicos, y promover una nueva estrategia de supervisión.

La EMA ha reconocido que hay fallos técnicos en el sistema que están tratando de resolver. Uno de los problemas es que dificulta el trabajo de los comités de ética en investigación, y las organizaciones temen que esto reste competitividad a Europa como lugar de investigación, y dicen que acarrearía desventajas y riesgos para los participantes.

"Existe un peligro tangible de que la disfuncionalidad del portal CTIS provoque una migración potencialmente permanente de los ensayos de medicamentos a otras regiones del mundo. Esto también tendría consecuencias negativas para el acceso temprano de los pacientes de Alemania y la UE a nuevas terapias. Además, la revisión exhaustiva de las propuestas de investigación por

parte de los comités de ética se ve gravemente obstaculizada por la naturaleza disfuncional del portal" escribieron las organizaciones.

La Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica apoya la ampliación del periodo de transición – hasta después del 31 de enero de 2025- para los ensayos clínicos en curso. Esto garantizaría que el sistema "no se sobrecargue y permitiría solucionar todos los problemas técnicos que surjan con los nuevos estudios".

La declaración se produce en un momento en que hay más escrutinio sobre el registro y la notificación de resultados de los ensayos clínicos.

En el Reino Unido, el gobierno puso en marcha a principios de este año planes para inscribir automáticamente los nuevos estudios en un registro independiente, con el objetivo de reducir

la dependencia de las empresas, las universidades y los investigadores para la presentación de informes actualizados. En un principio, el registro automático comenzó con los ensayos clínicos con medicamentos nuevos y se ampliará más adelante a otros tipos de ensayos clínicos.

Georg Schmidt, presidente de la Asociación de Comités de Ética Médica declaró al diario alemán *Suddeutsche Zeitung*, que sólo el 10% de aproximadamente 1.000 solicitudes anuales de revisión ética se tramitan a través del nuevo sistema. Si todas las solicitudes pasaran por el portal, añadió, se produciría una "catástrofe".

#### Fuente primaria

1. Ed Silverman. Ongoing problems with a new European clinical trial registry could cause 'catastrophe'. *Statnews*, 12 de diciembre de 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/12/12/clinical-trials-registry-transparency-europe-germany/>

### Canadá tiene un problema con los ensayos clínicos: No podemos verlos

*(Canada has a problem with clinical trials: We cannot see them)*

Anmol Gupta

*The Bell*, 17 de octubre de 2022

<https://maxpolicy.substack.com/p/canada-has-a-problem-with-clinical>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: transparencia de las agencias reguladoras, Health Canada, transparencia en los ensayos clínicos, actualizar el registro de ensayos clínicos, informar resultados de los ensayos clínicos, multas regulatorias, registro prospectivo de ensayos clínicos**

A consecuencia de la pandemia, el sector salud canadiense está recibiendo mayor atención del público, por lo que la transparencia científica es más importante que nunca.

En la última década, según un estudio reciente que se ha publicado como preimpresión, sólo el 3% de los ensayos clínicos canadienses se registraron adecuadamente y pusieron sus resultados a disposición del público. Los ensayos clínicos con seres humanos son el principal método para evaluar la seguridad y eficacia de las nuevas terapias, y su transparencia es vital para que los reguladores, los médicos y el público puedan tomar decisiones con conocimiento de causa.

Muchos de los cientos de ensayos que las universidades y hospitales patrocinan cada año no se divulgan porque sus resultados son negativos o no concluyentes. No informar los resultados genera una imagen incompleta y distorsionada de los riesgos y beneficios de las nuevas terapias, restringen la capacidad de médicos y pacientes para tomar decisiones informadas y pone en riesgo a los pacientes.

Por ello, tanto la Asociación Médica Mundial como la Organización Mundial de la Salud han publicado guías que subrayan el imperativo ético de que los ensayos clínicos sean totalmente transparentes, principios que Canadá ha apoyado o suscrito. Incluso las Naciones Unidas han instado a los gobiernos a actuar, fomentando el uso de registros públicos para dar a conocer los resultados de los ensayos finalizados y suspendidos. Sólo el 3% de los ensayos canadienses cumplen estas normas internacionales de información, por lo que Canadá no está protegiendo los intereses de sus pacientes y médicos.

La plena transparencia también redundaría en interés del público canadiense. Más de 1.000 millones de dólares canadienses de los contribuyentes se canalizan a través de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (*Canadian Institutes of Health Research* o CIHR), el público es un importante financiador de la investigación biomédica, incluyendo los ensayos clínicos. La escasa transparencia de los ensayos impide que los investigadores se coordinen de manera eficaz, y la falta de información fácilmente accesible sobre estudios previos suele dar lugar a investigaciones duplicadas e ineficaces que obstaculizan el progreso médico. Se calcula que el coste de cada ensayo clínico oscila entre US\$3 y US\$21 millones, por lo que su repetición innecesaria es una propuesta costosa. Aún más difíciles de cuantificar son los costes para el sistema de salud canadiense, financiado con fondos públicos, que se enfrenta a una asimetría de información que obliga a tomar decisiones críticas sobre los tratamientos que financiará. La financiación pública exige resultados públicos.

Algunos investigadores y empresas patrocinadoras han restado importancia a la preocupación por las deficiencias en los registros de los ensayos o en la divulgación de resultados, argumentando que los estudios revisados por pares son una vía adecuada para comunicar los resultados de los ensayos clínicos a los responsables de tomar las decisiones necesarias. Esto no aborda el hecho de que las revistas científicas rara vez publican los resultados de ensayos incompletos, ni el que la información que se presenta a los organismos reguladores no se suele compartir con los profesionales de la salud y a los pacientes. Incluso los inversores privados se han sumado a las solicitudes de transparencia de los ensayos, reconociendo que la asimetría de la información les expone a riesgos y responsabilidades.

Hasta hace poco, Canadá no contaba con legislación significativa que obligara a los patrocinadores a registrar los estudios o informar sobre sus hallazgos. En 2018, El Tri-Council<sup>1</sup>, en su Declaración de Política de 2018 sobre la Conducta Ética en la Investigación con Seres Humanos, empezó a exigir que The Canadian Institutes of Health Research o CIHR estableciera un registro público de todos los ensayos; sin embargo, la política carece de mecanismos claros para asegurar su aplicación. Más recientemente, en respuesta a preocupaciones sobre los estudios con medicamentos existentes para determinar su eficacia en el tratamiento de covid-19, CIHR publicó información sobre un nuevo proceso para evaluar y divulgar la adherencia a esta política. Específicamente, el CIHR anunció que retendrá el futuro financiamiento de los patrocinadores que no cumplan las normas, una estrategia que solo utiliza Canadá.

Este nuevo marco político indica que la administración federal reconoce la necesidad de hacer cumplir la normativa. Sin embargo, los detalles sobre cómo el CIHR determinará con exactitud su cumplimiento a través de autoinformes y auditorías no son claras y determinantes, y es difícil predecir cómo la amenaza de acceso a futuros fondos motivará a los patrocinadores.

Canadá no es el único país que se enfrenta a este reto. Se calcula que en EE UU y la UE no se notifican menos de la mitad de los ensayos clínicos que se realizan. Si Canadá quiere tomar el liderazgo en resolver este reto, tiene que ir más allá y convertirse en un regulador activo e innovador en la transparencia de los ensayos clínicos. Hay tres maneras de hacerlo:

#### **Nombrar y avergonzar**

El CIHR podría intensificar su exigencia de cumplimiento de la norma identificando y nombrando públicamente a los patrocinadores que incumplan, en lugar de su propuesta actual de publicar datos anónimos sobre su cumplimiento. Las ONG han colmado las lagunas que el CIHR, la FDA y la Comisión Europea han abandonado en materia de cumplimiento. Dos ONG, *TranspariMed* y *Universities Allied for Essential Medicines (UAEM)*, publicaron un informe en el que se identificaba a los patrocinadores institucionales concretos que no habían cumplido los requisitos de informar, que revelaba el enorme grado de incumplimiento de las 40 instituciones de investigación médica más grandes de EE UU. Sólo en los dos años siguientes a la publicación de este informe, sin que se produjeran cambios significativos en la política a nivel federal, el porcentaje de ensayos no notificados descendió del 31% al 7%.

Denunciar puede ser una herramienta política ágil, no sólo para que los patrocinadores sean conscientes de su incumplimiento, sino también para ejercer presión pública y mediática contra las universidades y los sistemas de salud canadienses que se

preocupan mucho por su reputación. Sin embargo, no deberíamos depender de que las ONG lleven el peso de este trabajo. Con la cantidad de recursos de que se dispone, el gobierno canadiense puede empezar a presionar a los patrocinadores para que cumplan inmediatamente.

#### **Registro prospectivo**

La falta de registro e información sobre los ensayos clínicos se debe, en parte, a la carga administrativa que supone para los patrocinadores. Como principal financiador de ensayos clínicos, el CIHR ocupa la mejor posición para reducir esta carga para los investigadores. Algunos modelos, como la estrategia "Make It Public" del Reino Unido, han generado mecanismos para el registro automático de ensayos que se incorporan al proceso de aprobación de becas.

Canadá puede hacer lo mismo. Un registro prospectivo garantizaría que todos los ensayos clínicos fueran visibles al público antes de su inicio y ayudaría al CIHR a certificar la comunicación de resultados sin perseguir a los patrocinadores incumplidores ni depender de los datos autoinformados. El registro prospectivo también crearía oportunidades para que el CIHR instituyera herramientas políticas perentorias específicas, como sanciones monetarias, para fomentar un cumplimiento más firme.

#### **Ensayos clínicos y preparación ante una pandemia**

Mientras Canadá reflexiona sobre los dos últimos años y comienza a elaborar planes estratégicos para futuras pandemias, debe reconocer la necesidad de tener una política y unas directrices especiales sobre la transparencia en los ensayos clínicos durante las emergencias sanitarias. Durante las pandemias, cuando hay que hacer revisiones reglamentarias aceleradas para aportar soluciones al público lo antes posible, los requisitos para que los resultados de los ensayos clínicos se comuniquen en un plazo de 12 meses desde su finalización se tornan inadecuados. La elaboración de guías claras sobre el poder que el CIHR puede y no puede tener para obligar a acelerar el registro y la presentación de informes durante las emergencias de salud pública es fundamental para una estrategia canadiense contra las pandemias bien pensada.

#### **La oportunidad que se presenta**

Canadá puede convertirse en líder en garantizar el acceso público y oportuno a todos los resultados de los ensayos clínicos: los buenos, los malos y los no concluyentes. La normativa propuesta por Canadá es un paso en la dirección correcta, pero en el marco actual sigue habiendo lagunas. Es hora de que Canadá considere seriamente las palancas que sus políticas ponen a su disposición, para impulsar acciones más inmediatas en nombre de sus contribuyentes, pacientes y médicos.

<sup>1</sup> El Tri-Council está formado por The Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC), y the Social Sciences and

Humanities Research Council (SSHRC) y tiene como misión promover y apoyar la investigación de calidad en varias disciplinas.

## Información sobre los estudios confirmatorios de los medicamentos que han recibido la aprobación condicional de Health Canada: Un estudio transversal.

(Information about confirmatory studies required for new drugs conditionally approved by Health Canada: A cross-sectional study)

J. Lexchin

*PLoS ONE* 2022; 17(10): e0276672.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276672> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** aprobación acelerada, Health Canada, aprobación condicionada, NOC, estudios confirmatorios, retrasos en los estudios confirmatorios, incluir diseño de ensayos en la Notificación, mejorar la información en la Notificación

**Antecedentes.** Health Canada aprueba condicionalmente los medicamentos a través de su política de Notificación de Cumplimiento con Condiciones (NOC/c) (*Notice of Compliance with conditions*). Según esta política, las Notificaciones que califican enumeran los estudios confirmatorios que se deben realizar para confirmar la eficacia del fármaco. Este estudio analiza la información que se influye en las Notificaciones sobre la metodología los estudios confirmatorios y la distribución demográfica de los participantes. También compara el tipo de resultados (indirectos o clínicos) que se utilizaron para aprobar los fármacos con los criterios de valoración propuestos para los estudios confirmatorios.

