

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

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volumen 27, número 1, febrero 2024**



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

#### Editores

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

#### Asesores de Ética

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

#### Asesores en Ensayos Clínicos

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

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas,  
Colombia

#### Editores Asociados

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

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Alejandro Goyret, Uruguay

Fernando Hellmann, Brasil

Luis Eduardo Hernández

Ibarra, México

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Mariano Madurga, España

Ricardo Martínez, Argentina

Gonzalo Moyano, Argentina

Peter Maybarduk, EE UU

Gabriela Minaya, Perú

Julián Pérez Peña, Cuba

Francisco Rossi, Colombia

Luis Carlos Saíz, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Jan Helge Solbakk, Noruega

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Panamá

Claudia Vaca, Colombia

Susana Vázquez, Perú

Emma Verástegui, México

Claude Verges, Panamá

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

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

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10676973>

## Índice

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(1)*

---

### **Novedades sobre la Covid**

---

La obligación ética de investigar durante las emergencias de salud pública: Perspectivas de la pandemia de covid-19 Barosa M, Jamrozik E, Prasad V.	1
Preparación de los comités de ética en investigación asiáticos para responder a la pandemia de covid-19. Una encuesta multinacional: [versión 1; revisión por pares: en espera de revisión por pares]. Karbwan J, Torres CE, Navarro AM et al.	1

---

### **Herramientas Útiles**

---

EE UU. Construcción de una representación más detallada de los resultados de los ensayos clínicos a partir de ClinicalTrials.gov Shi X, Du J.	2
Una nueva mirada a los valores P de los ensayos clínicos aleatorizados Erik van Zwet, Andrew Gelman, Sander Greenland et al.	2

---

### **Globalización y Ensayos Clínicos**

---

El primer Foro Mundial de ensayos clínicos de la OMS propone una visión global para la infraestructura de investigación clínica sostenible Irène Lengui	3
El Reino Unido invierte £400 millones en ensayos clínicos Salud y Fármacos	4

---

### **Ensayos Clínicos y Ética**

---

Garantías imperfectas para los voluntarios que sufren alguna lesión durante los ensayos clínicos Michael Schulson	4
Hay que interrumpir el ensayo clínico con simofilam de Cassava Sciences Salud y Fármacos	7
Después de que MIA pidiera la retractación del artículo de STAR*D, los autores del estudio redoblan el fraude Robert Whitaker	8
Frecuencia de cambios múltiples en los resultados primarios preespecificados de los ensayos clínicos concluidos entre 2009 y 2017 en los centros médicos universitarios alemanes: Una meta-investigación Holst M, Haslberger M, Yerunkar S, Strech D, Hemkens LG, Carlisle BG	9

---

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

---

Los comités de ética de investigación en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: a catorce años de la implementación de la Ley 3301 Cecilia Quattrucci, Andrés Martín Pereira, Agustina L. Galletti et al.	10
Ética y adherencia después de la aprobación de ensayos clínicos. El papel de los comités de ética en investigación Shereen Annmarie Cox née Dawkins	11

---

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

---

Guías internacionales de buenas prácticas de gestión para instituciones de investigación CIOMS 2023	11
--	----

---

Informar sobre los ensayos aleatorios factoriales: Extensión de la Declaración CONSORT 2010 Kahan BC, Hall SS, Beller EM, et al.	12
Publicación de los resultados de los ensayos registrados cuyos protocolos de estudio han sido publicados, 2011-2022 Vorland CJ, Brown AW, Kilicoglu H, Ying X, Mayo-Wilson E.	12
Hacer realidad la promesa de la evidencia de la práctica clínica Robert M. Califf,	13
Comparación de dos evaluaciones de datos y evidencia del mundo real para tomar decisiones regulatorias Yuan L, Rahman M, Concato J.	14
Accesibilidad de los informes de estudios clínicos para apoyar la aprobación de medicamentos: una evaluación transversal Hopkins AM, Modi ND, Rockhold FW, Hoffmann T et al.	14
Publicación de los protocolos de los ensayos clínicos Prescrire International 2023; 32 (252): 251	15
Propuesta de plataforma multilateral para mejorar los ensayos clínicos en la Unión Europea Prescrire International, 2023; 32(254): 307	15
Disponibilidad de los resultados de los ensayos clínicos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE: una auditoría transversal DeVito NJ, Morley J, Smith JA, et al	16
Notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos aleatorizados para el mieloma múltiple Najjar M, McCarron J, Cliff ERS, et al.	17
Un estudio halla una enorme brecha entre los datos de los ensayos clínicos y los resultados de tratar el mieloma múltiple en la práctica clínica Mary Caffrey	18
Posibles cambios legislativos a la regulación brasileña de ensayos clínicos Salud y Fármacos	19
EE UU Participación y transparencia de la industria en los ensayos clínicos más citados, 2019-2022. Siena LM, Papamanolis L, Siebert MJ, Bellomo RK, Ioannidis JPA.	20
La FDA publica una base de datos que identifica a los responsables de ensayos clínicos que no informan los resultados Salud y Fármacos	20
Mejorar el registro y la notificación oportuna, precisa y completa del resumen de resultados en ClinicalTrials.gov. Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos 2024 CTTI Report	21
EE UU. Guías de la FDA relacionadas con los datos y la evidencia de la práctica clínica Salud y Fármacos	22
La FDA actualiza los requisitos del consentimiento informado en los ensayos con riesgo mínimo Salud y Fármacos	22
Evaluación beneficio-riesgo de nuevos medicamentos y productos biológicos. Guía para la industria FDA, octubre 2023	23
Europa. Experiencias y retos con el nuevo Reglamento Europeo sobre la Regulación de Ensayos Clínicos. Patrick-Brown TDJH, Bourner J, Kali S. et al.	24
Revisión de las normas de transparencia para el Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS) de la UE EMA, 6 de octubre de 2023	24
Perú. Decreto Supremo que modifica e incorpora diversos artículos en el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017-SA. Decreto Supremo no 028-2023-SA Gobierno de Perú	25
Reino Unido. Nuevas guías de ensayos clínicos para mejorar la transparencia y avanzar en el desarrollo de nuevas terapias Institute of Cancer Research, 20 de octubre de 2023	26

---

---

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

---

Hacia la objetividad en la valoración ética: legibilidad como parte de la comprensión de los formatos de consentimiento informado. Verástegui E, Páez R, Arrieta O.	28
¿Qué pasaría si los participantes en un ensayo clínico supieran que sus aportaciones no sirven de nada? Un llamado a que se apliquen los requisitos de notificación de ensayos clínicos Elise Gamertsfelder, Leeza Osipenko	28
Desafíos y posibles soluciones para lograr el verdadero consentimiento de los participantes en investigación en el norte de Tailandia: un estudio cualitativo. Greer RC, Kanthawang N, Roest J. et al.	30
Cómo el NICE (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia de los Servicios de Salud o <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ) maneja los posibles conflictos de intereses de los pacientes expertos NICE, 8 de agosto de 2023	30
Malentendidos terapéuticos en la investigación moderna. Heynemann S, Lipworth W, McLachlan SA, Philip J, John T, Kerridge I	31

---

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

---

Evaluación de la carga y el beneficio para el paciente: Una década de ensayos clínicos con cabozantinib. Hughes GK, Sajjadi NB, Gardner B, Ramoin JK, Tuia J, Haslam A, Prasad V, Vassar M.	32
Supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad y otros criterios de valoración compuestos en oncología: hay que mejorar los reportes Walia A, Tuia J, & Prasad V.	32
Portugal. Gestión de riesgos en ensayos clínicos: evaluación de las prácticas vigentes en los centros portugueses de ensayos clínicos Vale M, Leite F, Madeira C.	33
Actualización de Acelyrin, Inc. sobre su programa de desarrollo clínico de Izokibep Acelyrin, Inc 27 de noviembre de 2023	33
ACTUALIZACIÓN: Nektar demanda a Lilly por estropear el análisis de los ensayos clínicos sobre el eczema y la psoriasis Nick Paul Taylor	34
CRO se defiende de las acusaciones de Pfizer Salud y Fármacos	35

---

## Novedades sobre la Covid

### La obligación ética de investigar durante las emergencias de salud pública: Perspectivas de la pandemia de covid-19

(*The Ethical Obligation for Research During Public Health Emergencies: Insights from the COVID-19 Pandemic.*)

Barosa M, Jamrozik E, Prasad V.

*Med Health Care and Philos* (2023). <https://doi.org/10.1007/s11019-023-10184-6>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11019-023-10184-6> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** equiponderación, pademia, investigación clínica durante pandemias, investigación clínica en emergencias sanitarias, evidencia clínica, medicina basada en la evidencia

En tiempos de crisis, los líderes de la salud pública podrían afirmar que los ensayos para probar intervenciones de salud pública no son éticos. Una de las razones para hacer esta afirmación podría ser que la equiponderación (*equipoise*), es decir, la situación de incertidumbre y/o desacuerdo entre los expertos acerca de la evidencia relativa de la eficacia de una intervención versus otra se ha visto perturbada por un cambio en las opiniones de los expertos.

Algunos podrían afirmar que el equilibrio se ve perturbado cuando la mayoría de los expertos cree que las intervenciones de salud pública en situaciones de emergencia son probablemente más beneficiosas que perjudiciales. Sin embargo, tales creencias no siempre están justificadas: cuando no se han realizado investigaciones de gran calidad, a menudo hay una incertidumbre residual considerable sobre si las intervenciones ofrecen beneficios netos. En este ensayo sostenemos que la investigación de gran calidad, a saber, mediante ensayos aleatorios bien diseñados, es éticamente obligatoria antes, durante y después de la aplicación de políticas durante emergencias de salud pública (ESP).

Sostenemos que esta norma se aplica tanto a las intervenciones farmacéuticas como a las no farmacéuticas, y elaboramos un relato de equiponderación (*equipoise*) que capta las características clave de los debates en la reciente pandemia. Construimos nuestro argumento analizando las estrategias de investigación con fármacos, vacunas e intervenciones no farmacéuticas que se utilizaron durante la pandemia covid-19; y aportando respuestas a las posibles objeciones.

Por último, proponemos una reforma a la política de salud pública: siempre que se aplique una política durante una emergencia de salud pública que no esté basada en evidencia de gran calidad, que demuestre que los beneficios esperados superan a los daños, se debe utilizar una estrategia planificada para generar evidencia de gran calidad, con análisis de los datos emergentes en puntos temporales preestablecidos. Estos puntos temporales preestablecidos garantizan que los responsables políticos se paren a revisar la evidencia emergente y consideren el cese de políticas ineficaces o incluso perjudiciales, mejorando así la transparencia y la rendición de cuentas, además de permitir que los recursos se inviertan en las intervenciones más eficaces o beneficiosas.

### Preparación de los comités de ética en investigación asiáticos para responder a la pandemia de covid-19.

**Una encuesta multinacional: [versión 1; revisión por pares: en espera de revisión por pares].**

(*The readiness of the Asian research ethics committees in responding to the COVID-19 pandemic: A multi-country survey [version 1; peer review: awaiting peer review]*).

Karbwang J, Torres CE, Navarro AM et al.

*F1000Research* 2024, 13:19 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.143138.1>)

<https://f1000research.com/articles/13-19> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** la revisión ética en tiempos de pandemia, capacidad de los CEI para responder a pandemias, SIDCER, desempeño de los CEI

#### Resumen

**Antecedentes.** La covid-19 es una enfermedad infecciosa muy desafiante. Revisar la investigación sobre esta nueva enfermedad pandémica bajo un cronograma ajustado y presión pública es un reto para los comités de ética en investigación (CEI). El objetivo de este estudio fue evaluar las respuestas de los CEI y sus revisiones durante el brote en siete países asiáticos donde hay redes de la Iniciativa Estratégica para el Desarrollo de Capacidades en Revisión Ética (SIDCER).

**Métodos.** La encuesta en línea se realizó en siete países asiáticos, entre abril y agosto de 2021. Se desarrollaron dos conjuntos de cuestionarios en línea, uno para los presidentes/secretarios y otro para los miembros del CEI.

Los perfiles de los CEI obtenidos a partir de los miembros de CEI son de carácter descriptivo. Se compararon los datos de los presidentes/secretarios de los CEI con evaluación externa de calidad (CEI reconocidos por SIDCER, SR-REC) con las de aquellos CEI que no contaban con evaluación externa de calidad (CEI no reconocidos por SIDCER, NSR-REC), y se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado.

**Resultados.** Un total de 688 miembros del CEI y 197 presidentes/secretarios del CEI participaron en la encuesta. La mayoría de los CEI tienen procedimientos operativos estándar (en inglés *Standard Operating Procedures SOP*) y experiencia en la revisión de todo tipo de protocolos, pero el 18,1% no tenía experiencia en la revisión de protocolos covid-19. La mayoría de los miembros del CEI necesitan capacitación específica sobre la revisión de los protocolos covid-19 (93%). En respuesta al brote, los CEI utilizaron estrategias de revisión en línea, aumentaron la

frecuencia de las reuniones y usaron CEI únicos/centrales. Todos los CEI con evaluación externa positiva contaban con los miembros que recomiendan las guías éticas de la Organización Mundial de la Salud, mientras que algunos de los que no contaban con ese sello de calidad carecían de miembros no afiliados y/o legos. Los CEI con certificado de calidad revisaron más protocolos relacionados con el desarrollo de productos covid e indicaron mayores desafíos en la revisión del balance riesgo/beneficio y de la vulnerabilidad (0,010), el formulario de consentimiento informado (0,002) y la privacidad y

confidencialidad ( $P = 0,020$ ) que los CEI que no cuentan con ese certificado.