**Métodos.** Se obtuvo una lista de medicamentos aprobados a través de la política NOC/c y las respectivas Notificaciones de dos publicaciones anteriores, así como del sitio web NOC/c de Health Canada. Se registraron y contabilizaron los datos demográficos de los pacientes y la metodología de los estudios confirmatorios descritos en las Notificaciones. El resultado primario utilizado para aprobar los nuevos fármacos se obtuvo a partir de los resúmenes en los que se basó la decisión (*Summary Basis of Decision*) del sitio web de Health Canada y se comparó con los criterios de valoración mencionados en las Notificaciones.

**Resultados.** Desde el momento en que se aprobó el primer fármaco bajo el programa NOC/c en julio de 1998 hasta el 18 de mayo de 2022, se han aprobado 78 fármacos utilizando una NOC/c. No se pudo encontrar la Notificación para tres de los fármacos o incluían muchas tachaduras, las 75 Notificaciones restantes describieron 154 estudios (mediana de 2 estudios por notificación, rango intercuartílico 1,3). El resultado, la

aleatorización y el cegamiento no se pudieron determinar para ninguno de los estudios en 43 (57,3%) de las Notificaciones, 36 (48,0%) y 42 (56,0%) respectivamente.

Ningún estudio informó sobre la distribución de hombres y mujeres, y el número de participantes se informó en 23 (14,9%) estudios. El tiempo previsto de finalización de los estudios estaba disponible en 36 (23,4%) de 154 y la información para identificar los estudios estaba presente en 77 (50,0%), ausente en 23 (14,9%) y poco clara en 26 (16,9%). Se utilizaron resultados indirectos para aprobar 54 (84,4%) de los 64 fármacos. Ocho (14,8%) estudios confirmatorios para estos 54 fármacos utilizaron resultados clínicos, 15 (27,8%) utilizaron resultados indirectos y para 31 (57,4%) eran desconocidos. En el caso concreto de los fármacos oncológicos, 44 se aprobaron en base a criterios de valoración indirectos y uno con un resultado clínico. Ocho (18,2%) de los 44 fármacos oncológicos aprobados con resultados indirectos contaban con estudios confirmatorios que utilizaron resultados clínicos, 14 (31,8%) utilizaron criterios indirectos y para 22 (50,0%) no se pudo determinar el criterio de valoración. El ensayo confirmatorio del único fármaco oncológico aprobado en base a un resultado clínico utilizó un resultado indirecto.

**Discusión.** Las Notificaciones contienen poca información sobre la metodología y sobre los datos demográficos de los pacientes que deberán participar en los estudios confirmatorios. Los estudios confirmatorios para validar la eficacia de fármacos aprobados inicialmente utilizando resultados indirectos, siguieron utilizando criterios de valoración indirectos una tercera parte de las veces. Health Canada debería desarrollar una plantilla que incluya la información que se debe incluir en las Notificaciones sobre los estudios confirmatorios, y replantearse el uso de estudios confirmatorios que utilizan resultados indirectos. Todos los datos fueron recopilados por una sola persona, lo que podría haber introducido sesgos involuntarios.

## Guía de la FDA sobre los ensayos clínicos con múltiples criterios de valoración

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** criterios de valoración múltiples, dificultades para analizar ensayos clínicos, familias de resultados de ensayos clínicos, influencia de la industria farmacéutica en la FDA

El 20 de octubre de 2022, la FDA finalizó una guía, que había redactado por primera vez en 2017, que ayudará a los patrocinadores a comprender mejor lo que piensa la FDA sobre los problemas que genera que los ensayos clínicos utilicen criterios de valoración múltiples para el análisis y la interpretación de los resultados, y cómo se pueden gestionar mejor estos problemas. Endpoints [1] publicó la noticia y hemos resaltado los siguientes aspectos.

La guía de 26 páginas presenta varias estrategias para agrupar y ordenar los diferentes criterios de valoración al hacer el análisis y aplicar métodos estadísticos, con el objetivo de minimizar la posibilidad de llegar a conclusiones erróneas sobre los efectos de un fármaco.

La guía explica que "El criterio crítico para agrupar los criterios de valoración consiste en determinar si se utilizarán para establecer la eficacia y apoyar su aprobación o si son para demostrar efectos significativos adicionales", y entre otros incluye un apéndice con una discusión del método Bonferroni, el

procedimiento Holm, el procedimiento Hochberg, el Esquema Prospectivo de Asignación Alfa y la estrategia de prueba de secuencia fija.

La agencia aclara que preocupa mucho que se pueda llegar a una conclusión falsa positiva sobre eficacia (es decir, concluir falsamente que un fármaco tiene un efecto positivo cuando no es así). Una estrategia consiste en que la tasa de error de tipo I sea inferior al 5%, es decir 1 en 20 posibilidades de llegar a la conclusión falsa de que hay una diferencia entre los tratamientos o del 2,5% (1 en 40 posibilidades) de llegar a una conclusión falsa positiva sobre eficacia. A medida que aumenta el número de criterios de valoración o análisis, la tasa de error de tipo I puede ser muy superior al 2,5% debido a la multiplicidad.

La FDA afirma que los ajustes de multiplicidad descritos en esta guía pretenden describir una forma de controlar la tasa de error de tipo I cuando el efecto del fármaco se evalúa utilizando múltiples criterios de valoración.

Cada uno de los métodos tiene ventajas e inconvenientes, y la selección de estrategias y métodos adecuados es un reto que se debe abordar al planificar el estudio. Con frecuencia habrá que recurrir a expertos en estadística. Si no se controla adecuadamente el error tipo I puede aumentar el riesgo de llegar a una conclusión positiva falsa.

#### Fuente Original

2. Brennan, Zachary. How to avoid false conclusions: FDA finalizes long-awaited guidance on multiple endpoints in clinical trials. Endpoints, 20 de octubre de 2022 <https://endpts.com/how-to-avoid-false-conclusions-fda-finalizes-long-awaited-guidance-on-multiple-endpoints-in-clinical-trials/>

**Nota de Salud y Fármacos:** Una nota publicada en Regulatory News [1] añade lo siguiente. La versión final de la guía introduce varios cambios, como la adición de un texto en el que se analizan las diferencias y la relación entre los criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios.

A petición de la industria (Novartis y Boehringer), la guía final proporciona más detalles sobre las diferencias entre los criterios de valoración secundarios y exploratorios, así como mayor claridad para interpretar los criterios de valoración de las familias de criterios de valoración primarios y secundarios.

Afirma que "cuando se demuestra un efecto sobre el criterio de valoración primario, se pueden probar formalmente los criterios de valoración secundarios. Un criterio de valoración secundario podría ser un efecto clínico relacionado con el criterio de valoración primario que amplía la comprensión de ese efecto (por ejemplo, un efecto sobre la supervivencia cuando un

fármaco cardiovascular ha demostrado su efecto sobre el criterio de valoración primario: hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca) o aportar pruebas de que aporta un beneficio clínico distinto al efecto mostrado por el criterio de valoración primario (por ejemplo, un criterio de valoración de la discapacidad en un ensayo de tratamiento de la esclerosis múltiple en el que la tasa de recaída es el criterio de valoración primario)".

Añade además que "los criterios de valoración exploratorios no requieren ajustes de multiplicidad porque generalmente no se utilizan para apoyar conclusiones".

A petición de Novo Nordisk, la guía final incorpora una referencia a la directriz E9(R1) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) que se publicó en enero de 2022 sobre estimandos (estimands en inglés) y su incorporación en las familias de criterios de valoración primarios y secundarios.

Los estimandos se definen como una "descripción precisa del efecto del tratamiento que refleja lo planteado en el objetivo de un ensayo específico [y] resume a nivel poblacional cuáles serían los resultados en esos mismos pacientes bajo las diferentes condiciones de los tratamiento que se comparan". (Nota de SyF, el apéndice a la directriz ICH E9 presenta el concepto de los estimandos como un enfoque sistemático para garantizar la alineación entre los objetivos del ensayo clínico, la ejecución/implementación del ensayo, los análisis estadísticos y la interpretación de los resultados).

La guía final establece que "las cuestiones de multiplicidad y los métodos que se aplican a los criterios de valoración múltiples también se aplican generalmente a otras fuentes de multiplicidad, incluyendo a otros atributos de los estimandos (por ejemplo, dosis múltiples, puntos temporales o subgrupos de población de estudio); sin embargo, estas otras fuentes de multiplicidad no se abordarán específicamente en esta guía".

Además, el apéndice se ha ampliado para incluir una sección sobre métodos estadísticos, que antes se incluía en el cuerpo del borrador de la guía. Este cambio se hizo a petición de Merck.

La guía final de la FDA está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/162416/download>

#### Referencia

1. Egllovitch JS. FDA finalizes multiple endpoints guidance. Regulatory News, 20 October 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/10/fda-finalizes-multiple-endpoints-guidance>

### MSF publica su primera Política de Transparencia sobre Ensayos Clínicos

*Médicos sin Fronteras*, 28 de noviembre de 2022

<https://www.msf.mx/actualidad/msf-publica-su-primera-politica-de-transparencia-sobre-ensayos-clinicos/>

En Médicos Sin Fronteras nos comprometemos a compartir abiertamente la información sobre los ensayos clínicos, incluyendo los costos de los mismos.

El pasado 17 de noviembre, en Médicos Sin Fronteras (MSF) anunciamos públicamente nuestra primera Política de Transparencia de Ensayos Clínicos (Clinical Trials Transparency Policy CTPP) en la mesa redonda de MSF titulada ¿Cómo puede

la divulgación de los costos de los ensayos clínicos aumentar el acceso a los productos médicos?

La Política de Transparencia de Ensayos Clínicos describe el compromiso de Médicos Sin Fronteras con el intercambio abierto de información y costos sobre ensayos clínicos.

Roz Scourse, asesora de políticas de la Campaña de Acceso de MSF dijo que “La Política de Transparencia e Ensayos Clínicos de MSF demuestra el compromiso de nuestra organización con este problema y, se espera que ponga de relieve por qué la transparencia de los ensayos clínicos es tan importante y fomente un intercambio más abierto de los costos reales de la investigación médica y el desarrollo (I+D) para la salud pública”.

“La falta de transparencia obstaculiza gran parte de nuestro trabajo sobre el acceso a productos médicos, así que tener más información pública sobre los costos de los ensayos clínicos sería un paso fundamental. El acceso a la información sobre los costos reales de los ensayos clínicos ayudaría a desafiar las narrativas sobre los altos costos de I+D que presentan muchas corporaciones farmacéuticas sin evidencia real y, a su vez, apoyaría la innovación, la negociación de precios y el acceso a productos médicos que salvan vidas para todas las personas que los necesitan”.

Con la Política de Transparencia, “Médicos Sin Fronteras nos comprometemos a publicar los protocolos de investigación, registrar los ensayos clínicos, publicar los datos de los ensayos clínicos en formatos de acceso abierto y publicar un conjunto mínimo de costos para los ensayos clínicos que realiza nuestra organización.

Esto está en consonancia con la declaración conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la divulgación pública de los resultados de los ensayos clínicos, de la que MSF es signataria, así como las directrices de informes publicada, que ofrecen recomendaciones para lograr una mayor transparencia de los costos de los ensayos clínicos.

Muchas corporaciones farmacéuticas justifican repetidamente sus altos precios en medicamentos, vacunas y herramientas de diagnóstico afirmando que se destinan enormes cantidades de dinero a la I+D de estos productos médicos. Los ensayos clínicos contribuyen en gran medida a los costos totales de I+D, pero actualmente hay muy poca información disponible sobre sus costos reales (Nota de Salud y Fármacos: ahora se sabe que un ensayo clínico cuesta entre US\$3 millones y US\$21 millones).

Las estimaciones de los costos totales de I+D para el desarrollo de nuevos medicamentos oscilan entre US \$43,4 millones de dólares y los US \$4,200 millones de dólares, dependiendo de la metodología utilizada. El hecho de que este rango varíe tanto (hasta 100 veces mayor) demuestra lo importante que es establecer los verdaderos costes de I+D, incluyendo los ensayos clínicos.

Una mayor transparencia sobre los costos de los ensayos clínicos permitiría:

- Exponer los costos reales: ayudaría a generar información confiable sobre cuánto cuestan realmente los ensayos clínicos, lo que respaldaría la toma de decisiones acertadas en torno a las inversiones en I + D, especialmente en entornos de bajos recursos.
- Promover la innovación: apoyar y promover la participación de actores no tradicionales en los ensayos clínicos, especialmente en entornos de bajos recursos, ya que la falta de transparencia de costos puede disuadir a algunos países y actores de realizar o participar en ensayos clínicos. Esto, a su vez, aumentaría la equidad en el ecosistema de I+D biomédico.
- Apoyar en la negociación de precios: un acceso más equilibrado a la información sobre cuánto cuestan los ensayos clínicos aumentaría la capacidad de los gobiernos y los proveedores de tratamiento para desafiar las afirmaciones de la industria sobre la necesidad de “recuperar” los altos costos de I+D a través de precios altos, y así ayudarles a regular y negociar precios de manera más efectiva.
- Rendir cuentas sobre el uso del financiamiento: Cuando los ensayos clínicos se financian con fondos públicos, esto puede respaldar los esfuerzos para garantizar el rendimiento público de las inversiones públicas.

El compromiso de publicar los costos de los ensayos clínicos, como se describe en nuestra Política de Transparencia de Ensayos Clínicos es un paso histórico, particularmente dada la escasez de información disponible sobre los costos reales de los ensayos clínicos.

Ahora, desde Médicos Sin Fronteras intentaremos publicar los costos de los ensayos clínicos que respaldamos actualmente como estudios “piloto”, lo que también ayudará a informar sobre el proceso de publicación de información sobre los costos de los ensayos para MSF en el futuro.

“Médicos Sin Fronteras instamos a que haya transparencia en los costos de los ensayos clínicos como una de las herramientas que pueden respaldar los esfuerzos para aumentar la equidad en los sistemas de I+D biomédicos y, posteriormente, el acceso a los medicamentos, por lo que es bueno que finalmente nos comprometamos a predicar con el ejemplo”, aseveró el Dr. Bern-Thomas Nyang’wa, director médico de MSF e investigador jefe del estudio de MSF, TB PRACTECAL. “Nosotros mismos tenemos un camino por recorrer. Para empezar, esperamos publicar los costos del ensayo clínico TB PRACTECAL, al mismo tiempo que desarrollamos algunas pautas de mejores prácticas para informar la futura publicación de los costos de los ensayos clínicos de MSF”.

Este anuncio de Médicos Sin Fronteras llega en un momento en el que hay un creciente impulso político y debates sobre cómo se pueden mejorar los ensayos clínicos para maximizar su impacto en la salud pública. Un elemento central de estos esfuerzos es la Resolución sobre ensayos clínicos de la OMS, adoptada este año en la Asamblea Mundial de la Salud (AMS).

Las negociaciones en curso del Acuerdo sobre la Pandemia de la OMS son también una oportunidad para reconocer la importancia

central de los ensayos clínicos en cualquier respuesta a una pandemia. Estos y otros esfuerzos nacionales deben exigir la divulgación pública de los costos de los ensayos clínicos, dado el papel central que el acceso a esta información desempeñaría en la mejora de la equidad en el ecosistema de los ensayos clínicos y en la garantía del acceso a los productos médicos para todas las personas que los necesitan.

En la Política de Transparencia de Ensayos Clínicos de MSF, un “ensayo clínico” se refiere a cualquier estudio prospectivo y de intervención en voluntarios humanos con el propósito de generar conocimiento. En un ensayo clínico, las personas voluntarias reciben intervenciones según un protocolo de investigación predefinido. Un “patrocinador” se refiere a un individuo, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad de iniciar, gestionar o financiar un ensayo clínico.

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

### Qué información y cuanta información se debe proporcionar en un formulario de asentimiento/consentimiento informado de ensayos de medicamentos pediátricos.

*(What information and the extent of information to be provided in an informed assent/consent form of pediatric drug trials).*

N. Koonrungsesomboon, P. Charoenkwan, R. Natesirinilkul et al.

*BMC Med Ethics* 23, 113 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00856-y> (acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** asentimiento informado, ensayos clínicos pediátricos, información para asentimiento informado, información para consentimiento informado, riesgos del ensayo clínico, eventos adversos el producto experimental, experimentación pediátrica

**Antecedentes.** Este estudio pretendía determinar los elementos y la cantidad de información que los niños que participan y sus padres desearían leer en la forma de asentimiento informado (consentimiento de los niños) y en la forma de consentimiento informado de los padres en un ensayo farmacológico pediátrico.

**Métodos.** Se realizó una encuesta descriptiva para determinar la importancia que los niños y sus padres, que se habían sometido al asentimiento informado/consentimiento informado de un ensayo farmacológico pediátrico multicéntrico, otorgaban a cada elemento del contenido del consentimiento. Se pidió a los encuestados que indicaran el nivel de importancia de cada elemento en un cuestionario que utilizó una escala de valoración de 1 (nada importante) a 5 (muy importante).

**Resultados.** Se inscribieron un total de 22 familias, 17 niños con diagnóstico de enfermedades hematológicas u oncológicas y 27 padres. Entre los 30 ítems, los aspectos relacionados con el riesgo-beneficio (es decir, beneficio directo para la salud [media: 4,71 para los niños encuestados, 4,89 para los padres encuestados], el beneficio indirecto/social [media: 4,65, 4,85], el principal riesgo previsible [media: 4,47, 4,78], el beneficio/provisión tras el ensayo [media: 4,59, 4,74] y todos los efectos adversos del fármaco, incluyendo los efectos adversos poco frecuentes [media: 4,53, 4,74]) se consideraron los aspectos más preocupantes tanto desde el punto de vista de los niños participantes como de los padres. Ninguno de los ítems fue considerado "ligeramente importante" o inferior por más del 20% de los encuestados.

**Conclusiones.** En los ensayos con fármacos pediátricos, la información sobre riesgos y beneficios (incluyendo el beneficio directo para la salud, el beneficio indirecto/social y el beneficio/provisión posterior al ensayo, así como los principales riesgos previsibles y los efectos adversos del fármaco) deben ocupar un lugar destacado en los asentimientos y en los consentimientos. Estos datos empíricos podrían ayudar a las partes interesadas a organizar la información esencial, por orden de importancia, y a adaptar el asentimiento y el consentimiento para que se ajuste mejor a las necesidades de los niños participantes y sus padres, especialmente en el caso de los ensayos farmacológicos pediátricos que involucran a niños con diagnósticos de enfermedades hematológicas u oncológicas.

### Puntos clave

El asentimiento y consentimiento informados siguen siendo una de las cuestiones más desafiantes de los ensayos farmacológicos pediátricos, sin que haya una pista u orientación fiable para determinar el tipo de información y la cantidad de información que se debe proporcionar en la forma de asentimiento y consentimiento informado.

Según nuestros datos empíricos, los aspectos de riesgo-beneficio relacionados con la participación en el ensayo se percibieron como más importantes que la información general o los detalles técnicos del ensayo, aunque todos los elementos se consideran útiles, hasta cierto punto, tanto para los niños participantes como para sus padres.

Tanto los niños participantes como sus padres eran renuentes a leer un formulario excesivamente largo, con una extensión máxima aceptable de no más de 5-8 páginas.

## Crerios que debe cumplir el consentimiento informado electrónico al hacer la revisión ética de la investigación: una revisión panorámica

(*Electronic informed consent criteria for research ethics review: a scoping review*).

Mohd Yusmialdil Putera Mohd Yusof, Chin Hai Teo, Chirk Jenn Ng Teo

*BMC Med Ethics* 2022;23, 117. <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00849-x> (acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

**Tags:** consentimiento electrónico, problemas con el consentimiento electrónico, información en el consentimiento

### Resumen

**Antecedentes.** Hay una tendencia creciente a utilizar plataformas electrónicas para complementar o reemplazar los procesos tradicionales de consentimiento informado en papel. En lugar del documento escrito tradicional de consentimiento informado, para evaluar la comprensión que tiene el sujeto de investigación de la información que se le ha presentado se puede utilizar el consentimiento informado electrónico (eConsent). De este modo, se mantiene el respeto a la persona, uno de los principios éticos de la investigación. Además, los métodos electrónicos pueden reducir la posible exposición a infecciones transmitidas por aire, especialmente durante la pandemia, respetando así los principios de beneficencia y no maleficencia. Esta revisión pretende identificar los criterios éticos que se han incluido en los procesos de consentimiento informado electrónico, y sintetizar y asignar estos criterios a los principios éticos de la investigación, con el fin de identificar las lagunas, si las hay, en los actuales procesos de consentimiento informado electrónico.

**Métodos.** La búsqueda se realizó en Internet y en tres bases de datos importantes: PubMed, SCOPUS y EBSCO. Para informar sobre este trabajo se utilizó la guía: Extensión PRISMA para revisiones panorámica (PRISMA-ScR): lista de cotejo y explicación (*PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation guideline*).

**Resultados.** De los 34 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, se recopilaron 242 constructos esenciales originales y se derivaron 7 conceptos. El contenido digital fue el que se mencionó con mayor frecuencia (27%, n = 65), seguido de la accesibilidad (24%, n = 56), el compromiso con la comprensión (18%, n = 43), la autonomía (14%, n = 34), la confidencialidad

(11%, n = 25), el lenguaje (5%, n = 13) y el consentimiento de los padres (1%, n = 2). Se sintetizaron veinticinco nuevos ítems relacionados con los criterios de eConsent que pueden servir de orientación para la revisión ética de investigaciones que utilizan el eConsent.

**Conclusión.** El presente estudio añade un valor significativo al corpus de conocimientos sobre ética de la investigación pues proporciona criterios éticos en torno al consentimiento informado electrónico que están basados en la evidencia. Los comités de ética de la investigación pueden utilizar los nuevos elementos que se sintetizan en estos criterios durante el proceso de revisión del consentimiento informado electrónico y también son útiles para la futura preparación de una lista de verificación.

**Nota de Salud y Fármacos:** Los autores no identifican los lugares en los que se han llevado a cabo estos ensayos clínicos. Las condiciones de educación, capacidad para entender los consentimientos informados, condiciones de los hogares etc, en países de altos ingresos son muy diferentes a las de otros países de menores ingresos y es probable que haya más problemas con las plataformas que usan las empresas. Nuestro estudio en varios países de ingresos medios y medios- bajos ingresos de América Latina identificó varios problemas con el consentimiento informado electrónico desde robos de los teléfonos que la empresa prestaba a los sujetos de investigación, problemas con la plataforma al principio del ensayo, hogares multifamiliares que compartían teléfonos, y la imposibilidad de verificar si el sujeto de investigación había entendido el consentimiento. En el ensayo clínico que la empresa consideró que era virtual, los consentimientos se explicaron y firmaron en el centro de investigación. El médico y el sujeto de investigación leían conjuntamente el consentimiento, y el médico respondía a las preguntas que tenía el posible participante.