**Conclusiones.** Los CEI encuestados tenían un conocimiento general del funcionamiento de los CEI y desempeñaron un papel importante en la revisión de los protocolos para el desarrollo de productos relacionados con la covid-19. Tener redes activas de CEI en todas las regiones, para compartir información actualizada y recursos podría ser una de las estrategias para promover la preparación para futuras emergencias de salud pública.

## Herramientas Útiles

EE UU. **Construcción de una representación más detallada de los resultados de los ensayos clínicos a partir de ClinicalTrials.gov** (*Constructing a finer-grained representation of clinical trial results from ClinicalTrials.gov*)

Shi X, Du J.

*Sci Data* 2024;11(41) <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02869-7>

<https://www.nature.com/articles/s41597-023-02869-7#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** sesgo de publicación, PICO, informar los resultados de los ensayos clínicos

### Resumen

Los ensayos clínicos, controlados y aleatorios, son esenciales para evaluar las intervenciones clínicas; sin embargo, la publicación selectiva de los resultados y el sesgo de publicación, socavan la integridad del sistema para generar evidencia clínica. ClinicalTrials.gov es un repositorio valioso y complementario, pero sigue siendo difícil sintetizar la información que contiene.

Este estudio presenta un conjunto de datos seleccionados que incluye más parámetros que el marco PICO tradicional. Vincula la eficacia del tratamiento con los resultados de seguridad a nivel de grupo del brazo experimental de cada ensayo, y los conecta a través de todos los ensayos mediante un gráfico de conocimiento.

Esta novedosa representación aborda la brecha entre la información general que se puede obtener a través de una

herramienta de búsqueda y los resultados específicamente detallados pero infrautilizados, y promueve el entendimiento de la doble faceta de los efectos de la intervención.

Siguiendo el principio de "calcular una vez, utilizar muchas veces", este conjunto estructurado de datos mejorará la reutilización e interpretación de la información sobre los resultados que aparece en ClinicalTrials.gov. Su objetivo es facilitar la síntesis de evidencia y que la evaluación de las tecnologías para la salud sea más sistemática, incorporando resultados tanto positivos como negativos, distinguiendo biomarcadores, resultados notificados por los pacientes y criterios clínicos de valoración, al tiempo que se equilibran los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, de una determinada intervención médica.

Para leer en inglés sobre el sistema PIC puede ir a este enlace [https://libguides.mssm.edu/ebm/ebp\\_pico](https://libguides.mssm.edu/ebm/ebp_pico)

**Una nueva mirada a los valores P de los ensayos clínicos aleatorizados** (*A New Look at P Values for Randomized Clinical Trials*)

Erik van Zwet, Andrew Gelman, Sander Greenland et al.

*NEJM Evid* 2024;3(1) DOI: 10.1056/EVIDoa2300003

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

### Resumen

**Antecedentes.** Hemos analizado los resultados primarios de eficacia de 23.551 ensayos clínicos aleatorios que figuran en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas.

**Métodos.** Estimamos que el poder estadístico del tamaño del efecto de la gran mayoría de los ensayos es muy inferior al 80 o 90% que se declara como tamaño del efecto. Consecuentemente, las estimaciones "estadísticamente significativas" tienden a sobrestimar los efectos reales del tratamiento, los resultados "no significativos" a menudo corresponden a efectos importantes, y los esfuerzos por replicar los resultados a menudo no consiguen "significancia" e incluso podría parecer que contradicen los resultados iniciales. Para abordar estas cuestiones,

reinterpretamos el valor de P en base una población de referencia de estudios que están, o podrían haber estado, en la base de datos Cochrane.

**Resultados.** Esto resulta en una guía empírica para la interpretación del valor de P observado en un ensayo clínico "típico" en términos del grado de sobrestimación del efecto informado, la probabilidad de que el signo del efecto sea incorrecto y el poder predictivo del ensayo.

**Conclusiones.** Esta interpretación proporciona información adicional sobre el efecto que se está estudiando y puede proteger a los investigadores médicos contra interpretaciones ingenuas del valor P y tamaños del efecto demasiado optimistas. Debido a que

muchos campos de investigación adolecen de baja potencia, nuestros resultados también son relevantes fuera del ámbito

médico. (Financiado por la Oficina de Investigación Naval de EE UU)

## Globalización y Ensayos Clínicos

### El primer Foro Mundial de ensayos clínicos de la OMS propone una visión global para la infraestructura de investigación clínica sostenible

(First WHO Global Clinical Trials Forum puts forward a global vision for sustainable clinical research infrastructure)

Irène Lengui

WHO, 29 de noviembre de 2023

<https://www.who.int/news/item/29-11-2023-first-who-global-clinical-trials-forum-puts-forward-a-global-vision-for-sustainable-clinical-research-infrastructure>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: ensayos clínicos globales, desarrollar la infraestructura para los ensayos clínicos, ensayos clínicos en servicios de salud, fortalecer la capacidad para hacer ensayos clínicos, políticas de investigación clínica**

Alrededor de 130 expertos de 43 países con una fuerte representación del hemisferio sur participaron en persona en el primer Foro Mundial de Ensayos Clínicos de la OMS, celebrado los días 20 y 21 de noviembre, y muchos más lo hicieron virtualmente.

Los objetivos del foro eran:

- Desarrollar una visión conjunta para fortalecer las capacidades de investigación clínica y alinearla con la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud (WHA75.8) (Fortalecimiento de los ensayos clínicos para aportar evidencia de gran calidad sobre las intervenciones sanitarias y mejorar la calidad y la coordinación de la investigación);
- Debatar cómo podemos ayudar a crear, mejorar y mantener la capacidad funcional para hacer ensayos clínicos, y lograr que se utilice de forma continua y sea útil para abordar cuestiones cotidianas de importancia clínica y de salud pública local;
- Ir actualizando la capacidad para hacer investigación clínica por regiones y a nivel mundial, incluyendo las principales redes de investigación clínica.

Durante la cumbre se intercambiaron experiencias y lecciones aprendidas entre diversas disciplinas y áreas clínicas /condiciones de salud. Asistieron investigadores y científicos clínicos de diversas especialidades, como cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos y neurológicos.

Además, participaron expertos en salud mental, tuberculosis, VIH, malaria, salud materno-infantil, envejecimiento, enfermedades transmitidas por vectores, incluyendo el dengue, resistencia a los antimicrobianos (RAM), enfermedades infecciosas emergentes y enfermedades tropicales desatendidas.

También participaron reguladores, especialistas en ética, financiadores de investigación, grupos de pacientes y expertos en participación comunitaria. Hubo representación de grupos que representan a la industria, la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Productos Farmacéuticos (IFPMA), la Red de Fabricantes de Vacunas de Países en

Desarrollo (DCVMN), la Asociación Internacional de Medicamentos Genéricos y Biosimilares (IGBA), organizaciones de investigación por contrato (CRO) y varias asociaciones que se dedican al desarrollo de productos. Durante el encuentro, se prestó especial atención a los ensayos clínicos en atención primaria y en unidades de cuidados intensivos, así como a los ensayos hospitalarios y con vacunas.

La sesión inaugural de la reunión incluyó presentaciones sobre la situación del ecosistema de ensayos nacionales y regionales en cada una de las seis regiones de la OMS. También se debatieron los obstáculos y las áreas de interés de los respectivos países que se habían identificado con las partes interesadas, para ver la forma de abordarlos.

Durante las discusiones de dos días, los participantes sugirieron varias actividades que son prioritarias para fortalecer el ecosistema de ensayos clínicos, incluyendo:

- Apoyo nacional a la infraestructura de ensayos clínicos, incluyendo una financiación nacional constante y en la medida de lo posible en cada país;
- Mejorar la coordinación y agilizar los procesos de revisión y aprobación regulatoria y ética;
- Mejorar el compromiso con los pacientes, el público y las comunidades a lo largo de todo el proceso del ensayo clínico;
- Abordar los obstáculos a los ensayos clínicos en poblaciones infrarrepresentadas, como niños y mujeres embarazadas;
- Facilitar los ensayos clínicos con tecnologías digitales y de la información;
- Acelerar el acceso a paquetes de formación sobre ensayos clínicos que sean apropiados, incluyendo los diseños innovadores.
- Implicar a los profesionales clínicos para que integren los ensayos clínicos en los sistemas y prácticas de salud.

Se prevé que estas acciones cambien el panorama de los ensayos clínicos, se hagan menos ensayos, pero estén bien diseñados y generen evidencia convincente para mejorar las políticas y prácticas que aportan mejores resultados a los pacientes y a la

salud de la población. Estas acciones también contribuirán a contar con capacidad sostenida y las partes interesadas que participan en los ensayos clínicos tendrán acceso a un proceso de aprendizaje racionalizado.

**Nota de Salud y Fármacos.** Un artículo publicado en el Lancet recoge los resultados del encuentro. Moorthy V, Abubakar I, Qadri F, Ogutu B, Zhang W, Reeder J, Farrar J. The future of the global clinical trial ecosystem: a vision from the first WHO Global Clinical Trials Forum. Lancet. 2024 Jan 13;403(10422):124-126. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02798-8. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38128557. [\(de libre acceso en inglés\)](#). Sigue el resumen del artículo.

## El Reino Unido invierte £400 millones en ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

**Tags: incrementar ensayos clínicos en el Reino Unido, precios de los medicamentos en el Reino Unido, NHS, industria farmacéutica y el Reino Unido**

El gobierno británico ha firmado un acuerdo con la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI) para acelerar la realización de los ensayos clínicos. El nuevo plan se pondrá en marcha en 2024 y supondrá una inversión de £400 millones. Por otra parte, el Ministerio Británico de Sanidad y Asistencia Social ha establecido un nuevo plan voluntario para fijar los precios de los medicamentos de marca, su acceso y crecimiento (*voluntary scheme for branded medicines pricing, access and growth VPAG*), con el que se pretende ahorrar £14.000 millones (US\$17.500 millones) al Servicio Nacional de Salud (NHS) en cinco años, según una nota publicada en *Pharmaceutical Technology* [1].

Según el gobierno británico este acuerdo garantiza un ahorro para el NHS que duplicará el que se obtienen con el acuerdo vigente de fijar los precios de los medicamentos, y aumentará la velocidad a la que se podrán adoptar nuevos procedimientos. Se espera que con el nuevo acuerdo se duplique el nivel de crecimiento anual en las ventas de los medicamentos de marca, pasando del 2% que se permitía anualmente en 2014 al 4% que se permitirá en 2027.

También introduce un mecanismo para asegurar la asequibilidad de los medicamentos más antiguos. Los medicamentos cuyo precio no se vaya reduciendo a lo largo del tiempo tendrán que

El primer Foro Mundial de Ensayos Clínicos de la OMS, celebrado en la OMS, Ginebra (Suiza), del 20 al 21 de noviembre de 2023, reunió a una comunidad diversa con el objetivo de promover el desarrollo de una infraestructura mundial de ensayos clínicos sostenible. Para asegurar las mejoras necesarias para “fortalecer los ensayos clínicos”, según lo dispuesto por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2022, el Foro adoptó una visión unificada “siempre activo, siempre ocupado”, mediante la cual se sostendrá la capacidad nacional y mundial de ensayos clínicos durante y entre las crisis, para garantizar que la investigación y los ensayos clínicos se integran y se mantienen en todos los sistemas de salud, y los ensayos puedan ayudar a mejorar los resultados de salud para todos, en todo momento.

pagar una tasa adicional de hasta el 25%, además de la tasa básica del 10% que ya está vigente para los medicamentos más antiguos.

En palabras del Ministro de Hacienda, Jeremy Hunt: "Este acuerdo, que incluye nuevas e importantes inversiones de la industria en la investigación, los ensayos clínicos y la fabricación, reforzará la posición de Gran Bretaña como el mayor centro de ciencias de la vida de Europa y apoyará a un sector que es fundamental para la salud, la riqueza y la resistencia de nuestro país".

Un informe 2023 publicado por GlobalData sobre el impacto post-Brexit del Reino Unido en el sector de las ciencias de la vida encontró que el 83% de los encuestados de la UE y el 71% del Reino Unido declararon que el Reino Unido ya no era un lugar atractivo para la investigación sanitaria.

A principios de este mes, un informe de la ABPI constató un ligero aumento en la tasa de ensayos clínicos iniciados en el Reino Unido, con un incremento del 4,3% respecto a años anteriores.