**Asentimiento al investigar cuidados críticos pediátricos: Una encuesta transversal a las partes interesadas de los comités de ética de la investigación canadienses, coordinadores de investigación, investigadores de cuidados críticos pediátricos y enfermeras.** (*Assent in pediatric critical care research: A cross-sectional stakeholder survey of Canadian research ethics boards, research coordinators, pediatric critical care researchers, and nurses*)

Katie O'Hearn, Florence Cayouette, Saoirse Cameron, et al. the Canadian Critical Care Trials Group.

*Pediatric Critical Care Medicine* (2022):10.1097/PCC.0000000000003135, DOI: 10.1097/PCC.0000000000003135

[https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/9900/Assent\\_in\\_Pediatric\\_Critical\\_Care\\_Research\\_A.116.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/9900/Assent_in_Pediatric_Critical_Care_Research_A.116.aspx)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

**Tags:** investigación clínica pediátrica, ensayos clínicos pediátricos, cuidados críticos pediátricos, obtener el asentimiento informado

### Resumen

**Objetivos:** Encuesta a cuatro grupos de partes interesadas que están implicadas en definir y obtener el consentimiento para hacer investigación en las unidades de cuidados críticos pediátricos canadienses (UCCP), con el objetivo de entender

mejor sus perspectivas y su percepción de los obstáculos para el consentimiento.

**Diseño:** Encuesta transversal.

**Entorno:** Catorce hospitales pediátricos de atención terciaria de Canadá.

**Participantes:** Presidentes de comités de ética de la investigación, enfermeras de cuidados intensivos pediátricos, coordinadores de investigación e investigadores.

**Intervenciones:** Ninguna.

**Medidas de resultados principales:** Respondieron un total de 193 participantes. El 37% (59/159) pensaba que "nunca/casi nunca" (59/159, 37%) era factible obtener el consentimiento durante las primeras 48 horas del ingreso en la UCCP, y 112 de 170 (66%) indicaron que hay barreras únicas para obtener el consentimiento en el momento de la inscripción en los estudios de la UCCP. Pedir el consentimiento de los niños se clasificó con mayor frecuencia como Importante/Muy Importante cuando se trata de hacer entrevistas o incluir a los niños en grupos de discusión (138/180, 77%), extraer muestras de sangre con pinchazo de aguja para investigación (137/178, 77%), y cuando se trata de estudios que incluyen pruebas genéticas cuyos resultados se comunicarán al niño/tutor legal (134/180, 74%).

En dos casos ficticios en los que el niño y el tutor legal no estaban de acuerdo sobre la participación en el estudio, la

mayoría de los encuestados indicaron que la participación del niño dependería de la edad del paciente (34-36%) y/o del riesgo del estudio (24-28%). Hubo una falta de consenso sobre cómo se debería poner en práctica el proceso de asentimiento, y cuándo y durante cuánto tiempo se debería hacer el seguimiento de los niños para obtener su asentimiento a seguir participando en el estudio. La mayoría de las partes interesadas (117/158, 74%) pensaban que los niños debían tener la oportunidad de decidir si sus muestras podían permanecer en un biobanco una vez que tuvieran edad suficiente para ello.

**Conclusiones:** Hubo una falta general de consenso sobre la viabilidad y los desafíos asociados con la obtención del consentimiento en el momento de la inscripción en el estudio, y sobre cómo los aspectos clave del proceso de asentimiento se deben operacionalizar en las unidades de cuidados críticos pediátricos de Canadá. Esto pone de relieve la necesidad de elaborar guías para aclarar el proceso de asentimiento para la investigación que se haga en unidades de cuidados críticos pediátricos.

**Comprensión fragmentada: exploración de la práctica y el significado del consentimiento informado en ensayos clínicos en Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam.** (*Fragmented understanding: exploring the practice and meaning of informed consent in clinical trials in Ho Chi Minh City, Vietnam*)

Y.H.T Nguyen, T.T Dang, N.B.H. Lam, et al.

*BMC Med Ethics* 24, 3 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00884-2>

<https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-023-00884-2#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** comprensión del consentimiento informado, comprobar si los participantes entienden el consentimiento informado, investigación clínica, ética de la investigación

**Resumen**

**Antecedentes.** El proceso de obtención del consentimiento informado en los ensayos clínicos se ha estudiado ampliamente para fundamentar el proceso de desarrollo de procesos que protegen a los participantes en la investigación y fomentan su autonomía. Sin embargo, garantizar un proceso de consentimiento informado que sea significativo sigue siendo motivo de gran preocupación en muchos contextos de investigación, por la complejidad de ponerlo en práctica y porque se entrelaza con factores socioculturales.

**Objetivos.** Este estudio exploró las prácticas y el significado del proceso de consentimiento informado en dos ensayos clínicos realizados por la Unidad de Investigación Clínica de la Universidad de Oxford en colaboración con el Hospital de Enfermedades Tropicales de Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam.

**Métodos.** Utilizamos múltiples métodos de recopilación de datos, incluyendo observaciones directas, entrevistas en

profundidad con los médicos involucrados en el estudio y con los participantes en el ensayo, la revisión de los documentos de consentimiento informado utilizados entre 2009 y 2018, y observación participante con los familiares de los pacientes. Para este estudio reclutamos a siete médicos y veinticinco participantes en ensayos clínicos, de los cuales cinco médicos y trece participantes en el ensayo completaron entrevistas en profundidad, y realizamos veintidós sesiones de observación directa.

**Resultados.** Utilizamos el concepto "comprensión fragmentada" para describir los matices en la comprensión sobre el proceso de consentimiento y desentrañar las razones subyacentes a los diferentes entendimientos.

**Conclusiones.** Nuestros hallazgos muestran cómo las prácticas de consentimiento informado y las diferencias en la comprensión de la información del ensayo están determinadas por las características de los participantes y el contexto sociocultural en el que se desarrollan los ensayos.

## Grado de satisfacción con el proceso de consentimiento informado y la participación en ensayos clínicos. Un estudio en 3400 pacientes

Fabiana B. Ibelli, Dario Scublinsky, Emilce Acuña, et al  
Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos (FEFyM) Luis M. Zieher,  
Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina  
*Medicine*, (Buenos Aires) 2022; 82: 534-543 ISSN 1669-9106  
<https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol82-22/n4/534.pdf>

**Tags: estudio de consentimiento informado, satisfacción de los participantes en ensayos clínicos, CEI comercial**

### Resumen

El grado de comprensión de la información brindada en el proceso de consentimiento informado permite tomar una decisión libre y voluntaria. La comprensión y satisfacción de los participantes impactan sobre la adherencia a los ensayos clínicos.

El objetivo de este estudio observacional fue analizar el grado de satisfacción de los sujetos con el proceso de consentimiento informado y con la participación en un ensayo clínico. Se incluyeron 3115 de 3404 encuestas recibidas, de 362 protocolos (y similar cantidad de investigadores) realizados en diversas provincias de la Argentina. El 91% de las personas clasificó la información recibida como muy buena o excelente y el 95% contestó que todas sus dudas fueron aclaradas. El 97% expresó su voluntad de volver a participar en estudios futuros y el 98% recomendaría a otras personas participar en ensayos clínicos.

El puntaje de satisfacción con la participación en el estudio se asoció, en forma independiente de la edad y del nivel

socioeconómico, con el deseo de volver a participar en un ensayo clínico (OR 13.6: IC95%: 4.7-39.1,  $p < 0.001$ ) y con la recomendación a un tercero para que también participe (OR 16.7: IC95%: 4.4-63.4,  $p < 0.001$ ). En esta muestra de la Argentina existe alto grado de satisfacción tanto con el proceso de toma de consentimiento informado como con la participación en los ensayos clínicos, en forma independiente de la edad y del nivel socioeconómico.

**Nota de Salud y Fármacos:** la Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos es un comité comercial. Es decir, necesita cobrar por cada ensayo clínico que evalúa. Hubiera sido interesante evaluar si las formas de consentimiento contienen toda la información necesaria. Por otra parte, al ser la misma empresa la que hizo el estudio, existe un claro conflicto de interés que invalida sus resultados y que la revista *Medicina* debiera haber tenido en cuenta antes de publicar este documento. Además, los participantes en los ensayos clínicos podrían haber dado respuestas positivas por miedo a represalias, incluyendo el ser expulsados del estudio.

## Elementos de los ensayos descentralizados que pueden incrementar la participación

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags: ensayos clínicos descentralizados, incrementar el reclutamiento, conveniencia para los participantes, distancia a los centros de investigación, deseo de participar en ensayos clínicos**

Outsourcing ha publicado una nota [1] describiendo los aspectos de los estudios descentralizados que pueden atraer participantes para los ensayos clínicos. A continuación, resumimos algunos de los puntos más importantes. Cabe resaltar que, desde la perspectiva de Salud y Fármacos, lo importante no es incrementar la participación sino garantizar la integridad de la información recabada y proteger a los sujetos humanos.

También hay que tener en cuenta que las condiciones socio-económicas de EE UU y Europa son muy diferentes de las de los países de medianos y bajos ingresos. En estos países hay viviendas que son multifamiliares, con pocas habitaciones con lo cual no hay privacidad, y como Salud y Fármacos aprendió en un estudio en Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú hay personas que prefieren que no vayan a visitarles al hogar por lo que podrían pensar los vecinos, también puede haber problemas con la plataforma para informar sobre el estado de salud, problemas en entender el consentimiento informado, problemas con los teléfonos inteligentes porque los pierden, los roban, como sucedió en Perú más de una vez durante el ensayo clínico. Es decir, los resultados de este estudio no son exportables a otros países.

Las respuestas a las preguntas que se hacen en este estudio son útiles, pero no novedosas ya se han usado en otros contextos: hay miles de personas que se toman la presión arterial en sus casas, se vienen haciendo consultas médicas por teléfono o zoom en zonas rurales desde hace muchos años, son muy corrientes en pediatría. Por otra parte es fácil saber que si la consulta es con un “physician assistant o enfermera” es más cómodo que vayan a tu casa que ir al consultorio, y que si se trata de explicar cómo te sientes es también más cómodo hacerlo por teléfono que tener que ir a la clínica. Pero esto puede que no sea el caso en países de medianos o bajos ingresos, en donde pacientes en ensayos clínicos nos han expresado que una de las cosas que más les atrae de los ensayos clínicos es que les atienden en el hospital en donde saben que van a recibir buena atención, les da seguridad, se sienten bien tratados porque se acuerdan de las largas colas que han tenido que hacer cuando tenían que recibir atención médica y el trato poco cortés que recibían. Si una cosa se sabe sobre ensayos clínicos, es que, con muy muy pocas excepciones, los sujetos de experimentación al terminar el están muy agradecidos de la óptima atención que han recibido. Mas de una vez han preguntado si no hay otro ensayo clínico en el que puede participar. Hay que tener en cuenta que en los países de medianos y bajos ingresos la mayoría de los pacientes son de un estrato social bajo. Con estos caveats presentamos los resultados de la encuesta.

Según la encuesta realizada por Life Science Strategy Group (LSSG) a 800 personas de Norteamérica y Europa, los elementos de los ensayos clínicos descentralizados que resultan más atractivos para la participación son: las visitas domiciliarias de las enfermeras, el uso de dispositivos móviles conocidos para informar sobre su salud y las llamadas de telemedicina con un médico. No todos los encuestados habían participado en ensayos clínicos durante los últimos dos años.

Entre los 360 encuestados con experiencia de haber participado en ensayos clínicos, el 93% valoraron las visitas domiciliarias de las enfermeras como positivas y es la característica de los ensayos descentralizados que más los predispone a participar en futuros ensayos. El uso de un teléfono inteligente o una tableta para registrar los datos sobre su salud y subirla a Internet, y las visitas de telemedicina con los médicos obtuvieron un 83% y un 82% de respuestas positivas, respectivamente. El 81% de los encuestados valoraron positivamente el acceso a portales en línea y el envío de los tratamientos a domicilio.

Solo el 9% de los encuestados preferirían que se hicieran menos cosas en el hogar, mientras que casi dos tercios de la población general y de los participantes que habían participado previamente en ensayos preferirían que se hicieran más cosas en el domicilio.

Estos resultados reflejan el deseo de los posibles participantes de que los ensayos clínicos sean más cómodos y menos gravosos, aunque a la hora de decidir si quieren participar siguen valorando la interacción personal, cara a cara, con un médico. La interacción personal también es importante para la satisfacción del participante.

Las respuestas divergieron en función de la frecuencia con la que los participantes tuvieron que viajar a los centros de ensayos clínicos y de la distancia que tenían que recorrer.

#### Fuente Original

1. Taylor, Nick. Survey reveals decentralized clinical trial elements that drive participation in studies. Outsourcing, November 16, 2022  
<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2022/11/16/survey-reveals-decentralized-clinical-trial-elements-that-drive-participation-in-studies>

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

### Tendencias en la calidad de la evidencia que respalda las aprobaciones de medicamentos de la FDA:

#### Resultados de una revisión bibliográfica

*(Trends in the quality of evidence supporting FDA drug approvals: Results from a literature review)*

B.L. Brown, M. Mitra-Majumdar, K. Joyce, et al

*J Health Polit Policy Law* 2022; 10041093. DOI: [10.1215/03616878-10041093](https://doi.org/10.1215/03616878-10041093)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(4)

**Tags:** revisión acelerada, variables subrogadas, ensayos clínicos, flexibilización de los criterios de aprobación, agencias reguladoras, datos presentados a las agencias reguladoras

#### Resumen

**Contexto:** En EE UU, la aprobación de nuevos fármacos se debe respaldar con evidencia significativa, procedente de ensayos clínicos "adecuados y bien controlados". La FDA tiene cierta flexibilidad para aplicar esta norma.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática en PubMed de los estudios que evaluaran el diseño y los resultados de los ensayos clínicos que respaldaron las aprobaciones de medicamentos en EE UU entre 2005-2020. Se analizaron las características de los ensayos clínicos, los criterios de valoración utilizados y si recibieron la aprobación por una vía acelerada.

**Resultados:** Entre las 48 publicaciones elegibles para ser incluidas, 30 abordaban las características de los ensayos, 23 las

variables subrogadas y 30 las vías de aprobación regulatoria. La tendencia apunta a menor frecuencia de aleatorización, uso de doble ciego y uso de controles activos, con variaciones según el tipo de fármaco y la indicación. Las variables subrogadas son cada vez más frecuentes, aunque no siempre se relacionan con mejores resultados clínicos. Los fármacos aprobados mediante aprobación acelerada frecuentemente utilizaron ensayos clínicos con diseños menos rigurosos.

**Conclusiones:** Durante las últimas dos décadas ha cambiado la naturaleza de los fármacos que se evalúan, las características de los ensayos clínicos que respaldan su aprobación y ha aumentado uso de mecanismos de aprobación acelerada. Aunque es importante que haya cierta flexibilidad en los estándares regulatorios, los cambios de política pueden hacer hincapié en la recogida de datos de alta calidad antes o después de la aprobación de la FDA.

Puede descargar el artículo completo en inglés en este enlace: <https://watermark.silverchair.com/10041093.pdf>

**Neuropsicoimagen y ensayos clínicos con tratamientos para la adicción**

Silvia Marín Prádenas (psicóloga), Emilio Pol Yanguas (farmacéutico)

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

La Dra. Rita Goldstein propone, en un reciente artículo [1], el uso de medidas de neuropsicoimagen como variable principal en los ensayos clínicos de tratamientos para los trastornos por uso de sustancias. En lo que sigue resumimos sus argumentos, para posteriormente realizar algunos comentarios.

**Resumen del artículo [1].**

Las deficiencias cognitivas en personas con trastornos por uso de sustancias se han documentado de manera confiable en múltiples dominios y con distintos tipos de sustancias. Las intervenciones dirigidas a mejorar las funciones cognitivas son eficaces para normalizar la función neuronal subyacente y reducir el consumo de drogas por las personas con trastornos por consumo de sustancias.

Aun así, el uso de medidas neuropsicológicas y de neuroimagen (es decir, neuropsicoimagen) como criterios de valoración principales en los ensayos clínicos aún no se ha adoptado de forma generalizada. En la mayoría de los ensayos clínicos para adicción a sustancias, y con el apoyo de agencias oficiales de regulación de medicamentos, la principal medida de resultado es la abstinencia o la reducción del consumo de drogas durante un período de tiempo definido. Abstenerse o reducir el consumo de drogas es el objetivo principal de las personas y sus familias que buscan tratamiento.

La abstinencia y la reducción del uso de sustancias como principal medida de resultado se basa en la convicción subyacente de que constituyen el mejor predictor del consumo futuro. Pero a su vez, se ha criticado que poner el énfasis en estas medidas de resultados duros está limitando las opciones de tratamiento disponibles. Argumenta que las medidas neuropsicológicas proporcionan alternativas a los criterios de valoración que se suelen usar en los estudios del uso de sustancias (o las evaluaciones objetivas, en tiempo real y dinámicas que están surgiendo) y pueden documentar trayectorias no monótonas cruciales en el proceso de recuperación. Un ejemplo de ello es la incubación del ansia inducida por una señal, donde la reactividad a la señal de la droga aumenta antes de disminuir con la abstinencia, mostrando una asociación en forma de U invertida en función del tiempo transcurrido desde el último consumo de la sustancia.

Este marcador de vulnerabilidad de recaída se pierde por completo cuando se usa el deseo autoinformado, ni se puede detectar con medidas de consumo de sustancias, pero sí con adecuadas pruebas neuropsicológicas. El uso de medidas neuropsicológicas también permitiría examinar el valor de autoinformar sobre el consumo, ya que recordar la cantidad y la frecuencia de uso puede verse afectado por los efectos agudos y a largo plazo de la sustancia adictiva en el aprendizaje, la formación, consolidación de la memoria. y en la recuperación. Comparar medidas de resultados novedosas como las de neuropsicoimagen con medidas tradicionales de abstinencia o consumo reducido podría mejorar los valores predictivos de conducta futura de consumo.

El empleo de las medidas de neuropsicoimagen como criterios de valoración principales en los ensayos clínicos para estudiar los trastornos por uso de sustancias, tiene ventajas adicionales. Estas medidas evalúan directamente el éxito de las intervenciones cognitivas/emocionales/conductuales desplegadas. Los marcadores de neuropsicoimagen son medidas indirectas pero sensibles y, a veces, específicas del sustrato neural subyacente y, en comparación con la neuroimagen, las pruebas neuropsicológicas son factibles en muchos entornos clínicos.

Las funciones de neuropsicoimagen se pueden medir en escalas continuas, que muestran distribuciones que permiten la exploración estadística. En contraste con la naturaleza mayoritariamente retrospectiva de las métricas del uso de sustancias, las medidas cognitivas ofrecen una ventana al estado en tiempo presente. El uso adecuado de los resultados de las neuropsicoimágenes puede proporcionar medidas manejables, escalables, normalizadas y validadas empíricamente. El uso generalizado de herramientas cognitivas y conductuales automatizadas basadas en computadora disponibles en línea pueden predecir problemas relacionados con la adicción. Pero, el uso de medidas cognitivas y neuropsicológicas como criterio de valoración principal en los ensayos clínicos requiere la identificación de pruebas y dimensiones que sean más sensibles al sustrato neural seleccionado, que rastreen los resultados del tratamiento y que predigan los efectos a largo plazo. Más allá de la incertidumbre sobre su validez predictiva relativa, no está claro si las funciones cognitivas mejoran con la intervención y cuáles; también queda por explorar el efecto de los deterioros cognitivos que no se recuperan.

**Comentarios**

La mayoría de las investigaciones actuales sobre el consumo de sustancias adictivas coinciden en que los cambios cognitivos más prevalentes que estas producen se dan en la atención, la memoria y la función ejecutiva. Especialmente esta última muestra alterado el equilibrio del control inhibitorio versus impulsividad, observándose fallos de los sistemas de inhibición de respuestas y en el de control conductual, afectando gravemente a la toma de decisiones y al funcionamiento psicosocial. Este daño puede visualizarse en un gran número de circuitos cerebrales empleando pruebas de neuroimagen, las cuales han revelado que el consumo de cocaína y otros depresores como el alcohol provocan diferencias metabólicas y estructurales en determinadas regiones pre-frontales [2,3] y reducción en la sustancia blanca y la gris [4,5].

Por otro lado, en las emociones también se manifiesta irritabilidad, baja autoestima, depresión, nerviosismo etc. debido a daños en el sistema límbico como reducción del volumen de la amígdala derecha [6], disminución del núcleo accumbens [7], encontrándose en la primera altos niveles de hormona liberadora de corticotropina [8,9]. Los procesos ejecutivos, implican funciones de alto nivel responsables de la coordinación e integración de representaciones cognitivas, motivacionales y afectivas. Se ha visto que la alteración en el control inhibitorio compromete directamente a la atención sostenida, focalizada y

selectiva, dificultando gravemente a la memoria de trabajo, en otras palabras, el aprendizaje [10].

Las alteraciones en la adquisición y procesado de la información, la memoria de trabajo, la toma de decisiones y la inhibición de respuestas tienen un impacto negativo sobre los tratamientos para las drogodependencias. Estas alteraciones podrían ser apropiadas para ser consideradas como marcadores cognitivos. El perfil neuropsicológico de los afectados podría delimitar planes de actuación terapéutica más adecuados para mejorar su eficacia, definiendo en este supuesto una línea estratégica en rehabilitación cognitiva como base específica para llevar a cabo las intervenciones a nivel socio-comunitario.

Por otro lado, existen limitaciones que dificultan obtener resultados concluyentes con este enfoque, como son la inestabilidad en el tiempo de abstinencia en el momento de administración de pruebas neurocognitivas, o el consumo repetitivo de otras sustancias, que dificulta analizar los datos sobre los efectos de una droga en concreto. De ahí que, para facilitar el estudio en esta materia, uno de los criterios exigibles sería la selección de muestras homogéneas que presenten similares períodos de abstinencia y se utilicen evaluaciones neuropsicológicas de manera reiterada para conocer la evolución clínica de los déficits, especialmente las funciones ejecutivas. En este sentido, la evaluación de la eficacia de los programas de tratamiento requiere controlar la abstinencia y su efecto sobre el rendimiento neuropsicológico, además de analizar las principales variables que pueden mediar en el proceso de recuperación [11].

Debido a la neurotoxicidad que producen las drogas, alterando y perturbando el correcto funcionamiento cognitivo, es necesario seguir investigando con unos criterios clínicos estrictos, evaluando en la línea base el estado cognitivo mediante entrevista clínica, junto a evaluación neuropsicológica exhaustiva que permita establecer un diagnóstico basal, complementado con la información que puede aportar la familia, y que finalmente posibilite observación del curso clínico de la muestra en cuestión.

En este contexto, existen baterías de pruebas neuropsicológicas con gran apoyo empírico que permiten determinar que variables del sistema cognitivo se ven afectadas. Evidentemente, si estas pruebas se complementan con pruebas de neuroimagen como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) el diagnóstico será más preciso y objetivo.

Al hilo de lo anterior, estos procesos de evaluación podrían ayudar a mejorar los actuales modelos explicativos y los programas terapéuticos de los trastornos asociados al uso de sustancias. Por tanto, sería propicio replicar estudios con las mismas pruebas neuropsicológicas, comparando diferentes grupos de sujetos adictos, con la finalidad de llevar a cabo análisis estadísticos y relacionar los déficits neuropsicológicos con variables clínicas de interés.