### Fuente Original

1. Silverwood J. UK launches medicines scheme with £400m earmarked for clinical trials. *Pharmaceutical Technology*, 21 de noviembre de 2023 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/uk-launches-medicines-scheme-with-400m-earmarked-for-clinical-trials/?cf-view>

## Ensayos Clínicos y Ética

### Garantías imperfectas para los voluntarios que sufren alguna lesión durante los ensayos clínicos

*(For volunteers harmed in clinical trials, an imperfect safety net)*

Michael Schulson

Undark, 20 de noviembre de 2023

<https://undark.org/2023/11/20/clinical-trial-injury/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: indemnización por daños en los ensayos clínicos, protección de los participantes en los ensayos clínicos, pólizas de seguros en los ensayos clínicos, ensayos clínicos en la Universidad de Washington**

En EE UU, nadie contabiliza el número de sujetos de investigación que se lesionan, ni hay sistemas federales para ayudarles.

Cada año, cientos de miles de estadounidenses participan voluntariamente en ensayos clínicos. Ingieren dosis de fármacos experimentales y se someten a intervenciones quirúrgicas novedosas. Algunos permiten que los médicos les implanten dispositivos no probados.

La mayoría de los ensayos acaban siendo perfectamente seguros, y a menudo permiten que los pacientes accedan a atención médica innovadora. Pero en el raro caso de que algo salga mal durante el estudio, la organización responsable de la investigación podría no tener ninguna obligación legal de pagar las facturas médicas del voluntario, cubrir los salarios perdidos u ofrecer cualquier otro tipo de ayuda.

Se trata de una peculiaridad de la legislación estadounidense que lleva mucho tiempo preocupando a los expertos en bioética: a diferencia de lo que ocurre en muchos otros países donde se hace mucha investigación clínica, la normativa estadounidense no garantiza ayudas para las personas que resultan perjudicadas durante los ensayos clínicos. Si un dispositivo experimental falla o un nuevo fármaco manda a un sujeto de investigación al hospital, o sucede algo peor, la persona o su familia pueden tener que hacerse cargo de toda la atención médica y otros gastos.

"Alguien se ofrece voluntario como conejillo de indias para que sus conciudadanos se puedan beneficiar. Y luego, cuando se lesionan, decimos: 'Bueno, es tu problema, no el nuestro'", afirma Daniel Wikler, filósofo y profesor de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. "¿Qué demonios es esto?"

Los expertos no están seguros del alcance del problema, ni de si es un problema. Nadie recoge datos sobre cuántas personas resultan lesionados durante los ensayos clínicos realizados por investigadores estadounidenses. Cuando alguien sufre lesiones, a veces están adecuadamente cubiertas por sus propios seguros, por acuerdos ad hoc o por políticas que algunos patrocinadores de la investigación han establecido voluntariamente. Otros pueden obtener apoyo llevando a los investigadores a juicio.

Pero los juristas y especialistas en ética que han estudiado la cuestión afirman que el mosaico de soluciones existentes no es suficiente, y permite que algunas -quizá muchas- personas se vean marginadas tras sufrir daños en el transcurso habitual de la investigación biomédica.

Durante décadas, los expertos en ética han expresado su preocupación por el sistema actual. También lo han hecho varios grupos de expertos federales, incluyendo una comisión presidencial de 2011 que solicitó al Departamento de Salud y Servicios Humanos que "actuara con celeridad para estudiar la cuestión". Poco se sabe poco sobre esos esfuerzos. "Nunca me he conocido a alguien que intente defenderlo", dijo el bioeticista Carl Elliott, de la Universidad de Minnesota. "Esto no parece que vaya a cambiar jamás".

En general, los ensayos son seguros, pero las cosas pueden salir mal. A veces se trata de negligencia o comportamiento poco ético. A veces, se trata simplemente de mala suerte; incluso durante ensayos mejor gestionados pueden surgir eventos inesperados.

A partir de la década de 1970, los responsables políticos estadounidenses empezaron a promulgar normas para proteger a los sujetos humanos que participan en investigación, en parte como respuesta a las inquietantes revelaciones del ahora tristemente famoso experimento Tuskegee. Durante décadas, los investigadores permitieron, a sabiendas, que no se tratara la sífilis de 399 hombres negros, lo que provocó numerosas complicaciones, incluyendo la muerte.

En 1973, un grupo de expertos, formado en su mayoría por académicos, defensores de los derechos de la ciudadanía y profesionales médicos de raza negra, revisó el incidente de Tuskegee en nombre del gobierno federal. En su informe final, el grupo recomendó crear un sistema para atender a las personas que resultaran lesionadas durante los ensayos, incluso cuando nadie tuviera la culpa.

"Por muy cuidadosos que sean los investigadores, los inevitables problemas para unos pocos son el precio que la sociedad debe pagar por el privilegio de hacer una investigación que, en última instancia, beneficia a muchos", escribió el grupo. Concluyeron que todas las instituciones que reciban fondos federales para hacer investigación deberían estar obligadas a contar con un plan "que garantice la indemnización para los sujetos perjudicados como consecuencia de su participación en la investigación".

Parece que no ocurrió nada. En 1977, un grupo de trabajo establecido por el gobierno hizo una recomendación similar. Una comisión presidencial de 1982 pidió a los funcionarios federales que estudiaran un posible modelo de compensación.

Wikler, el filósofo de Harvard trabajó como personal de apoyo de ese panel de 1982. Ya entonces, recuerda, la falta de apoyo a los sujetos de investigación que se habían lesionado parecía un problema crónico. "A veces, las personas que se lesionaban o sufrían daños durante un experimento se sorprendían al descubrir que nadie se hacía cargo de ellos", dijo.

Según Wikler, existe un sólido argumento ético para proporcionar estos cuidados: las personas que se inscriben en un ensayo aceptan asumir un riesgo modesto que beneficia a toda la sociedad. A cambio, cuanto el estudio sale mal se les debe dar cierto grado de atención y apoyo.

Las recomendaciones que Wikler y sus colegas hicieron a principios de la década de 1980 no sirvieron de nada. "Resulta que había un gran grupo de presión que se oponía a compensar a los sujetos lesionados", recuerda, "cosa que no vi venir en absoluto". En aquel momento, dijo, las organizaciones científicas profesionales temían que un sistema de este tipo elevara los costes y paralizara la investigación.

En las décadas transcurridas desde entonces, al menos otros cuatro grupos de expertos de alto nivel han aconsejado la adopción de medidas, incluyendo, más recientemente, una comisión de 2011 establecida por el entonces presidente Barack Obama para revisar la política de investigación de EE UU. (En la actualidad, la normativa obliga a los investigadores a informar a

los participantes sobre la existencia o no de indemnización por lesiones, pero no a proporcionarla<sup>1</sup>).

Esta laguna ha convertido a EE UU en un caso atípico a escala mundial; hoy en día, países ricos como Francia garantizan indemnizaciones y ayudas a las personas que sufren lesiones en los ensayos. También lo hacen naciones menos ricas donde las empresas farmacéuticas globales realizan los ensayos clínicos, como Brasil y la India.

Nadie está convencido de que las medidas que pudiera adoptar el gobierno solucionaran un enorme problema.

Hace más de una década, cuando la comisión Obama investigó la compensación, dos grandes organizaciones de la industria farmacéutica, la *Biotechnology Innovation Organization* o BIO y la *Pharmaceutical Research & Manufacturers of America*, o PhRMA, sugirieron que no era necesario hacer un cambio de política, porque regularmente las empresas aceptan ofrecer esa compensación, aunque no sea legalmente obligatorio. (Ninguna de las dos organizaciones indicó tener una posición firme sobre la cuestión; Andrew Powaleny, en un correo electrónico a Undark, el director principal de asuntos públicos de PhRMA dijo que el grupo respalda "un marco regulador que apoye el acceso de los pacientes a los ensayos clínicos y su participación en ellos").

Es difícil saber con qué frecuencia las empresas atienden estas reclamaciones, aunque algunas fuentes implicadas en estos casos afirman que los patrocinadores de los ensayos sí cubren las indemnizaciones. "En la práctica, en los estudios financiados por la industria, el patrocinador del estudio acepta casi siempre pagar por algunas lesiones", afirma David Peloquin, socio del bufete de abogados Ropes & Gray, con sede en Boston.

Peloquin se especializa en derecho de ensayos clínicos, y también representa a las empresas farmacéuticas que realizan investigaciones. Según Peloquin, lo normal es que esas empresas determinen quién tiene derecho a recibir una indemnización, pero tienden a pecar por exceso, en parte para mantener buenas relaciones con las instituciones con las que trabajan. Sin embargo, el alcance de esa cobertura es limitado. "Por lo general, el patrocinador dice específicamente: 'Pagamos el tratamiento, el coste del tratamiento de su lesión, y nada más, como los salarios perdidos o los pagos a los que cuidan de sus hijos mientras recibe el tratamiento'", explica Peloquin.

Sin embargo, no todos los ensayos clínicos están en manos de empresas privadas, las universidades y los hospitales realizan muchos ensayos clínicos. En estos casos, según algunos expertos, las políticas parecen ser irregulares. En 2012, un grupo de investigadores encuestó a 200 grandes centros de investigación de EE UU y descubrió que casi el 60% no garantizaba indemnizaciones a los sujetos de investigación lesionados. Incluso aquellos que prometían algún tipo de compensación rara vez ofrecían apoyo más allá de lo que los autores de la encuesta denominaron "atención médica inmediata".

David Resnik, autor principal del estudio y bioeticista del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Medioambiental, dijo que no conoce datos más recientes, pero en el correo electrónico enviado a Undark a través de un portavoz escribió "no hay razones para creer que algo haya cambiado sustancialmente".

Algunas instituciones federales sí tienen políticas vigentes. El Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud (*The National Institutes of Health Clinical Center*), por ejemplo, ofrece ayuda médica limitada a los sujetos que sufren alguna lesión durante los ensayos.

Cuando los sujetos no pueden obtener compensación, pueden demandar, y algunos abogados han tenido mucho éxito representando a estos clientes. En 1999, el abogado Alan Milstein, de Nueva Jersey, se hizo cargo del caso de Jesse Gelsinger, un joven de 18 años que murió mientras participaba en un ensayo de una terapia génica en la Universidad de Pensilvania. La universidad llegó a un acuerdo con la familia por una suma considerable. La demanda incluía acusaciones de faltas éticas y de supervisión.

"Muchos abogados que trabajan en casos de negligencia médica y no están familiarizados con la naturaleza de los ensayos clínicos, cuando ven un documento de consentimiento informado creen que el litigio es difícil, si no imposible", declaró recientemente Milstein a Undark. Eso no es necesariamente cierto, dijo: "Si acepto un caso, por lo general, tengo éxito".

Pero esos casos, dicen algunos expertos jurídicos, a veces pueden ser difíciles de ganar. "Ya es bastante difícil demostrar la causalidad en los casos de negligencia médica", dijo Wendy Mariner, profesora de derecho sanitario de la Universidad de Boston. "Es casi imposible hacerlo cuando ocurre algo durante un ensayo clínico".

El proceso de estos casos (llamados *torts* en el derecho anglosajón) también puede ser lento y costoso. "Es una respuesta para ricos", dijo Arthur Caplan, especialista en ética de la Universidad de Nueva York.

Nadie recoge información sobre el número de sujetos de investigación lesionados en EE UU, por lo que es difícil saber cuántas personas pueden optar a una indemnización y cuántas pueden no recibirla. Un indicio procede de la Universidad de Washington, donde desde 1979 existe un programa para ofrecer indemnizaciones a los sujetos de investigación que sufren lesiones. (Aunque otras facultades tienen formas de ofrecer indemnizaciones, los bioeticistas que estudian los ensayos clínicos citan ampliamente el programa de la UW como modelo).

Los centros médicos de la universidad proporcionan hasta US\$250.000 en atención médica a las personas que resultan lesionadas en sus estudios, así como US\$10.000 para cubrir otros

<sup>1</sup> Salud y Fármacos opina que el CEI debería cuestionar estos casos en que los participantes en ensayos clínicos no tienen indemnización cuando las cosas salen mal, y si a pesar de eso se aprueba el ensayo, deberían verificar que los participantes

entienden los riesgos de inscribirse como voluntarios. Del mismo modo, cuando el participante tiene derecho a recibir una indemnización, los CEI deben asegurarse de que el participante sabe como gestionarla en caso de que sea necesario hacerlo.

gastos<sup>2</sup>. Los investigadores y administradores de la universidad son los responsables de determinar si una lesión concreta es subvencionable.

El programa no se utiliza mucho. El extenso aparato de investigación de la universidad patrocina miles de estudios, pero en los últimos cinco años sólo ocho personas han solicitado ayuda al programa, según Jason Malone, que dirige la División de Sujetos Humanos de la universidad.

A lo largo de los años, bioeticistas y juristas han generado una serie de propuestas para establecer un sistema para cubrir las lesiones sufridas durante la investigación. Algunas propuestas abogan por una especie de fondo nacional de compensación centralizado, que desembolsaría una cantidad fija de dinero a los

sujetos de investigación que puedan alegar de forma plausible que han sufrido lesiones en el transcurso de un ensayo clínico. Otras propuestas obligarían a los patrocinadores de la investigación a contratar un seguro para tramitar las reclamaciones, o a contar con programas similares al de la Universidad de Washington.