La abstinencia es el patrón de oro para evidenciar la eficacia de los tratamientos para los trastornos por uso de sustancias, reduce al máximo los riesgos para la salud, es necesaria para la recuperación sostenida y es el principal objetivo que demandan la mayoría de las personas que solicitan tratamiento. Pero algunas personas necesitan opciones diferentes, por ejemplo,

desean lograr un uso controlado y moderado, que conlleve una reducción de los riesgos y consecuencias del uso, más que una abstinencia completa. Para algunas sustancias de abuso, cualquier reducción en el consumo supone un beneficio. Ello ha dado lugar a la incorporación de variables resultado del tipo “reducción del consumo”, “fracción de días libres de consumo excesivo”.

Los retornos temporales al consumo después de periodos breves de abstinencia pueden formar parte de muchos caminos para la recuperación, y no se puede descartar que supongan un avance para algunos pacientes, lo que justifica la introducción de “periodos de gracia”, donde se permite cierto consumo, y que se excluye del análisis de eficacia de la terapéutica. Las modalidades terapéuticas de reducción de daños previenen sobredosis por pérdida de tolerancia. Además, la evaluación de los tratamientos para los trastornos por abuso de sustancias debe considerar no solo variables objetivas del consumo, las característica y magnitud de los problemas asociados, como salud física, salud mental, problemas laborales, familiares y escolares y criminalidad, sino que también debe incluir variables subjetivas como percepción de la capacidad de control sobre el consumo, espiritualidad, motivación para el tratamiento y satisfacción con el mismo, calidad de las relaciones familiares, escolares, laborales, etc. [12].

Se dispone de un arsenal de instrumentos que miden aspectos generales y aspectos particulares de los trastornos adictivos, proporcionando puntuaciones de la gravedad de las distintas dimensiones del problema, que ayudan a evaluar la efectividad de los tratamientos, comparar los resultados e introducir nuevos tratamientos. La utilidad de estas herramientas podría verse limitada por la diversidad cultural y de ambientes en que han de utilizarse y por los diversos momentos del tratamiento en que deben aplicarse. Un buen instrumento debe contener variables de medida claramente definidas, con valor relevante para el sujeto y la sociedad en que se aplica, la evaluación debe ser directa y simple y de aplicación fácil y sencilla, a la vez que permitir su validación por fuentes de información múltiples, estar libre de sesgos y ser sensible a los cambios [13].

La introducción de medidas de neuropsicoimagen como propone y argumenta Goldstein [1] supone una mejora en la evaluación de las terapias de los trastornos por uso de sustancias, y deberían ser consideradas variables complementarias a las medidas directas de reducción del consumo, que es la conducta que pretenden predecir. Tendrán valor en la medida que sean capaces de predecir la conducta futura de las personas con problemas adictivos. Las variables subrogadas no deben emplearse como sustitución de las variables clínicas duras o directas, ya que no miden propiamente el beneficio clínico, sino que son marcadores que pretenden predecir indirectamente el beneficio de la terapia de forma rápida y fácil. Cuando se emplean variables subrogadas para hacer recomendaciones se deben tener en cuenta cuatro consideraciones importantes: ¿el empeoramiento de un marcador subrogado indica con fiabilidad un incremento del riesgo?, ¿mejorar esta variable subrogada, conduce a menor morbimortalidad?, ¿los beneficios del uso de tal variable como diana terapéutica, superan los daños?, y ¿es útil emplear los valores de las variables subrogadas en las herramientas de predicción del riesgo? [14].

La sustitución de las variables duras directas por variables subrogadas se quiere justificar porque éstas necesitan exponer a un menor número de sujetos durante el desarrollo de fármacos candidatos, y porque aceleran la llegada al mercado de nuevos fármacos. Pero la presencia de actividad no tiene por qué implicar beneficio clínico y los resultados favorables en las variables subrogadas no se traducen necesariamente en beneficios para la salud, hay múltiples ejemplos de ello (rositiglazona, clofibrato, doxazosina y muchos otros) [15]. El precio que se paga por esta rapidez es la incertidumbre. Los estudios basados en variables subrogadas son generadores de hipótesis que deberán ser verificadas en estudios posteriores y no de evidencias. El empleo de variables subrogadas como criterios de valoración en estudios clínicos genera evidencias de mala calidad, dado que para mostrar resultados estadísticamente significativos precisan menor número de participantes y menor duración. Los efectos adversos menos frecuentes y los más demorados pasan desapercibidos. Una vez que los medicamentos son puestos en el mercado, decae el interés por generar nueva evidencia, al decaer su financiación. La dificultad de detectar ciertos efectos adversos, por infrecuentes o por demorados, durante los estudios precomercialización, y la caída del interés en la investigación postcomercialización, conducen a un aumento de la toxicidad por efectos adversos desconocidos y que han de detectarse a través de los sistemas de notificación voluntaria. Esta situación se ve agravada por la inercia reguladora y terapéutica, que hace que una vez aprobado un medicamento este continúe en el mercado y se siga utilizando en clínica a pesar de haber demostrado su inutilidad o incluso su nocividad. A esto hay que sumar la tendencia al alza de los precios de los nuevos medicamentos [16].

Concluyendo: La adicción a sustancias es un problema de salud cuyo origen, evolución y consecuencias son multidimensionales, implicando aspectos biológicos, pero también psicológicos, sociales e incluso legales. La incorporación de medidas de neuropsicoimagen a la evaluación de tratamientos para los tratamientos puede aportar importantes datos generadores de hipótesis que permitan desarrollar nuevos fármacos y tratamientos. La aprobación de estos nuevos fármacos debe basarse en el cambio en variables resultado con significación clínica directa, nunca sobre la base de variables subrogadas. El lanzamiento de medicamentos al mercado sobre la base de variables subrogadas supone ahorros para la industria farmacéutica en el desarrollo de los mismos, costos que son trasladados a los pacientes en forma de incertidumbre, efectos adversos y asistencia de baja calidad.

## Referencias

- Goldstein RZ. Neuropsychometric Measures as Alternatives to Drug Use Outcomes in Clinical Trials for Addiction. *JAMA Psychiatry*, 2022; 79: 843-4. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1970
- Volkow N., Tomasi D., Wang G., Logan J., Alexoff D., Jayne M., et al. Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol Psychiatry*; 2014; 19: 1037-43. DOI: [10.1038/mp.2014.58](https://doi.org/10.1038/mp.2014.58)
- Park K., Volkow N., Pan Y., Du C. Chronic cocaine dampens dopamine signaling during cocaine intoxication and unbalances D1 over D2 receptor signaling. *J Neurosci*; 2013; 40: 15827-36. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.1935-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1935-13.2013)
- Matochik J., London E., Eldreth D., Cadet J. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*; 2003; 19: 1095-102. DOI: [10.1016/s1053-8119\(03\)00244-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00244-1)
- Van Son D., Wiers R., Catena A., Pérez-García M., Verdejo-García A. White matter disruptions in male cocaine poly-substance users: associations with severity of drug use and duration of abstinence. *Drug Alcohol Depend*; 2016; 168: 247-54. DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2016.09.023](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.09.023)
- Matochik J., London E., Eldreth D., Cadet J. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*; 2003; 19: 1095-102. DOI: [10.1016/s1053-8119\(03\)00244-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00244-1)
- Makris N., Gasic G., Seidman L., Goldstein J., Gastfriend D., Elman L., et al. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron*; 2004; 18: 729-40. DOI: [10.1016/j.neuron.2004.10.027](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.027)
- Schuch-Goi S., Goi P., Bermúdez M., Fara L., Kessler F., Pechansky F., et al. Accumbens volumes are reduced among crack-cocaine users. *Neurosci Lett*; 2017; 3: 86-9. DOI: [10.1016/j.neulet.2017.02.073](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.073)
- Bolinches, F., de Vicente, P., Castellano Gómez, M., Pérez-Gálvez, B., Haro, G., Martínez-Raga, J. y Cervera, G. Personalidades impulsivas y trastornos por uso de sustancias: algo más que un diagnóstico dual. *Trastornos Adictivos*; 2002; 4(4):216-222. <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-personalidades-impulsivas-trastornos-por-uso-13041848>
- Bolinches, F., De Vicente, P., Reig, M.J., Haro, G., Martínez-Raga J. y Cervera, G. Emociones, motivación y trastornos adictivos: un enfoque biopsicosocial. *Trastornos Adictivos*; 2003,5(4):335-45. [https://doi.org/10.1016/S1575-0973\(03\)70131-7](https://doi.org/10.1016/S1575-0973(03)70131-7).
- Verdejo-García A, Lorenzetti V, Manning V, et al. A roadmap for integrating neuroscience into addiction treatment: a consensus of the Neuroscience Interest Group of the International Society of Addiction Medicine. *Front Psychiatry*. 2019;10:877. doi:10.3389/fpsy.2019.00877.
- Chesa Vela, D. Elías Abadías, M., Fernández Vidal, E., Izquierdo Munuera, E. y Sitjas Carvacho, M. (2004). El craving, un componente esencial en la abstinencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 2004, 89: 93-112. Recuperado en 18 de noviembre de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-57352004000100007&lng=es&tling=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352004000100007&lng=es&tling=es).
- McCann DJ, Ramey T, Skolnick P. Outcome measures in medication trials for substance use disorders. *Curr Treat Options Psych*. 2015, 2:113-21. DOI: 10.1007/s40501-015-0038-5.
- Giraldo-Ferrer LF, Velásquez-Tirado JD, Restrepo-Medrano JC, Tirado-Otálvaro AF. Uso de instrumentos clínicos para la evaluación de pacientes y resultados de tratamiento en trastornos por uso de sustancias (TUS). *Rev Fac Med*. 2016, 64: 749-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n4.54697>.
- Anónimo. The limitations and potential hazards of using surrogate markers. *Therapeutics Initiative* Diciembre 2014. Accesible en <https://www.ti.ubc.ca/2015/02/03/the-limitations-and-potential-hazards-of-using-surrogate-markers/>, acceso 10/12/2022.
- Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate outcomes in clinical trials: a cautionary tale. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):611-2. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3037. PMID: 23529157.
- Roure C. Autorización expres de medicamentos un arma de doble filo. Accesible en [Avances en gestión clínica: Autorización expres de medicamentos, un arma de doble filo \(gestionclinicavarela.blogspot.com\)](https://www.gestionclinicavarela.blogspot.com), acceso 10 /12/2022.

**Cómo medir el dolor en los ensayos clínicos**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)

**Tags: indicadores, criterios de valoración subjetivos, escala para medir el dolor, confiabilidad de escala para medir el dolor, Bellamy**

El dolor es una experiencia compleja y personal. Sin embargo, durante la mayor parte del siglo pasado, los ensayos clínicos sobre el dolor se basaron en un criterio de valoración primario simple: preguntando al participante ¿cuánto le duele? y pidiéndole que marcara la respuesta "en una escala visual que va del 1 (sin dolor) al 10 (dolor máximo)". La primera de estas escalas se utilizó en 1921, después se introdujeron algunas variaciones, pero se mantuvo el mismo concepto. Un artículo publicado en *Pharmaceutical Technologies* [1] afirma que el uso de esta escala puede producir resultados volátiles, difíciles de reproducir en estudios más amplios. Además, el dolor se puede manifestar de muchas formas distintas, desde el dolor agudo de rodilla hasta el dolor crónico de espalda, lo que hace que este parámetro no sea adecuado para todos los casos, porque intenta comprimir una experiencia multidimensional en una línea recta con una puntuación máxima y otra mínima. A continuación, resumimos los argumentos principales que menciona este artículo.

Según *Pharmaceutical Technologies*, hay investigadores que están desarrollando nuevas escalas de dolor adaptadas a problemas específicos, mientras que otros tratan de mejorar la escala de 1-10, educando al paciente e intensificando el monitoreo.

En 1988, Nicholas Bellamy validó el criterio de valoración multidimensional del dolor específico de la artrosis de cadera y rodilla, utilizando una escala compuesta por subescalas de dolor, rigidez y funcionalidad. Este criterio conocido como WOMAC es el que se utiliza en los ensayos clínicos que testan tratamientos para la artrosis. Sin embargo, para los demás tipos de dolor, el criterio de valoración estándar sigue siendo la escala del 1 al 10.

Es probable que esto se deba a la falta de recursos, porque desarrollar y validar un nuevo criterio de valoración puede llevar dos años y costar dos millones de dólares.

Dale Langford, investigador del dolor de la Universidad de Rochester, está trabajando con la FDA para, en colaboración con los pacientes, generar un nuevo criterio de valoración del dolor adaptado a los diferentes tipos específicos de dolor. Esta nueva escala utilizará una combinación de números y descriptores verbales, separando las formas agudas y crónicas de dolor.

Sin embargo, no hay consenso, y hay investigadores que no están a favor del cambio porque dicen que los pacientes se sienten cómodos con la escala que se ha usado siempre; estos optan por mejorar la sensibilidad de la escala educando al paciente, o solicitando que informe su nivel de dolor más frecuentemente.

No obstante, Langford señala que es difícil agrupar los resultados de los ensayos que han medido el dolor utilizando esa escala, pues hay diferencias en cómo los investigadores la han utilizado, por ejemplo, describir el 10 como el "peor dolor" versus el "peor dolor imaginable"- puede afectar sustancialmente la forma en que los pacientes interpretan e informan su nivel de dolor en la escala. Por otra parte, muchos ensayos utilizan también distintos periodos de recuerdo -como "nivel de dolor actual" o "dolor medio en las últimas 24 horas"- y algunos emplean escalas de 20 o 100 puntos en lugar de diez.

No obstante, los expertos coinciden en que cualquier criterio de valoración primario del dolor debe complementarse con un conjunto más amplio de criterios de valoración secundarios.

**Fuente Original**

1. Newton, William. How much does it hurt-measuring pain in clinical trials *Pharmaceutical Technologies*, 22 de agosto de 2022. [https://pharma.nridigital.com/pharma\\_aug22/pain-endpoints-clinical-trials](https://pharma.nridigital.com/pharma_aug22/pain-endpoints-clinical-trials)

**¿Cómo se suman? La interacción entre el efecto placebo y el efecto del tratamiento: Una revisión sistemática***(How do they add up? The interaction between the placebo and treatment effect: A systematic review)*

Rémy Boussageon, Jeremy Howick, Raphael Baron, et al

*British Journal of Clinical Pharmacology* 2022; 88(8): 3638-3656. <https://doi.org/10.1111/bcp.15345>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)**Tags: aditividad en ensayos clínicos, efecto placebo, modelo aditivo, interpretar resultados de ensayos clínicos, problemas metodológicos de los ensayos clínicos, ECA****Resumen**

**Objetivo.** A menudo se piensa que el efecto placebo y el efecto específico del tratamiento se suman (modelo aditivo). Mantener el concepto de aditividad puede influir mucho en la validez externa del ensayo. Esta premisa de aditividad fue puesta a prueba por Kleijnen et al en 1994, pero desde entonces no se ha sintetizado la información que ha ido surgiendo. Nos propusimos revisar sistemáticamente la bibliografía para determinar si se ha mantenido el modelo de aditividad.

**Métodos.** Se realizaron búsquedas en Medline y PsychInfo para cubrir el periodo hasta el 10 de enero de 2019. Se incluyeron los estudios que utilizaron un diseño de placebo equilibrado, que probaron dos potencias diferentes de placebos. La existencia de interacción se evaluó comparando cada uno de los grupos en el diseño de placebo equilibrado haciendo análisis de varianza o covarianza.

**Resultados.** Se incluyeron 30 estudios y el riesgo global de sesgo fue alto: cuatro encontraron evidencia de aditividad y 16 encontraron evidencia de interacción (siete mostraron evidencia de aditividad positiva).

**Conclusión.** En los estudios que se incluyeron en esta revisión hubo poca evidencia de aditividad entre el placebo y las características específicas de los tratamientos. Se sugiere que las intervenciones para dolencias sensibles al placebo se prueben en

ensayos diseñados para tomar en serio las interacciones después de que un ECA exploratorio con suficiente validez interna haya demostrado eficacia.

### **Ampliamos el alcance de los ensayos personalizados – Centrar la terapia en el paciente podría mejorar la investigación y la calidad del tratamiento**

*(Let's Broaden the Scope of Personalized Trials— Patient-centric treatment approaches could improve research and care)*

Karina Davidson

Medpage Today, 17 de septiembre de 2022

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/100757>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

#### **Tags: atención clínica personalizada, ECA, estudios de caso, ensayo personalizado**

Hay que estudiar cada nuevo fármaco, dispositivo o estrategia de tratamiento médico para comprobar su seguridad y eficacia, lo que -como saben los médicos e investigadores- se hace principalmente a través de grandes ensayos clínicos rigurosos y, a menudo, aleatorizados.

Pero, estos ensayos ¿son la forma adecuada de comprender y recopilar datos sobre las respuestas individuales al tratamiento?

Otra metodología de estudio, los ensayos personalizados, podrían ofrecer tratamientos realmente adaptados y centrados en el paciente, permitiendo a la vez que los investigadores recopilen datos científicos sólidos y significativos.

Cuando como investigador o clínico, escucha "ensayo personalizado" podría pensar que es un término reservado para las enfermedades raras. Sin embargo, son igualmente útiles para estudiar enfermedades que cuentan con varias intervenciones que ofrecen diferentes beneficios a los pacientes. Los ensayos personalizados están diseñados para responder a la pregunta: ¿Cuál es el mejor tratamiento para este paciente?

Varios de mis colegas y yo abogamos por ampliar el uso de los ensayos personalizados, tanto para enfermedades raras para las que no existe tratamiento como para problemas más frecuentes para los que se dispone de múltiples tratamientos y hay pocos datos sobre su eficacia comparativa.

#### **Consulta clínica versus ensayo personalizado**

En un ensayo personalizado, los pacientes pueden probar diferentes enfoques o tratamientos, con aleatorización y recogida proactiva de datos (un paciente podría ser asignado aleatoriamente a una terapia determinada durante un cierto periodo de tiempo, se recogen datos, y se lo pasa a otra terapia y se vuelven a recoger datos). Posteriormente, los pacientes pueden comentar los datos y resultados con su médico y determinar qué es lo que funciona mejor. A diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados convencionales, no participa un gran número de voluntarios, no hay un protocolo único que deba seguir cada paciente.

Quizá se pregunte por qué los ensayos personalizados van más allá de la atención habitual, basada en la evidencia, que un médico proporciona a un paciente. Al igual que otros ensayos clínicos, los ensayos personalizados pueden ofrecer el acceso a

intervenciones establecidas o a productos en investigación, y poner un mayor énfasis en la recopilación de datos. Por ejemplo, en un ensayo que realizamos en los Institutos Feinstein se ofrecieron sesiones de yoga y masajes a domicilio a los profesionales de la salud, para determinar cuál de estas intervenciones era más eficaz para tratar el dolor de espalda crónico. Estos servicios, cuando se prestan fuera de un ensayo, no aportan estimaciones estadísticamente precisas del efecto del tratamiento y del perfil de efectos secundarios que pueda usar el paciente/clínico. Pero en este ensayo, tras completar el protocolo descrito y evaluar el dolor, el médico y el paciente hablaron y decidieron conjuntamente cual era el tratamiento que más mejoraba clínica y objetivamente su dolor de espalda diario (utilizando datos no basados en las puntuaciones subjetivas del dolor del paciente).

Otro factor que distingue a los ensayos personalizados de la atención habitual es que los ensayos personalizados deben seguir un protocolo predeterminado: tipos de intervenciones, duración, evaluación y métodos para informar los resultados.

Sin embargo, la adopción de esta nueva forma de pensamiento científico en la consulta clínica requerirá cambios sistemáticos en la forma en que los clínicos y los investigadores enfocan y diseñan los ensayos clínicos, pues se debe considerar lo qué es mejor para el paciente individual, en lugar de para todos los pacientes.

Los ensayos personalizados existen desde hace décadas, pero problemas como la accesibilidad y la posibilidad de obtener muestras grandes han impedido su adopción. Tampoco son apropiados para todos los problemas o situaciones. Pero la tendencia creciente relacionada con el uso de la ciencia abierta - el intercambio de datos y protocolos entre la comunidad científica mundial- permitirá acceder a múltiples diseños y resultados de ensayos personalizados. Además, la capacidad de monitorear a distancia a los pacientes mediante la recopilación de datos en tiempo real a través de encuestas y wearables (tecnología que transfiere datos biológicos a distancia, por ejemplo, algunos relojes) de forma más objetiva permite que los ensayos personalizados obtengan los datos clínicos que se requieren para tomar decisiones. Estos avances de la ciencia abierta ayudarán a colmar las lagunas que se presentaban en los ensayos personalizados y que frenaban su adopción.

### ¿Para quién son los ensayos personalizados?

Los ensayos personalizados son muy adecuados para estudiar síntomas, problemas crónicos y enfermedades para los que aún no existe una cura única y universal. Más allá de su uso históricamente más frecuente para enfermedades raras, los ensayos personalizados pueden ser útiles para estudiar síntomas crónicos y problemas para los que hay múltiples intervenciones que provocan respuestas mixtas en los pacientes. Estos ensayos pueden ayudar a mejorar conductas de salud, como la actividad física y la reducción de peso, o problemas crónicos, como el asma o el dolor. Pueden establecer con mayor precisión el tratamiento óptimo para un paciente.

Los ensayos personalizados, además de poder mejorar la consulta clínica, tienen muchos usos en investigación. Los ensayos personalizados ayudan a los investigadores a recopilar datos sobre cómo afecta la intervención a la persona, lo que permite comprender mejor la enfermedad y las características del paciente. Tradicionalmente, al final de un gran ensayo controlado aleatorizado convencional (considerado el patrón de oro de todos los ensayos clínicos), los investigadores pueden considerar que el nuevo fármaco, vacuna o dispositivo es "seguro y eficaz", pero no pueden predecir con precisión cómo responderá un paciente individual. Aunque los ensayos controlados aleatorizados son fundamentales para los tratamientos o intervenciones que requieren grandes poblaciones, no invalidan los importantes beneficios que los ensayos personalizados pueden aportar al individuo.

Ampliando el ejemplo del ensayo personalizado mencionado anteriormente, los profesionales de la salud que se inscribieron en el ensayo de yoga y masajes a domicilio pueden documentar sus síntomas y su gestión del dolor a lo largo del ensayo personalizado. Cuando al final se observan los resultados, se pueden observar tendencias. ¿Cuándo se sintieron mejor? ¿Cuánto duró? Los datos recopilados ayudan a determinar la siguiente fase del tratamiento. Los datos se pueden recopilar y compartir con otros médicos con la esperanza de desarrollar nuevos casos de ensayo personalizado y otras aplicaciones.

Un obstáculo a superar es el uso del término "N-de-1" para describir este enfoque personalizado. Puede que el término no resulte familiar al ciudadano de a pie. Si bien puede tener sentido para los estadísticos. Al reformular los ensayos N-de-1 como "ensayos personalizados" (en particular cuando se dirigen a los pacientes), los investigadores promoverán aún más la comprensión del paciente y la implementación de ensayos. Para comprender mejor el significado de la terminología, mis colegas y yo realizamos varios grupos focales. Los resultados y un artículo sobre las posibilidades que ofrecen los ensayos personalizados para la investigación médica se publicaron recientemente en *Harvard Data Science Review*. Descubrimos que tanto los pacientes como los médicos entienden las posibles ventajas de los ensayos personalizados, incluyendo la individualización de los tratamientos, mayor comunicación médico-paciente y la mejora de los resultados.