Elliott, bioeticista de la Universidad de Minnesota, sostiene que esa compensación beneficia en última instancia tanto a los científicos como a los sujetos que participan en sus investigaciones. "Si tienes un sistema que dice: 'Mira, si te ofreces voluntario para un estudio de investigación y asumes estos riesgos en nombre de otras personas, allá tú con las consecuencias'", dijo, "va a ser difícil mantener la empresa de investigación funcionando".

## Hay que interrumpir el ensayo clínico con simufilam de Cassava Sciences

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

**Tags: simufilam, ensayos clínicos en Alzheimer, Cassava, participar en ensayos clínicos sin tener toda la información, mala conducta dirigiendo ensayos clínicos, fraude científico, incentivos inapropiados para ejecutivos, comportamiento no ético en la implementación de ensayos clínicos, Remoxy, Pain Therapeutics**

Según ha informado Statnews [1] en el artículo que resumimos, hay serias dudas sobre la base científica para utilizar simufilam en el tratamiento del Alzheimer, como se está haciendo en investigaciones que realiza la *City University of New York* (CUNY). Consecuentemente, dado que la FDA debe proteger la seguridad de los pacientes, lo éticamente correcto sería parar los dos ensayos clínicos de Fase III que se están realizando con dicho producto.

La FDA está facultada para suspender los ensayos clínicos con medicamentos experimentales cuando hay evidencia de que podrían representar un riesgo inaceptable para la seguridad de los participantes en el estudio. El simufilam no parece ser tóxico, ni causar efectos secundarios peligrosos. Sin embargo, los participantes también pueden verse perjudicados cuando aceptan participar en un ensayo tras haber recibido información falsa o engañosa sobre la posible eficacia de un fármaco.

El comité de la CUNY que investiga al principal colaborador científico de Cassava, el neurocientífico Hoau-Yan Wang, no pudo demostrar de forma definitiva que Wang hubiera falsificado la información sobre el simufilam, porque se negó a entregar los datos originales y los registros primarios de la investigación que el comité quería analizar. Wang también afirmó que se habían tirado a la basura cajas de registros relacionados con la investigación.

El comité determinó que el hecho de que Wang no conservara o mantuviera adecuadamente los registros de la investigación era "muy sugestivo de mala conducta científica deliberada" para casi la mitad de las acusaciones formuladas contra él, incluyendo las relativas al supuesto mecanismo de acción del simufilam. "Así

pues, la integridad del trabajo del Dr. Wang sigue siendo muy cuestionable", concluye el informe.

El informe también implica a Lindsay Burns, vicepresidenta senior de neurociencia de Cassava, que trabajó estrechamente con Wang en el simufilam, y que está casada con el director ejecutivo de Cassava, Remi Barbier.

La empresa sigue defendiendo al simufilam, su principal candidato a fármaco.

Los dos ensayos con simufilam están reclutando, en total, a poco más de 1.900 personas con enfermedad de Alzheimer, y asignándolas al azar al tratamiento con simufilam o a un placebo.

Tras detener el estudio, la FDA debería realizar una investigación independiente de la información recabada, y hacer un análisis de futilidad. Si el análisis provisional de los datos no fuera concluyente, la FDA podría levantar la suspensión de los ensayos clínicos, cuyos resultados definitivos deberían estar disponibles a finales de 2024.

En mayo de 2020, Cassava comunicó los resultados preliminares de un ensayo clínico en el que, comparado con el placebo, el simufilam no logró reducir los niveles de proteína tau y otros biomarcadores detectados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con Alzheimer. Pero en lugar de aceptar el resultado, Barbier, dijo que el análisis de los datos estaba mal hecho. La empresa contrató a un centro académico (el laboratorio de Wang) para que hiciera otro análisis, y esta vez los resultados fueron positivos para el simufilam, ya que mostraba reducciones significativas de la proteína tau y otros biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en comparación con el placebo.

Según Statnews, todo gira en torno al dinero. El proyecto no tiene nada que ver con ayudar a los enfermos de Alzheimer, sino con el deseo de Barbier y de los ejecutivos que trabajan para él,

<sup>2</sup> Nota de Salud y Fármacos: aunque parezca difícil creerlo, en EE UU estas cantidades son muy limitadas, solo permiten cubrir una estancia hospitalaria de alrededor de una semana.

de enriquecerse, a expensas de los inversores y, lo que es peor, de las personas que padecen Alzheimer.

Antes de que Cassava revelara datos clínicos sobre el simufilam, la empresa creó un "plan de incentivos en efectivo", diseñado para pagar millones de dólares a Barbier y a otros ejecutivos basándose únicamente en el aumento de la capitalización bursátil de la empresa. Este tipo de planes incentivan a las empresas a aumentar el precio de sus acciones, en lugar de centrarse en desarrollar un fármaco eficaz y garantizar su aprobación.

Barbier no goza de buena reputación. En la década de 2000, Cassava se llamaba Pain Therapeutics y estaba tratando de desarrollar un opioide resistente al abuso, Remoxy, que la FDA rechazó cuatro veces entre 2008 y 2018. El precio de las acciones de Pain Therapeutics perdió el 98% de su valor durante esos 10 años, pero Barbier, como CEO, ganó casi US\$27 millones en salarios, bonos y concesiones de opciones sobre acciones, según los archivos de la SEC (*Securities and Exchange Commission* o Bolsa de Valores).

Ese debería haber sido el final de Pain Therapeutics y de la carrera biotecnológica de Barbier. En su lugar, Barbier buscó un

oscuro fármaco contra el Alzheimer que llevaba años casi inactivo en el laboratorio de la empresa. Pain Therapeutics se convirtió en Cassava Sciences, y el simufilam sustituyó al Remoxy.

Ignorado por las instituciones que invierten en salud, Barbier cultivó estrechos vínculos con inversores minoristas, que se tragarón la disparatada historia de que el simufilam era una cura mágica para el Alzheimer. El valor de mercado de Cassava superó los US\$5.000 millones durante un breve periodo. Sin embargo, promover las acciones en ausencia de un producto prometedor, no es sostenible. Desde que alcanzó su máximo a mediados de 2021, el precio de las acciones de Cassava ha caído un 90%. El valor de mercado de la empresa hoy en día es de apenas US\$500 millones, que sigue siendo demasiado alto porque el simufilam no funciona y no tienen ningún otro producto en desarrollo que sea prometedor.

#### Fuente Original

1. Adam Feuerstein. It's time for the FDA to halt Cassava Sciences' Alzheimer's clinical trials. Statnews, 17 de octubre de 2023. <https://www.statnews.com/2023/10/17/its-time-for-the-fda-to-halt-cassava-sciences-alzheimers-clinical-trials/>

### Después de que MIA pidiera la retractación del artículo de STAR\*D, los autores del estudio redoblan el fraude

Robert Whitaker

*Mad in América*, 6 de diciembre de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/12/stard-authors-double-down-fraud/>

La carta, que no aborda el fraude, constituye un momento decisivo para la psiquiatría estadounidense.

El 9 de septiembre, *Mad in America* publicó un extenso informe sobre el escándalo de STAR\*D, describiendo cómo Ed Pigott y sus colegas, en una serie de publicaciones que datan de 2010, habían demostrado que los autores de STAR\*D violaron el protocolo de numerosas maneras para inflar enormemente la tasa de remisión anunciada en ese estudio.

En agosto pasado, Pigott y sus colegas asestaron un último golpe aplastante. Habiendo obtenido datos a nivel de paciente a través de la iniciativa *Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT)*, informaron en *BMJ Open* que si se hubiera seguido el protocolo del estudio, la "tasa de remisión acumulada" en el estudio, al final de cuatro fases de tratamiento, habría sido del 35% en lugar del 67% que anunciaron los investigadores de STAR\*D en su artículo de noviembre de 2006

(<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>).

Mientras Pigott y sus colegas deconstruían el estudio STAR\*D durante este período de 13 años, los autores de STAR\*D nunca defendieron públicamente su trabajo. Cuando publicaron su reanálisis de RIAT, los editores de *BMJ Open* solicitaron una respuesta de los autores de STAR\*D, pero "se negaron" a hacerlo, informó la revista.

Junto con nuestro informe del 9 de septiembre, generamos una petición en change.org instando al *American Journal of Psychiatry* a retractarse del artículo de noviembre de 2006. La falsa tasa de remisión del 67% había sido promocionada al

público durante casi dos décadas, los medios de comunicación la mencionaban cada vez que se cuestionaba la eficacia de los antidepresivos. Ahora que se ha establecido claramente que los investigadores de STAR\*D incurrieron en mala conducta científica y el fraude en la investigación, nuestra petición argumentó que los editores de la revista estaban obligados, según los estándares de la ciencia ética, a retractar el estudio.

El 10 de octubre escribí al editor jefe del *American Journal of Psychiatry*, Ned Kalin, informándole de nuestra petición, que había sido firmada por más de 1.800 personas. Kalin no nos respondió, por lo que parecía que el silencio (por parte de los investigadores de STAR\*D y del *American Journal of Psychiatry*) sería su respuesta.

Sin embargo, el 1 de diciembre, la *American Journal of Psychiatry* publicó una carta que John Rush y cuatro de sus colegas de STAR\*D habían enviado al editor de la AJPIA. Si bien no se menciona nuestra petición, la carta claramente sirve como respuesta a la misma. Titularon su carta "Los datos de STAR\*D siguen siendo sólidos: respuesta a Pigott et al".

Como indica el título, no admiten error ni violaciones al protocolo. La suya es una carta que busca defender la integridad de su investigación.

Como escribimos en nuestro informe MIA, una vez la mala conducta en la investigación en el ensayo STAR\*D se documentó tan claramente, se generó tanto peligro como oportunidad para la profesión psiquiátrica. La publicación de la tasa de remisión inventada del 67% violó la expectativa pública de que una disciplina médica será un relator honesto de los

hallazgos de la investigación, y fue fácil establecer cómo la promoción de ese resultado falso había causado daño público. Planteamos el desafío a la profesión de esta manera:

“El daño [causado] también se extiende a la reputación de la psiquiatría ante el público. El escándalo STAR\*D, como se le conoce, alimenta la crítica pública a la psiquiatría.

Sin embargo, y esto puede parecer contradictorio, ahora existe una oportunidad que la psiquiatría debe aprovechar. La Asociación Estadounidense de Psiquiatría y la comunidad internacional de psiquiatras podrían dar un gran paso adelante para recuperar la confianza del público si hablaran sobre el fraude de STAR\*D y solicitaran la retractación de los artículos publicados. Hacerlo sería una acción que reflejaría el compromiso de una profesión, a medida que avanza, de mantener

los estándares de investigación y proporcionar al público información honesta sobre la "base de evidencia" de los fármacos psiquiátricos.

Sin embargo, no hacerlo sólo profundizará las críticas justificadas al campo. Será una continuación de los últimos 15 años, cuando la psiquiatría ha demostrado, a través de su inacción, que la mala conducta en la investigación en este ámbito de la medicina (mala conducta que llega al nivel de fraude científico) es una práctica aceptable, aunque pueda causar grandes daños”.

La carta de Rush y sus colegas al editor deja claro cuál de estos dos caminos ha elegido la psiquiatría, como profesión y como editor del *American Journal of Psychiatry*.

### Frecuencia de cambios múltiples en los resultados primarios preespecificados de los ensayos clínicos concluidos entre 2009 y 2017 en los centros médicos universitarios alemanes: Una meta-investigación

(Frequency of multiple changes to prespecified primary outcomes of clinical trials completed between 2009 and 2017 in German university medical centers: A meta-research study).

Holst M, Haslberger M, Yerunkar S, Strech D, Hemkens LG, Carlisle BG

*PLoS Med* 2023; 20(10): e1004306. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004306> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** manipular los ensayos clínicos, desviaciones al protocolo, sesgo de publicación, debilidades de los registros de ensayos clínicos, informar sobre cambios en los criterios de valoración de los ensayos clínicos

#### Resumen

**Antecedentes.** Los registros de ensayos clínicos permiten evaluar las desviaciones de protocolo de los ensayos que se publican, lo que podría indicar que el riesgo de sesgo es considerable. Sin embargo, como las entradas a muchos registros se pueden actualizar en cualquier momento, estas desviaciones pueden pasar desapercibidas. El objetivo fue evaluar la frecuencia de cambios en los resultados primarios que se fueron haciendo en las diferentes versiones históricas de entradas al registro, y con qué frecuencia pasarían desapercibidos si sólo se evaluaran las desviaciones entre los informes de los ensayos publicados y la información más reciente que figura en el registro.

#### Métodos y hallazgos

Analizamos el historial completo de cambios durante las entradas en el registro de los 1.746 ensayos controlados, aleatorios, que se concluyeron en centros médicos universitarios alemanes entre 2009 y 2017, que habían publicado resultados en 2022, y se habían registrado en ClinicalTrials.gov o en el registro primario alemán de la OMS (Registro Alemán de Ensayos Clínicos o DRKS). Los datos se recopilaron el 24 de enero de 2022. Se evaluaron las desviaciones entre las entradas al registro y las publicaciones en una submuestra aleatoria de 292 ensayos. Determinamos los cambios en los resultados primarios:

- (1) entre diferentes versiones de las entradas al registro al cumplirse los hitos clave del ensayo,
- (2) entre la última versión de la entrada del registro y la publicación de los resultados, y

- (3) los cambios que ocurrieron después del inicio del ensayo que no figuraran entre los cambios entre el último registro y la publicación (de modo que es necesario evaluar el historial completo de cambios para detectarlos).

Se categorizaron los cambios como importantes si los resultados primarios se agregaron, eliminaron, pasaron a considerarse resultados secundarios o los resultados secundarios se convirtieron en resultados primarios.

También evaluamos

- (4) la proporción de publicaciones que informan cambios de manera transparente y
- (5) las características asociadas con los cambios.

De los 1.746 ensayos, en el 23% (n = 393) se hizo un cambio en el resultado primario entre el inicio del ensayo y la última versión entrada en el registro, y el 8% (n = 142) fueron cambios importantes, es decir, los resultados primarios se agregaron, eliminaron, pasaron a considerarse resultados secundarios, o los resultados secundarios se convirtieron en resultados primarios.

Los resultados primarios mencionados en las publicaciones fueron diferentes a los de la última versión de entrada al registro para el 41% de los ensayos (120 de los 292 ensayos incluidos en la muestra; intervalo de confianza (IC) del 95% [35%, 47%]), con cambios importantes en el 18% (54 de 292; IC del 95% [14%, 23%]).

En general, el 55% de los ensayos (161 de 292; IC del 95% [49%, 61%]) experimentaron cambios en el resultado primario en cualquier momento durante el transcurso de un ensayo, y en el 23% de los ensayos (67 de 292; IC del 95% [18%, 28%]) hubo cambios importantes.

Se observaron cambios que sólo afectaron las diferentes versiones del registro, sin discrepancia aparente entre la última versión del registro y la publicación, en el 14% de los ensayos (41 de 292; IC del 95% [10%, 19%]), y el 4% (13 de 292; IC del 95% [2%, 7%]) eran cambios importantes.

El 1% de los ensayos con un cambio lo informaron en su publicación (2 de 161 ensayos; IC del 95% [0%, 4%]). Un análisis de regresión logística exploratorio indicó que era menos probable que los ensayos tuvieran una entrada de registro discrepante si se registraron más recientemente (odds ratio [OR] 0,74; IC del 95% [0,69, 0,80];  $p < 0,001$ ), no se registraron en ClinicalTrials.gov (OR 0,41; IC del 95% [0,23, 0,70];  $p = 0,002$ ), o no estaban patrocinados por la industria (OR 0,29; IC del 95% [0,21, 0,41];  $p < 0,001$ ). Las limitaciones clave incluyen cierto grado de subjetividad en la categorización de los cambios de resultados y la inclusión de una sola región geográfica.

### Conclusiones

En este estudio, observamos que se producen cambios en los resultados primarios en el 55% de los ensayos, y que el 23% de los ensayos presentan cambios importantes. Rara vez se informan de forma transparente en la publicación de los resultados y, a menudo, no son visibles en la última versión de la entrada al registro. Se necesita más transparencia, respaldada por un análisis más profundo de las entradas al registro para que estos cambios sean más fácilmente reconocibles.

**Registro de protocolo:** *Open Science Framework*  
(<https://osf.io/t3qva>; enmienda en <https://osf.io/qtd2b>).

### Resumen del autor

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

Los registros de ensayos clínicos son una herramienta clave para aumentar la confiabilidad de los ensayos clínicos. Permiten evaluar en qué medida un ensayo publicado se adhiere a su plan original.

Sin embargo, las entradas al registro se pueden actualizar en cualquier momento, generando una serie de versiones históricas. Si la última versión de entrada al registro coincide con el informe del ensayo publicado, a primera vista, los cambios importantes previos podrían pasar desapercibidos a los evaluadores.

Nuestro objetivo fue investigar con qué frecuencia se cambian los resultados primarios en el registro de ensayos durante el transcurso de un ensayo, y con qué frecuencia los cambios en los indicadores de resultados no son evidentes cuando sólo se compara la última versión entrada al registro con la publicación.

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

Se evaluaron los 1.746 ensayos controlados aleatorios que se concluyeron en centros médicos universitarios alemanes entre 2009 y 2017, que tenían una publicación de resultados y que habían sido registrados en un registro de ensayos clínicos internacional o alemán. Determinamos la frecuencia de los cambios en los indicadores de resultados entre las diferentes versiones de entradas al registro, así como entre la última entrada al registro y la publicación de los resultados.

Se definió como cambios importantes agregar o eliminar resultados primarios, cambiarlos a resultados secundarios o convertir los resultados secundarios en resultados primarios.

Encontramos que se cambiaron los indicadores de resultados primarios, en cualquier momento durante el transcurso de un ensayo, para aproximadamente el 55% de los ensayos. Se hicieron cambios importantes en el 23% de los ensayos. Observamos cambios que se pueden identificar fácilmente al comparar los resultados publicados con la última entrada al registro para el 41% de los ensayos. Sin embargo, para el 14% de los ensayos, los cambios requerirían un análisis en profundidad de las diferentes versiones históricas de las entradas al registro de ese ensayo.

Sólo el 1% de los ensayos con cambios (2 ensayos) informaron sobre ellos en las publicaciones correspondientes.

#### ¿Qué significan estos hallazgos?

Nuestro análisis sugiere que los cambios en los resultados primarios de un ensayo clínico son frecuentes, a menudo importantes y podrían pasar desapercibidos.

Se necesita más transparencia, respaldada por un análisis más profundo de las entradas al registro para revelar estos cambios en los resultados.

## Comités de Ética en Investigación

### Los comités de ética de investigación en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: a catorce años de la implementación de la Ley 3301

Cecilia Quattrucci, Andrés Martín Pereira, Agustina L. Galletti et al.

*Salud Colectiva* 2023 ;19:e4482

<https://doi.org/10.18294/sc.2023.4482>

<https://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/4482/2232> (de libre acceso en español)

### Resumen

El presente artículo se propone analizar el proceso de implementación de los comités de ética en investigación en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, cuya conformación se observa en el marco de un proceso histórico de implementación de políticas de investigación en salud a nivel nacional y jurisdiccional. Desde un enfoque de investigación cualitativo, observacional y de corte transversal, se realizó un relevamiento

de fuentes secundarias de información pública, y entrevistas semiestructuradas y en profundidad a integrantes de los comités de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los resultados se presentan agrupados en tres ejes: 1) la conformación de los comités de ética en investigación; 2) procesos de trabajo, haciendo hincapié en el impacto de la pandemia de covid-19; y 3) obstáculos y propuestas, que se focaliza en las mejoras identificadas por sus integrantes.

## Ética y adherencia después de la aprobación de ensayos clínicos. El papel de los comités de ética en investigación (Ethics and compliance post-clinical trial approval. The Role of Research Ethics Committees)

Shereen Annmarie Cox née Dawkins

Tesis de la Facultad de Medicina, Instituto de Salud y Sociedad, Universidad de Oslo

<https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/105812/PhD-Cox-2023.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** supervisión de los ensayos clínicos, responsabilidades de los CEI, legislación europea de ensayos clínicos

### Resumen

**Antecedentes.** Durante aproximadamente seis décadas, a nivel mundial, los Comités de Ética en Investigación (CEI), también conocidos como Juntas de Revisión Institucional (IRB), han tenido un papel central en la identificación de cuestiones éticas antes del inicio de la investigación clínica. La importancia y relevancia de la revisión prospectiva por el CEI/IRB son ampliamente reconocidas, admiradas y criticadas. En muchas jurisdicciones, existen marcos legislativos y políticas para evitar que se realicen investigaciones clínicas sin que hayan sido previamente revisadas y aprobadas por un CEI/IRB. Por lo tanto, es razonable suponer que una investigación con una opinión favorable de un CEI/IRB es éticamente sólida y científicamente apropiada. Sin embargo, hay evidencia de que los investigadores se pueden desviar de los protocolos aprobados. Muchas de estas desviaciones son éticamente relevantes, pero no se abordan. Estas desviaciones no abordadas son la base de esta tesis interrogativa sobre el papel de los CEI/IRB tras haber aprobado el estudio. Emplea el marco sociológico de la teoría del rol para iluminar conceptos tales como expectativas de rol, identidad y comportamiento de los CEI/IRB en la supervisión posterior a la aprobación de los ensayos clínicos.

**Métodos.** Se emplearon métodos cualitativos de investigación para explorar los objetivos principales. La estrategia de investigación incluye un análisis de contenido hermenéutico combinado con análisis temático para guiar la extracción, lectura, interpretación y presentación de resultados. Las fuentes de datos principales fueron los documentos normativos regionales e internacionales relacionados con la investigación clínica y de los CEI/IRB de Europa y EE UU, y el contenido de las páginas web de los IRB de los centros académicos de salud de EE UU. La participación de las partes interesadas incluyó a representantes de CEI de Europa, utilizando la lista de miembros de la Red Europea para el Comité de Ética en Investigación (EUREC).

**Resultados.** Las expectativas generales de la función de los CEI/IRB después de la aprobación son:

1) revisar modificaciones significativas al protocolo y emitir opiniones o la aprobación de enmiendas,

2) recibir notificaciones de informes de seguridad y eventos adversos, y

3) recibir notificaciones sobre el final del ensayo y un informe final.

No todas las regiones están de acuerdo en que los CEI deben realizar revisiones continuas. En la UE y los países aliados, la revisión continua se considera una forma de seguimiento activo delegado a las autoridades reguladoras. Por el contrario, en EE UU la ley exige que la revisión sea continua, que es diferente a una supervisión activa. Hay desafíos con el uso y la interpretación de la nomenclatura de los ensayos clínicos. La autoridad que tienen los IRB estadounidenses para suspender y poner fin a los ensayos no es frecuente en la UE.

**Conclusión/Recomendaciones.** La función principal que se espera de los CEI/IRB después de la aprobación de los protocolos de ensayos clínicos es proteger a los participantes en la investigación. Esto se puede lograr mediante actividades posteriores a la aprobación, como revisión continua, seguimiento activo, apoyo ético y educación a los investigadores, y la emisión de una opinión sobre los informes finales de los ensayos clínicos. En los países europeos puede haber dudas a la hora de realizar un seguimiento activo de los ensayos aprobados por la falta de legislación/políticas de apoyo, tipos de estructura organizativa, falta de personal administrativo experto y otras limitaciones de recursos. El nuevo sistema de información sobre ensayos clínicos de la Agencia Europea de Medicamentos ofrece una oportunidad única para reducir la burocracia y permitir el seguimiento de los protocolos aprobados. Para evitar retrocesos, los CEI de la UE pueden requerir el apoyo de las partes interesadas y una renovación para cambiar la percepción de los CEI y pasar de realizar principalmente revisiones prospectivas a hacer una supervisión ética de extremo a extremo, es decir, una supervisión de principio a fin.

## Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

### Guías internacionales de buenas prácticas de gestión para instituciones de investigación

(International guidelines on good governance practice for research institutions)

CIOMS 2023

<https://cioms.ch/publications/product/international-guidelines-on-good-governance-practice-for-research-institutions/#description>

(de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** CIOMS, gestión adecuada de ensayos clínicos

La investigación científica es esencial para mejorar la salud y el bienestar de los ciudadanos de todo el mundo y para responder a las emergencias sanitarias. Desde la década de 1960 se han

adoptado numerosas guías éticas y profesionales, generalmente centradas en las responsabilidades individuales de los investigadores para hacer estudios científicos que sean éticos y de buena calidad. Pero ¿hasta qué punto las instituciones dotan a los investigadores con los recursos necesarios para hacerlo? Estas

guías de CIOMS revisan las normas y mejores prácticas existentes sobre esta materia y ofrecen a las instituciones de investigación orientaciones detalladas y específicas sobre cómo aplicarlas.

### Informar sobre los ensayos aleatorios factoriales: Extensión de la Declaración CONSORT 2010

(*Reporting of Factorial Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement*).

Kahan BC, Hall SS, Beller EM, et al.

JAMA. 2023;330(21):2106–2114. doi:10.1001/jama.2023.19793

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812475> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** informar sobre los ensayos clínicos, normas internacionales para publicar ensayos clínicos, EQUATOR, CONSORT

#### Resumen

**Importancia.** La presentación de informes transparentes sobre los ensayos aleatorios es esencial para facilitar la evaluación e interpretación críticas de sus resultados. Los ensayos factoriales, en los que se evalúan dos o más intervenciones en el mismo grupo de participantes, tienen que tener en cuenta consideraciones metodológicas únicas. Sin embargo, la presentación de informes de ensayos factoriales es subóptima.

**Objetivo.** Desarrollar una extensión, basada en consenso, para la Declaración de 2010 de los Estándares Consolidados de Informes de Ensayos (*Consolidated Standards of Reporting Trials o CONSORT*) que se utilice al describir los ensayos factoriales.

**Diseño.** Utilizando el marco metodológico *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research* (EQUATOR), la extensión CONSORT para ensayos factoriales se desarrolló mediante (1) la generación de una lista de recomendaciones para informar los resultados de los ensayos factoriales haciendo una revisión amplia de los artículos metodológicos identificados mediante una búsqueda en MEDLINE (desde su inicio hasta

mayo de 2019), que se complementó con artículos de las colecciones personales de los autores; (2) una encuesta Delphi de tres rondas, que se aplicó entre enero y junio de 2022, para identificar elementos adicionales y evaluar la importancia de cada elemento, que completaron 104 panelistas de 14 países; y (3) una reunión de consenso híbrida a la que asistieron 15 panelistas para finalizar la selección y redacción de los elementos de la lista de verificación.