En una época en la que tanto los médicos como los pacientes buscan que la atención médica sea personalizada, los ensayos personalizados pueden ser la estrategia que se necesita para ofrecer una atención individualizada al tiempo que se avanza en la ciencia para obtener un bien mayor.

*Karina Davidson, PhD, es directora de los Institutos de Ciencia del Sistema de Salud (Institutes of Health System Science) en los Institutos Feinstein de Investigación Médica de Northwell Health, y ex presidenta del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos. Actualmente, la investigación de Davidson se centra en innovaciones en ensayos personalizados para gestionar enfermedades crónicas, y ha recibido la subvención Transformative R01 de los NIH para lograr la realización de ensayos clínicos personalizados (N-de-1) en el punto de atención.*

**Nota de Salud y Fármacos:** Hemos traducido este artículo porque presenta una nueva tendencia en el diseño de ensayos clínicos, eso no significa que Salud y Fármacos piense que hay que promoverlos.

### Crterios de valoración indirectos, tiempo transcurrido hasta el evento, en ensayos aleatorizados de mieloma múltiple entre 2005 y 2019: un análisis de variables indirectas

*(Time to event surrogate endpoints in multiple myeloma randomized trials from 2005-2019: A surrogacy analysis)*

Tommy Etekal, Kelly Koehn, Douglas W. Sborov et al

*Blood* 2022;140 (Supplement 1): 5047–5049.

<https://doi.org/10.1182/blood-2022-163855> de libre acceso en inglés

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** medidas subrogadas, indicadores indirectos, medidas indirectas, relación entre indicadores indirectos y criterios clínicos, criterios de valoración en ensayos clínicos

Es frecuente que en los ensayos clínicos de mieloma múltiple (MM) se utilicen criterios de valoración indirectos, como la supervivencia libre de progresión (SLP) y otros indicadores de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento (TTE). Sin embargo, la validez de estos criterios de valoración alternativos como sustitutos de la supervivencia global no se ha demostrado de forma consistente para la mayoría de las neoplasias malignas, incluyendo el mieloma múltiple, y requiere más investigación. Además, las recaídas del mieloma múltiple pueden ser clínicas

(aparición de nuevas lesiones líticas o enfermedad extramedular) o bioquímicas (un aumento de una proteína monoclonal). Dado que la progresión clínica puede ser más relevante desde el punto de vista de pronóstico que la progresión bioquímica asintomática, es importante que los ensayos clínicos incluyan la naturaleza de la progresión en sus resultados. Para todos los ensayos aleatorios que utilizaron un criterio de valoración primario o coprimario de tiempo hasta el evento, como la SLP, la supervivencia libre de eventos (SLE) y el tiempo hasta la progresión (TTP), se evaluó si la progresión se informó como una progresión bioquímica o una progresión clínica, y si un beneficio en la SLP se tradujo tras un seguimiento prolongado en un beneficio en la supervivencia global (SG). También se realizó un análisis de la relación entre la

SLP y la supervivencia general en estos ensayos para evaluar las consecuencias del uso de variables indirectas.

**Conclusión** Demostramos que la SLP está mal caracterizada en los ensayos de MM, y casi ningún ensayo identifica si los eventos de progresión son bioquímicos o clínicos. Nuestros resultados muestran que la SLP es un mal sustituto de la SG en el MM, especialmente para la enfermedad recién diagnosticada. Esta revisión destaca la necesidad de informar de forma más

exhaustiva las características de la progresión para establecer la magnitud del beneficio clínico para nuestros pacientes. Aunque reconocemos que ha habido enormes mejoras en los resultados en pacientes con MM con los ensayos que se han realizado, destacamos que las diferencias en la SLP no predicen de forma fiable las diferencias en la supervivencia global, e instamos a ser cautelosos al utilizar variables indirectas para otros resultados, como la enfermedad residual medible con la SLP.

### Concordancia entre los datos de salud que notificaron los pacientes y los datos electrónicos en el ensayo ADAPTABLE

(*Concordance between patient-reported health data and electronic health data in the ADAPTABLE trial*)

Emily C. O'Brien, Hillary Mulder, W. Schuyler Jones et al

*JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1235-1243. doi:10.1001/jamacardio.2022.3844

<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2797899> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** ensayos descentralizados, veracidad de información clínica que aporta el paciente, ADAPTABLE, capacidad de los participantes para recordar información clínica, confianza en los datos aportados por participantes

#### Puntos clave

**Pregunta.** La información de salud que notifican los pacientes a través de portales en línea en los ensayos clínicos pragmáticos ¿Es coherente con los datos de la historia clínica electrónica?

**Hallazgos.** En este subestudio de concordancia de un gran ensayo pragmático que analizaba la eficacia comparativa en 15.076 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la concordancia de los eventos cardiovasculares notificados por los participantes con los eventos derivados de las historias clínicas electrónicas fue de baja a moderada.

**Significado.** Los hallazgos sugieren que hay que trabajar más para optimizar la integración de los datos de salud informados por los pacientes en los estudios de investigación pragmática.

#### Resumen

**Importancia.** La información de salud que aportan los pacientes puede facilitar la captura de eventos clínicos durante los ensayos clínicos pragmáticos. Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre la idoneidad del uso de los datos de salud comunicados por los pacientes en la investigación en salud a gran escala.

**Objetivo.** Evaluar la concordancia de un conjunto de variables notificadas por los pacientes y las disponibles en su historia clínica electrónica en un ensayo clínico pragmático.

**Diseño, entorno y participantes.** Se utilizaron datos de ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness), un ensayo clínico pragmático, en un subestudio de concordancia que formaba parte de un ensayo de efectividad comparativa. El ensayo aleatorizó a 15.076 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica en una proporción 1:1 a recibir dosis bajas o altas de aspirina entre abril de 2016 y el 30 de junio de 2019.

**Medidas principales de resultados.** Se evaluó la concordancia de los datos en 4 dominios (características demográficas, consultas, diagnósticos y procedimientos) que aparecían en dos fuentes de datos: datos informados por el paciente y captados a través de un portal en línea, y los datos de fuentes electrónicas (datos de historias clínicas electrónicas). Se calculó la concordancia global, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y las estadísticas  $\kappa$  con IC del 95% utilizando la información proporcionada por el paciente como criterio estándar para las características demográficas y la historia clínica electrónica como criterio estándar para los resultados clínicos.

**Resultados.** Se obtuvo información completa para 15.076 pacientes, su mediana de edad fue de 67,6 años (rango, 21-99 años), y el 68,7% eran varones. Con el uso de los datos comunicados por los pacientes como criterio estándar, la concordancia ( $\kappa$ ) fue alta para la raza y etnia negra y blanca, pero sólo moderada para el hábito tabáquico actual. Los datos de la historia clínica electrónica fueron muy específicos (99,6%) pero menos sensibles (82,5%) para la etnia hispana. En comparación con los datos de la historia clínica electrónica, la información proporcionada por el paciente para las variables clínicas tuvo una sensibilidad baja para el infarto de miocardio (33,0%), el ictus (34,2%) y la hemorragia grave (36,6%). El valor predictivo positivo fue igualmente bajo para el infarto de miocardio (40,7%), el ictus (38,8%) y la hemorragia grave (21,9%). La revascularización coronaria fue el acontecimiento más concordante según la fuente de datos, con una concordancia sólo moderada ( $\kappa = 0,54$ ) y un valor predictivo positivo. Las medidas de concordancia variaron según el centro para todas las características demográficas y varios eventos clínicos.

**Conclusiones y relevancia.** En un subestudio de concordancia de un ensayo pragmático de gran tamaño, que estudiaba la efectividad comparativa, se encontró que la sensibilidad y la concordancia corregida por azar de los datos informados por los pacientes y captados a través de un portal en línea para eventos cardiovasculares fue de baja a moderada. Los hallazgos sugieren que hay que trabajar más para optimizar la integración de los datos de salud informados por los pacientes en los estudios de investigación pragmática.

**Los patrocinadores deben supervisar rigurosamente a las organizaciones de investigación por contrato para evitar las medidas coercitivas de la FDA.** (*Sponsors need to maintain robust oversight of CROs to avoid FDA enforcement action*)

Joanne S. Eglovitch

*Regulatory News*, 3 de noviembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

**Tags:** terciarizar los ensayos clínicos, CRO, organizaciones de administración por contrato, desempeño de las CRO, supervisar a las CRO, fragmentar la investigación clínica, cartas de advertencia de la FDA

Los patrocinadores deben supervisar rigurosamente a las empresas de investigación clínica por contrato (CRO) para evitar las medidas coercitivas de la FDA

La falta de supervisión de los terceros contratados es una infracción que aparece con frecuencia en las cartas de advertencia de la FDA a los patrocinadores, quienes deben supervisar adecuadamente a las entidades que llevan a cabo investigaciones clínicas en su nombre, afirmaron varios abogados especializados en derecho del Centro Legal de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Law Institute FDLI) en la reunión del 2 de noviembre de 2022.

También reconocieron que el entorno de los ensayos clínicos es cada vez más complejo, cada vez participan más actores que tradicionalmente no habían estado involucrados y que se convierten en patrocinadores del estudio, lo que dificulta saber quién es realmente el responsable del ensayo.

Los abogados también debatieron algunas de las normativas en las que se basa la delegación de responsabilidades del patrocinador a las CRO.

Jonathan Walland, abogado senior de Pfizer, reconoció que las funciones de los patrocinadores y las CRO son cada vez más difusas, ya que las entidades que solían realizar la investigación, como las instituciones académicas, asumen cada vez más el papel de patrocinadores del estudio.

También hay más grupos de defensa de los pacientes y consorcios que asumen el papel de patrocinadores. Un ejemplo de este último grupo es el *Accelerating COVID-19 Therapeutics Interventions and Vaccines* (ACTIV), una iniciativa público-privada que pretende acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos y vacunas prometedores y ponerlos a disposición del público.

**Las cartas de advertencia se centran en la laxitud de la supervisión**

Sean quienes sean, los patrocinadores deben ser conscientes de que, según la normativa de la FDA, ellos son los responsables de las acciones de terceros que ellos contratan, señaló Paula Katz, abogada de Covington & Burling, que anteriormente trabajó en la Oficina de Cumplimiento del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA.

La falta de supervisión de las CRO es un tema frecuente en las cartas de advertencia de *Biomonitoring Research Monitoring* (BIMO) a los patrocinadores.

La falta de una supervisión rigurosa puede detonar una solicitud de información por parte de la FDA, "Estimado solicitante", o la invocación por parte de la agencia de su política de integridad de las solicitudes (AIP), lo cual es poco frecuente. Otras opciones podrían consistir en incautar el producto en investigación, solicitar una orden judicial o imponer sanciones pecuniarias civiles.

Para los patrocinadores, la infracción que BIMO mencionó con más frecuencia en las cartas de advertencia del CDER y el Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) del año fiscal 2021 se centró en los investigadores. Para el CBER, 74 de las 86 infracciones se centraron en problemas relacionados con los investigadores, mientras que, para el CDER, 327 de las 465 infracciones se centraron en los investigadores clínicos.

En el caso de los patrocinadores y las organizaciones de investigación por contrato, algunos de los problemas BIMO más frecuentes fueron la falta de presentación de una solicitud de nuevo fármaco en investigación (en inglés Investigational New Drug IND), y el haber seleccionado a investigadores o monitores no cualificados.

En el caso de los investigadores, las observaciones más frecuentes fueron no seguir el plan de investigación o desviarse del protocolo, y no disponer de registros precisos del historial clínico de los pacientes.

La agenda y las presentaciones están disponibles en este enlace <https://fdlievents.org/clinical-trials-full-agenda/>