**Hallazgos.** Esta extensión CONSORT para ensayos factoriales modifica 16 de los 37 elementos de la lista de verificación CONSORT 2010 y agrega un elemento nuevo. Se justifica la importancia de cada elemento. Las recomendaciones clave son: (1) se debe informar la razón por la que se utiliza un diseño factorial, incluyendo si se sospecha que hay una interacción, (2) hay que identificar claramente los grupos de tratamiento que participan en las comparaciones principales y (3) para cada comparación principal, se debe informar el efecto estimado de la interacción y su precisión.

**Conclusiones y relevancia.** Esta extensión de la Declaración CONSORT 2010 proporciona orientación sobre la presentación de informes de ensayos aleatorios factoriales, y debería facilitar una mayor comprensión y transparencia de dichos informes.

### Publicación de los resultados de los ensayos registrados cuyos protocolos de estudio han sido publicados, 2011-2022

(*Publication of Results of Registered Trials with Published Study Protocols, 2011-2022*).

Vorland CJ, Brown AW, Kilicoglu H, Ying X, Mayo-Wilson E.

JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2350688. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50688

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2813519> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** transparencia en los ensayos clínicos, sesgo de publicación, desperdicio en la investigación

#### Resumen

**Importancia.** La publicación de los protocolos de los ensayos podría reducir el desperdicio en la investigación, porque los métodos estén poco claros o los informes sean incompletos; por otro lado, publicar los protocolos de los ensayos registrados que nunca se completan o publican podría aportar pocos beneficios adicionales. Ningún estudio ha investigado la proporción de protocolos publicados que se asocian con resultados publicados.

**Objetivo.** Estimar la proporción de protocolos de ensayos publicados para los cuales no se han publicado resultados.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio transversal utilizó un muestreo aleatorio estratificado para identificar los ensayos clínicos registrados con protocolos publicados entre enero de 2011 y agosto de 2022 que estaban indexados en PubMed Central. Se excluyeron los estudios en curso y aquellos que según ClinicalTrials.org se habían concluido menos de 12 meses antes. Los resultados publicados se identificaron entre agosto de 2022 y marzo de 2023 mediante búsquedas en ClinicalTrials.gov, envíos de correos electrónicos a los autores y el uso de una herramienta automatizada, así como mediante descubrimientos incidentales.

**Resultados y medidas principales.** El resultado primario fue una estimación ponderada de la proporción de ensayos registrados con protocolos publicados que también habían

publicado los resultados principales. La proporción de ensayos con resultados no publicados se estimó utilizando una media ponderada.

**Resultados.** De 1.500 citas revisadas, se incluyeron 308 protocolos de ensayos clínicos y se encontró que 87 ensayos no habían publicado sus resultados principales. La mayoría de los ensayos incluidos fueron evaluaciones de productos no regulados que habían iniciado los investigadores. Cuando se publicaron, los resultados aparecieron una media (DE) de 3,4 (2,0) años después de la publicación del protocolo. Con el uso de una media ponderada, se estimaron 4.754 (IC del 95 %, 4.296-5.226) protocolos de ensayos clínicos elegibles que se publicaron e indexaron en PubMed Central entre 2011 y 2022. En el análisis

ponderado, 1.708 de esos protocolos (36%; 95% IC, 31%-41%) no se asoció con la publicación de los resultados principales. En un análisis de sensibilidad que excluyó los protocolos publicados después de 2019, se estimó que el 25 % (IC del 95%: 20%-30%) de 3.670 (IC del 95%: 3.310-4.032) publicaciones de protocolos no se asociaron con la publicación de los resultados principales.

**Conclusiones y relevancia.** Este estudio transversal de protocolos de ensayos clínicos publicados en PubMed Central entre 2011 y 2022 sugiere que muchos protocolos no se asociaron con la posterior publicación de resultados. Los beneficios generales de publicar protocolos de estudio podrían superar el desperdicio de investigación debido a las publicaciones innecesarias de protocolos.

### Hacer realidad la promesa de la evidencia de la práctica clínica (*Realizing the Promise of Real-World Evidence*)

Robert M. Califf, M.D., Commissioner of Food and Drugs

FDA, 12 de diciembre de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/realizing-promise-real-world-evidence>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: datos de la práctica clínica, evidencia de la práctica clínica, RWD, RWE, datos de la práctica clínica para decisiones regulatorias, limitaciones de los datos de la práctica clínica**

Lo que ahora llamamos datos de la práctica clínica o del mundo real (RWD, por sus siglas en inglés) se han utilizado durante años para el desarrollo de productos médicos, informar el diseño de estudios y seleccionar los criterios de valoración, identificar a posibles participantes y sitios para hacer el ensayo, y evaluar la seguridad en el entorno poscomercialización.

La evidencia del mundo real (RWE) es la evidencia clínica relacionada con el uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico que se deriva del análisis de datos de la práctica clínica (RWD). Me gustaría hablar sobre algunos de los desafíos y avances en RWD y RWE.

#### Comprensión de RWD, RWE y los desafíos del ecosistema

Es importante comprender que los datos de la práctica clínica (RWD) se relacionan con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica y se recopilan de forma rutinaria a partir de una variedad de fuentes. Los ejemplos de RWD incluyen datos derivados de historias clínicas electrónicas, facturas médicas, registros de productos o enfermedades y datos recopilados de otras fuentes (como tecnologías de salud digitales) que informan sobre el estado de salud. La distinción clave es que los RWD no se recopilan en una clínica o entorno de investigación especial.

Para obtener evidencia de la práctica clínica, además de hacer un análisis apropiado, es importante que el diseño del estudio sea el adecuado para obtener evidencia (RWE); y la evidencia se puede generar mediante varios tipos de diseños de estudio. Estos incluyen estudios no intervencionales, así como estudios intervencionales, como los ensayos aleatorios que recopilan los

resultados de fuentes de RWD (los llamados ensayos en el lugar de atención) y ensayos controlados externamente con brazos control que provienen de fuentes de RWD.

Recientemente ha aumentado el interés por utilizar RWE para la toma de decisiones regulatorias antes de comercializar un producto, incluso para respaldar la determinación de efectividad de un producto médico e informar el análisis de riesgo-beneficio de los dispositivos para nuevos usos. Aprovechar todo el potencial de RWE en la toma de decisiones regulatorias presenta varios desafíos, y la FDA está trabajando para comprender mejor esta área.

Un desafío es encontrar los datos adecuados de la práctica clínica (RWD) para ese objetivo. La información de los centros de atención de rutina se centra en los pacientes hospitalizados o ambulatorios, y hay que tener en cuenta la confiabilidad y relevancia de los datos para abordar las cuestiones regulatorias. Por ejemplo, en las facturas para los seguros de salud puede faltar información clínica sobre la gravedad de la enfermedad, y se requieren mejores estrategias para analizar los datos no estructurados de las historias clínicas electrónicas. Otra categoría de desafíos se relaciona con salvaguardar la privacidad del paciente y al mismo tiempo contar con mecanismos adecuados para acceder a los datos y que sean inspeccionados por las agencias reguladoras. Estos desafíos requerirán una colaboración continua entre una variedad de partes interesadas, incluyendo los reguladores, la industria, el mundo académico y la comunidad de investigación clínica.

En este mundo en rápida evolución con una gran cantidad de datos digitales, la FDA tiene la intención de ayudar a desarrollar los mejores métodos (en referencia a la calidad, diseño y análisis) para obtener datos y evidencia de la práctica clínica (RWD y RWE).

## Comparación de dos evaluaciones de datos y evidencia del mundo real para tomar decisiones regulatorias (Comparison of two assessments of real-world data and real-world evidence for regulatory decision-making)

Yuan L, Rahman M, Concato J.

*Clin Transl Sci.* 2024;17(1):e13702. doi: 10.1111/cts.13702.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38093484/> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** regulación de ensayos clínicos, datos aceptables en ensayos clínicos, datos que generan evidencia, aprobación de medicamentos, diseños de ensayos clínicos y evidencia de la práctica clínica

### Resumen

Los datos del mundo real (RWD) y la evidencia del mundo real (RWE) se utilizan cada vez más para apoyar la toma de decisiones regulatorias, pero las agencias reguladoras y las partes interesadas pueden utilizar diferentes definiciones de RWD y diferentes criterios para determinar cuándo el análisis de dichos datos se considera RWE para las decisiones sobre la aprobación de medicamentos. Para explorar esta cuestión, revisamos dos publicaciones destacadas que operacionalizaron las definiciones de RWD y RWE al describir como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) utilizan la RWE en las aprobaciones de fármacos. Ambas publicaciones consideraron que, en los estudios

no intervencionales (observacionales), el uso RWD como brazo comparador para un ensayo de un solo brazo, las revisiones bibliográficas relacionadas con el producto y el uso RWD para apoyar la implementación de ensayos clínicos (por ejemplo, para identificar posibles participantes) generaban RWE. Por el contrario, se identificaron incoherencias en cuanto a los tipos de fuentes de datos y diseños de estudios que se consideró que no generaban RWE. Por ejemplo, hubo falta de acuerdo sobre si se genera RWE cuando los RWD describen contextos terapéuticos o se utilizan en ensayos intervencionales de fase I/II, estudios de extensión abiertos o actividades de farmacovigilancia. Estas discrepancias ponen de relieve las oportunidades para desarrollar una comprensión coherente del papel de la RWE en la toma de decisiones regulatorias para la aprobación de medicamentos entre las agencias reguladoras y las partes interesadas.

## Accesibilidad de los informes de estudios clínicos para apoyar la aprobación de medicamentos: una evaluación transversal

*(Accessibility of clinical study reports supporting medicine approvals: a cross-sectional evaluation)*

Hopkins AM, Modi ND, Rockhold FW, Hoffmann T, Menz BD, Veroniki AA, McKinnon RA, Rowland A et al.

*J Clin Epidemiol.* 2024;111263. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111263.[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(24\)00018-0/pdf](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(24)00018-0/pdf) (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** CSR, agencias reguladoras y acceso a CSR, solicitar CSR al patrocinador del estudio

### Resumen

**Objetivo:** Los informes de estudios clínicos (en inglés *Clinical Study Report* CSR) son documentos muy detallados que desempeñan un papel fundamental en los procesos de aprobación de medicamentos. Aunque históricamente no han estado disponibles públicamente, en los últimos años entidades importantes, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), *Health Canada* y la FDA han destacado la importancia de acceder a los CSR. El objetivo principal de este estudio fue determinar la proporción de CSR que respaldan la aprobación de medicamentos que están disponibles públicamente, así como la proporción de CSR que son elegibles para que un investigador independiente lo pueda solicitar al patrocinador del estudio.

**Diseño y entorno del estudio:** Este estudio transversal analizó la accesibilidad de los CSR de ensayos clínicos patrocinados por la industria, cuyos resultados se informaron en las etiquetas de los medicamentos autorizados por la FDA, para los 30 medicamentos que generaron mayores ingresos en 2021. Determinamos: 1) si los CSR estaban disponibles para su descarga desde un repositorio público, y 2) si los CSR eran elegibles para ser solicitados por investigadores independientes,

según las políticas de intercambio de datos de los patrocinadores del ensayo.

**Resultados:** Hubo 316 ensayos clínicos patrocinados por la industria cuyos resultados se incluyeron en las etiquetas de los 30 medicamentos seleccionados que habían sido autorizados por la FDA. De estos ensayos, 70 CSR (22%) estaban disponibles para descarga pública, 37 estaban disponibles en la EMA y 40 en los repositorios de *Health Canada*. Si bien las plataformas de las compañías farmacéuticas no ofrecían descargas directas de CSR, los patrocinadores confirmaron que las CSR de 183 (58%) de los 316 ensayos clínicos eran elegibles para que investigadores independientes los solicitaran mediante la presentación de una propuesta de investigación. En general, 218 (69%) de los ensayos clínicos incluidos en la muestra tenían CSR disponibles para descarga pública y/o eran elegibles para ser solicitados al patrocinador del ensayo.

**Conclusión:** Las CSR estaban disponibles para el 69% de los ensayos clínicos que respaldaban la aprobación regulatoria de los 30 medicamentos incluidos en la muestra. Sin embargo, solo el 22% de los CSR se podían descargar directamente desde las agencias reguladoras; el resto requería un proceso de solicitud formal para solicitar el acceso al CSR al patrocinador del estudio.

**Publicación de los protocolos de los ensayos clínicos** (*Publication of clinical trial protocols*)  
*Prescrire International* 2023; 32 (252): 251

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** regulación de ensayos clínicos, base de datos de ensayos clínicos, CTIS, reglamento europeo de ensayos clínicos, protección de datos personales, publicación oportuna de ensayos clínicos

- En una carta conjunta dirigida al Consejo de Administración de la Agencia Europea de Medicamentos (en inglés EMA), *Prescrire* cuestionó un plan de la Agencia que retrasaría la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos de medicamentos.

En abril de 2022, la EMA publicó —para consulta pública— el borrador de una guía sobre la protección de los datos personales y la información comercial confidencial en los documentos que se publican en el registro de ensayos clínicos que gestiona, el Sistema Europeo de Información de Ensayos Clínicos (en inglés *Clinical Trials Information System* CTIS) [1].

*Prescrire* opina que la sección de esta guía que aborda la protección de la información comercial confidencial viola el espíritu del Reglamento Europeo de Ensayos clínicos de 2014, el cual enfatiza la importancia de que esta información sea transparente y accesible para todos [2].

Si se siguen las propuestas de la EMA, el secretismo y la publicación diferida de los documentos de los ensayos clínicos serían la norma. Según estas propuestas, la publicación de los protocolos se podría aplazar hasta cinco años después de finalizar un ensayo clínico, o hasta siete años en el caso de los ensayos clínicos de fase 1.

Si bien los ciudadanos europeos esperan, con razón, que la EMA se comprometa a aumentar la transparencia y el acceso público a los datos científicos, esta guía no contempla que aplazar la publicación de los documentos relacionados con los ensayos clínicos o eliminar porciones de la información que contienen afectaría la calidad de los servicios de salud y la investigación.

Por iniciativa de *Prescrire*, y con el apoyo de *TranspariMed*, en octubre de 2022 se envió una carta abierta conjunta al presidente del Consejo de Administración de la EMA, en la que se

cuestionaba el plan de aplazar la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 hasta cinco años después de que hubiera finalizado el estudio [3]. Los cosignatarios (11 organizaciones y 4 expertos académicos) solicitaron que este asunto se incluyera en la agenda de la próxima reunión del Consejo de Administración de la EMA [3].

Instaron al Consejo de Administración que ordenara a la EMA proteger y promover los intereses de los pacientes implementando plenamente las disposiciones estipuladas por la ley europea. El protocolo de un ensayo clínico se debería publicar al mismo tiempo que los resultados, es decir, en un máximo de 12 meses después de finalizado [3].

En la respuesta a la carta conjunta, recibida a finales de noviembre de 2022, el presidente del Consejo de Administración de la EMA accedió a nuestra solicitud: afirmó que el asunto de debatiría en una reunión próxima [4] Durante su reunión en diciembre, el Consejo “*accedió a revisar las normas vigentes en cuanto a la publicación de algunos documentos de los ensayos clínicos y a revisar las medidas de transparencia del CTIS para 2023*” [5].

### Referencias

1. EMA “Draft Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System” 7 April 2022: 56 pages.
2. *Prescrire* Rédaction “Submission of comments on draft Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System (CTIS) (EMA/212507/2021)” 7 September 2022: 24 pages.
3. “Collective open letter to the Chair of EMA Management Board” 17 October 2022: 4 pages.
4. Chair of EMA Management Board “Reply to the Collective open letter” 14 November 2022: 2 pages.
5. Minutes of the 118th meeting of the Management Board held on 14-15 December 2022 (cf. page 8)  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-118th-meeting-management-board-14-15-december-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-118th-meeting-management-board-14-15-december-2022_en.pdf).

**Propuesta de plataforma multilateral para mejorar los ensayos clínicos en la Unión Europea**  
*(Proposed multi-stakeholder platform to improve clinical trials in the European Union)*

*Prescrire International*, 2023; 32(254): 307

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** sesgos en investigación, ensayos clínicos en Europa, medicina basada en la evidencia, transparencia en los ensayos clínicos, diseños de investigación clínica

- *Prescrire* ha respondido a la consulta sobre las prioridades principales propuestas para la plataforma, pero decidió no solicitar la membresía para resguardar su independencia.

En enero de 2022, la Comisión Europea, la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (en inglés *European*

*Medicines Association* EMA) lanzaron la iniciativa “Aceleración de los Ensayos Clínicos en la Unión Europea” (ACT EU).

Uno de los objetivos principales de esta iniciativa es establecer una plataforma que una a todas las partes interesadas relevantes, con el fin de desarrollar un mejor entendimiento de las perspectivas de todos los involucrados de una forma u otra con los ensayos clínicos.

En marzo de 2023, *Prescrire* respondió a la consulta pública en la que se solicitaban opiniones sobre la creación de esta

plataforma [1]. Entre la docena de áreas de interés previstas, *Prescrire* consideró que las diferentes partes interesadas se debería concentrar primeramente en:

- Implementar el Reglamento de Ensayos Clínicos;
- Analizar los datos de los ensayos clínicos que apoyan el desarrollo de una política de salud y la toma de decisiones basada en la evidencia;
- Un programa de entrenamiento para investigadores que realizan ensayos clínicos que incluya módulos sobre el desarrollo de medicamentos y el marco reglamentario.

*Prescrire* también promovió la creación de una guía metodológica que apoye:

- La investigación clínica que aporte datos y resultados sólidos y confiables sobre la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos y su utilidad para los pacientes;

- La identificación de sesgos en la investigación.

Basándose en las lecciones aprendidas de la covid-19, *Prescrire* observó que, durante la pandemia, los reguladores internacionales, incluyendo la EMA, habían subrayado la importancia de realizar ensayos clínicos aleatorizados y comparativos grandes, ya que son mejores para aportar la evidencia sólida y confiable necesaria para la toma de decisiones regulatorias.

*Prescrire* también enfatizó la importancia de la transparencia para que haya confianza mutua, y la necesidad de que se hagan disponibles públicamente los detalles sobre las posiciones y las perspectivas de las diferentes partes interesadas que participan en la plataforma. Para resguardar su independencia y evitar cualquier conflicto de interés, *Prescrire* decidió no solicitar unirse a la plataforma.

## Referencias

1. *Prescrire*. "Public consultation on ACT EU multi-stakeholder platform (ACT EU MSP) participation and priorities for discussion" Réponse de *Prescrire*, 23 March 2023: 4 pages.

## Disponibilidad de los resultados de los ensayos clínicos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE: una auditoría transversal (*Availability of results of clinical trials registered on EU Clinical Trials Register: cross sectional audit study*)

DeVito NJ, Morley J, Smith JA, et al.

*BMJ Medicine* 2024;3:e000738. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000738

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/3/1/e000738> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** EUCTR, registros de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, informar los resultados de los ensayos clínicos

## Resumen

**Objetivo.** Identificar la disponibilidad de los resultados de los ensayos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (en inglés *European Union Clinical Trials Registered EUCTR*) y compararla con su disponibilidad en otras vías de difusión, para entender mejor su valor como repositorio de resultados.

**Diseño.** Auditoría transversal.

**Entorno.** Protocolos EUCTR y secciones de resultados, datos extraídos entre el 1 y el 3 de diciembre de 2020.

**Población.** Muestra aleatoria de 500 ensayos registrados en EUCTR que se habían finalizado más de dos años antes del inicio de las búsquedas (es decir, 1 de diciembre de 2018).

**Principales medidas de resultado.** Proporción de ensayos con resultados en alguna de las formas de difusión analizadas (EUCTR, ClinicalTrials.gov, registro ISRCTN y publicaciones en revistas) e individualmente en cada vía de difusión. Los resultados secundarios preespecificados fueron el número y la proporción de resultados únicos, y la oportunidad en la presentación de los resultados para cada ruta de difusión.

**Resultados.** En la muestra de 500 ensayos, la disponibilidad de resultados en EUCTR (53,2% intervalo de confianza del 95%: 48,8% a 57,6%) fue similar a la de la literatura revisada por pares (58,6%, [54,3% a 62,9%]) y superó la proporción de resultados

disponible en otros registros con los mismos expedientes. Entre los 383 ensayos con resultados, 55 (14,4%, [10,9% a 17,9%]) solo estaban disponibles en EUCTR. Además, después del lanzamiento de la base de datos de resultados EUCTR, el tiempo medio para publicar los resultados fue más rápido en EUCTR (1.142 días, intervalo de confianza del 95%: 812 a 1492), comparable con las publicaciones en revistas (1.226 días, [1074 a 1551]) y más rápido que ClinicalTrials.gov. (3321 días, [1653 hasta indefinido]). Sin embargo, en el caso de 117 ensayos (23,4%, [19,7% - 27,1%]), los resultados se publicaron en otro lugar pero no se presentaron al registro EUCTR, y no se localizaron resultados en ninguna vía de difusión para 117 ensayos (23,4%, [19,7% - 27,1%]).

**Conclusiones.** Se debe tener en cuenta el EUCTR para hacer búsquedas de resultados para revisiones sistemáticas, ya que puede ayudar a los investigadores y al público a acceder a los resultados de los ensayos clínicos que no están disponibles en otros lugares de manera oportuna. Los requisitos de presentación de informes, como los de la UE, pueden ayudar a evitar el desperdicio de investigación al garantizar que se informen los resultados. Sin embargo, el verdadero valor del registro no se ha materializado debido al cumplimiento inadecuado de las directrices de la UE y a problemas con la calidad de los datos, lo que complica el uso rutinario del registro. A medida que la UE completa la transición hacia el nuevo registro, es importante seguir enfatizando la importancia del EUCTR y del suministro de datos completos y oportunos. En el futuro, EUCTR seguirá almacenando información importante de las últimas dos décadas de investigación clínica en Europa. Con mayores esfuerzos por parte de patrocinadores y reguladores, el registro puede seguir

creciendo como fuente de resultados de ensayos clínicos, muchos de los cuales podrían no estar disponibles a través de otras vías de difusión.

### Qué es lo que ya se sabe sobre este tema:

- Los registros de ensayos clínicos deberían ser una herramienta clave para conocer los resultados de los ensayos clínicos.
- Las regulaciones europeas exigen la presentación de informes de ensayos al Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EUCTR), y el cumplimiento ha ido aumentando sustancialmente con el tiempo.
- Sin embargo, los problemas con la calidad de los datos enturbian el verdadero valor del registro como fuente de información sobre ensayos clínicos.

### Lo que agrega este estudio:

- Este estudio analizó si EUCTR ofrece valor a los investigadores y al público como depósito de información sobre ensayos clínicos.

- Los hallazgos sugirieron que EUCTR tiene ensayos que no están registrados en otros lugares, los resultados a menudo aparecían primero en EUCTR y, en ocasiones, es la única publicación de resultados para un número apreciable de ensayos.

- Las búsquedas bibliográficas para la síntesis de evidencia deberían considerar seriamente el uso directo del EUCTR

### Cómo este estudio podría afectar la investigación, la práctica o las políticas:

- Los esfuerzos para informar la práctica clínica se basan en una visión completa de la evidencia, y la síntesis de la evidencia, el desarrollo de las guías y la práctica clínica se ven comprometidos cuando se retienen los resultados de los ensayos clínicos.
- Al buscar en EUCTR, las partes interesadas podrían obtener una visión más completa y sistemática de la información más reciente sobre una intervención específica para informar la toma de decisiones clínicas.

## Notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos aleatorizados para el mieloma múltiple

(Adverse Event Reporting in Randomized Clinical Trials for Multiple Myeloma).

Najjar M, McCarron J, Cliff ERS, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2342195. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.42195

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2811645> (de acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** farmacovigilancia, minimizar los eventos adversos, tasas de eventos adversos durante ensayos clínicos

### Resumen

**Importancia.** El tratamiento del cáncer puede provocar efectos tóxicos onerosos que afectan profundamente la calidad de vida del paciente. Los informes de ensayos clínicos, al tratar de enfatizar la eficacia de los tratamientos que se testan, pueden utilizar términos subjetivos o minimizadores para describir los eventos adversos.

**Objetivo.** Evaluar los patrones de notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que participaron pacientes con mieloma múltiple y se publicaron entre 2015 y principios de 2023.

**Diseño, entorno y participantes.** Para este estudio de cohorte, se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, con el objetivo de evaluar la prevalencia del uso de términos minimizadores en los ECA de mieloma múltiple publicados entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de marzo de 2023. Los términos minimizadores se definieron como términos subjetivos utilizados para describir favorablemente el perfil de seguridad de la intervención. Los términos que se trató de identificar incluyeron conveniente, manejable, aceptable, esperado, bien tolerado, tolerable, favorable y seguro. El análisis final de los datos se realizó el 21 de julio de 2023.

**Principales resultados y medidas.** El resultado primario fue la aparición de al menos un término minimizador en un artículo. Se realizaron análisis de regresión logística univariable para evaluar la asociación entre la presencia de al menos un término minimizador y la incidencia real de eventos adversos de grado 3 o 4, eventos adversos graves, o eventos adversos de grado 5.

**Resultados.** De los 65 ECA incluidos, 56 (86%) utilizaron términos minimizadores al describir los eventos adversos que surgieron con el tratamiento. Los términos minimizadores utilizados con más frecuencia fueron bien tolerado o tolerable en 29 ensayos (45%), manejable en 18 (28%) y aceptable en 16 (25%). La tasa de eventos adversos de grado 3 o 4 en los ECA analizados osciló entre el 23% y el 94 %, con una mediana del 75 % (rango intercuartil, 59 %-82 %). Un análisis de regresión univariado no demostró que hubiera una asociación entre el uso de términos minimizadores y las tasas de eventos adversos de grado 3 o 4 (odds ratio [OR], 1,35 [IC del 95 %, 0,88-2,10] por cada 10% de aumento en la tasa de eventos adversos; P = 0,17) o tasas de eventos adversos de grado 5 (OR, 3,16 [IC del 95 %, 0,27-12,7] por cada 10% de aumento en la tasa de eventos adversos; P = 0,45).

**Conclusiones y relevancia.** Estos hallazgos sugieren que los investigadores y patrocinadores de los ensayos utilizan regularmente términos minimizadores para describir los efectos tóxicos en los ensayos de mieloma múltiple, y el uso de esta terminología puede no reflejar las tasas reales de eventos adversos en estos estudios. En lugar de utilizar estos términos, los investigadores de los ensayos deberían resaltar las tasas de

eventos y los resultados informados por los pacientes, para permitir que los médicos y los pacientes evalúen mejor la verdadera tolerabilidad de los eventos adversos.

## Un estudio halla una enorme brecha entre los datos de los ensayos clínicos y los resultados de tratar el mieloma múltiple en la práctica clínica (*Study Finds Huge Gap Between Clinical Trial Data and Real-World Outcomes in Multiple Myeloma*)

Mary Caffrey

AJMC, 27 de diciembre de 2023

<https://www.ajmc.com/view/study-finds-huge-gap-between-clinical-trial-data-and-real-world-outcomes-in-multiple-myeloma>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: selección de participantes en ensayos clínicos, participantes en ensayos clínicos no representan a los pacientes reales, elegibilidad para ensayos clínicos, mieloma múltiple, lenalidomida, Revlimid, dexametasona, bortezomib, Velcade, carfilzomib, Krypolis, daratumumab, Darzalex, pomalidomida, Pomalyst**

Los pacientes con mieloma múltiple que se atienden en la práctica clínica y los que participaron en ensayos clínicos tienen edad y comorbilidades diferentes. Los primeros tienen más años y más comorbilidades que los segundos. Esto también se ha observado en otras patologías.

Los pacientes tratados por mieloma múltiple en los servicios de salud tuvieron tasas de mortalidad un 75% más altas que los que participaron en los ensayos clínicos, según datos recogidos durante un período de seguimiento de 13 años, datos que se han presentado en la 65ª reunión de la Sociedad Americana de Hematología (*American Society of Hematology ASH*) en San Diego, California [1].

Los autores del estudio dijeron que estos datos muestran las limitaciones que tiene la utilización de datos de ensayos clínicos de forma aislada para predecir los resultados para los pacientes que normalmente no participan en los ensayos, incluyendo para aquellos excluidos debido a su estado de salud.

"Los criterios de elegibilidad para los ensayos clínicos suelen ser bastante estrictos, por lo que los resultados no siempre son generalizables", dijo la autora principal, Alissa Visram, MD, del Instituto de Investigación del Hospital de Ottawa, en un comunicado publicado por ASH. "Que a los pacientes no les vaya tan bien como a los de los ensayos clínicos no debe sorprender, pero nuestro estudio es el primero en cuantificar la diferencia. Sugiere que necesitamos cambiar nuestro marco de referencia y contextualizar mejor los resultados que esperaríamos que tuvieran nuestros pacientes" [2].

Aunque en los últimos 20 años ha habido muchos avances en el tratamiento del mieloma múltiple, la enfermedad sigue siendo incurable y difícil de diagnosticar, porque sus primeros síntomas a menudo pasan desapercibidos. Datos de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica estiman que, en EE UU, 35.730 adultos serán diagnosticados con cáncer de la sangre en 2023 y que se producirán 12.590 muertes. La tasa de supervivencia a 5 años para el mieloma múltiple es del 58% [3].

Para hacer el estudio presentado en la reunión de la ASH, el investigador comparó las tasas de muerte, supervivencia libre de progresión (SLP) y eventos adversos (EA) que se informaron en los ensayos clínicos de Fase III para siete regímenes de tratamiento de mieloma múltiple que se utilizan con frecuencia,

con los resultados experimentados por 3.951 pacientes que recibieron los mismos regímenes en el sistema de salud de Ontario, Canadá, la provincia más grande de ese país, entre 2007 y 2020.

En el estudio solo se incluyeron los regímenes de tratamiento para los que se contaba con ensayos clínicos pivotaes, aleatorios de Fase II que se utilizaron para obtener su reembolso público en Ontario. Estos tratamientos incluyeron: lenalidomida (Revlimid)/dexametasona (Rd) y bortezomib (Velcade) más Rd para pacientes recién diagnosticados que no eran elegibles para un trasplante de células madre; y carfilzomib (Krypolis)-Rd, carfilzomib-dexametasona, daratumumab (Darzalex)-Rd, daratumumab más Vd y pomalidomida (Pomalyst)-dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recidivante.

**Resultados.** Los autores encontraron que los pacientes con mieloma múltiple tratados en la práctica clínica tenían peor supervivencia libre de progresión en comparación con los pacientes que participaron en 6 de los 7 ensayos clínicos estudiados, con un cociente de riesgo (HR) combinada de 1,44 (IC del 95%, 1,34-1,54) en el metaanálisis. Los pacientes también tuvieron peor supervivencia general en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos con 6 de los 7 regímenes, con un HR combinado de 1,75 (IC del 95%, 1,63-1,88) en el metaanálisis. Hay que destacar que los pacientes tuvieron tasas más altas de uso previo de lenalidomida en comparación con los pacientes que participaron en el ensayo.

Entre los regímenes, sólo pomalidomida-dexametasona tuvo un rendimiento tan bueno o ligeramente mejor en la práctica clínica que en los ensayos clínicos. En el comunicado que presentaron los investigadores en la reunión de la ASH dijeron que esto puede deberse a su uso en una población de pacientes "con exposiciones similares o ligeramente menores a terapias previas".

Aunque los autores señalaron que el estudio no fue diseñado para determinar qué causó las diferencias en los resultados, discutieron algunos factores que probablemente influyeron. Los pacientes eran en promedio mayores y tenían más comorbilidades que los de los ensayos clínicos, factores que se han observados previamente al comparar a los pacientes que participan en los ensayos clínicos con los pacientes que no lo hacen. Por esta razón, dijo Visram, es posible que los pacientes de la práctica clínica no hayan tolerado tan bien los tratamientos como aquellos que participaron en los ensayos. Los investigadores también señalaron:

Los ensayos clínicos suelen realizarse en centros médicos que tienen más probabilidades de atender a pacientes con

enfermedades raras; por tanto, los médicos están más familiarizados con la administración de regímenes complejos y con el tratamiento de su toxicidad.

Los grupos históricamente marginados a menudo quedan desproporcionadamente excluidos de los ensayos clínicos y pueden carecer de recursos para visitar las clínicas o adherirse al tratamiento, lo que puede llevar a peores resultados.

"Como médicos, debemos reconocer que los resultados pueden no ser tan buenos en la práctica clínica", dijo Visram en el comunicado. "A menudo utilizamos los resultados de los ensayos clínicos para explicar a los pacientes qué pueden esperar del tratamiento, pero es importante comprender que se puede estar causando más daño si no se sabe si este [resultado del ensayo clínico] es realmente aplicable a su paciente".

### Posibles cambios legislativos a la regulación brasileña de ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

**Tags: Consejo Nacional de Salud, independencia de los CEP, independencia de los CEI, sistema CEP-CONEP, acelerar la revisión de los ensayos clínicos**

Lexology publicó un artículo sobre los posibles cambios a la regulación brasileña de ensayos clínicos [1], sigue un resumen. En este momento Brasil no cuenta con una ley que regule la investigación biomédica en humanos, sino que cuenta con un mosaico de normas emitidas por el Consejo Nacional de Salud (CNS) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), pero esto podría cambiar. El pasado miércoles 29 de noviembre, la Cámara de Diputados aprobó el Proyecto de Ley n° 7082/2017 (en portugués, "Projeto de Lei n° 7082/2017"), que regula la investigación clínica en humanos y establece el Sistema Nacional de Ética para la investigación clínica en humanos. El texto ya había sido aprobado por el Senado, pero tendrá que volver a ser analizado porque la Cámara de representantes ha introducido algunos cambios.

Si la ley se aprueba en el Senado, entre los principales cambios al sistema actual figuran los siguientes:

- Reducción de los plazos otorgados a las entidades competentes para analizar los documentos y otorgar las aprobaciones;
- El Poder Ejecutivo sería responsable del registro, capacitación y supervisión de los Comités de Ética en Investigación (CEI en Brasil conocidos como CEP), y dejaría de ser una responsabilidad del Comité Nacional de Ética en Investigación (CONEP), entidad vinculada al Consejo Nacional de Salud;
- El CEP estaría vinculado a la institución responsable de la investigación, y;
- Cambiarían las reglas de acceso postensayo de los participantes a los tratamientos y pruebas diagnósticas aprobadas. El texto aprobado no excluye el derecho del paciente a acceder al tratamiento, sino que establece normas para su adquisición y mantenimiento.

Los investigadores pidieron más investigación para comprender mejor los factores que determinan estas diferencias entre los resultados de los ensayos clínicos y los de la práctica habitual.

### Referencias

1. Visram A, Chan KKW, Seow H, et al. Comparison of the efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world of treatments for multiple myeloma: a population-based cohort study. Presented at: 65th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA: December 9-12, 2023; Abstr 541. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-189506>
2. Studies uncover drivers of health disparities and opportunities to enhance equity. News release. PRNewswire. December 9, 2023. Accessed December 16, 2023. <https://prn.to/48iAXyP>
3. Multiple myeloma: statistics. Cancer.net. Updated March 2023. Accessed December 16, 2023. <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/statistics>

Otro aspecto importante de la ley consiste en alienar la regulación brasileña con las normas internacionales, pues eso simplificaría la realización de los estudios multicéntricos y fortalecería la confianza en el sistema de investigación global.

Estos cambios no cuentan con el apoyo de todas las partes involucradas. Sin embargo, sí se cree que se acelerarán los procesos de revisión ética y regulatoria.

Varias propuestas han suscitado preocupaciones éticas y por la seguridad del paciente en la CONEP, incluyendo las siguientes: que los CEP operen de manera independiente, con normativa propia; que el Poder Ejecutivo determine el organismo responsable de registrarlos, supervisarlos y capacitarlos; y que los CEP pasen a estar vinculados a las instituciones encargadas de realizar la investigación clínica.

Las entidades públicas relacionadas con la CONEP también se oponen a que ésta deje de participar en la regulación ética de la investigación clínica. Sostienen que, si los CEP son independientes y están vinculados a las instituciones que realizan los estudios, se debilitará el marco regulatorio nacional.

Los grupos de pacientes y la comunidad médica están a favor del cambio legislativo y dicen que las normas éticas, técnicas y científicas no se verán afectadas y serán inherentes a las actividades de todas las entidades involucradas en el proceso, tanto públicas como privadas.

Los que defienden la ley dicen que, de aprobarse, Brasil se posicionaría entre los diez primeros países en el ranking mundial de Investigación Clínica, pues contaría con un sistema legal ética y científicamente sólido, buenos investigadores, capacidad para reclutar participantes, diversidad étnica y un ecosistema de salud sólido. Según sus defensores, su impacto económico sería importante, del orden de varios miles de millones de reales.

### Fuente Original

1. DLA Piper. New bill establishing rules for clinical trials with humans and instituting the National Ethics System governing clinical research – Brazil. Lexology, 6 de diciembre de 2023

[https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=7ac82adc-f014-41d2-ae23-73165a3b6101&utm\\_source=Lexology+Daily+Newsfeed&utm\\_medium=HTML+email++Body++General+section&utm\\_campaign=Lexology+subscriber+daily+feed&utm\\_content=Lexology+Daily+Newsfeed+2023-12-07&utm\\_term=](https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=7ac82adc-f014-41d2-ae23-73165a3b6101&utm_source=Lexology+Daily+Newsfeed&utm_medium=HTML+email++Body++General+section&utm_campaign=Lexology+subscriber+daily+feed&utm_content=Lexology+Daily+Newsfeed+2023-12-07&utm_term=)

[um=HTML+email++Body++General+section&utm\\_campaign=Lexology+subscriber+daily+feed&utm\\_content=Lexology+Daily+Newsfeed+2023-12-07&utm\\_term=](https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=7ac82adc-f014-41d2-ae23-73165a3b6101&utm_source=Lexology+Daily+Newsfeed&utm_medium=HTML+email++Body++General+section&utm_campaign=Lexology+subscriber+daily+feed&utm_content=Lexology+Daily+Newsfeed+2023-12-07&utm_term=)

## EE UU Participación y transparencia de la industria en los ensayos clínicos más citados, 2019-2022.

(*Industry Involvement and Transparency in the Most Cited Clinical Trials, 2019-2022*)

Siena LM, Papamanolis L, Siebert MJ, Bellomo RK, Ioannidis JPA.

*JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2343425. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43425

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2811814> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** sesgo en los ensayos clínicos, conflictos de interés en ensayos clínicos, participación de la industria en ensayos clínicos

### Resumen

**Importancia.** La industria participa mucho en los ensayos clínicos que más se citan, y el compromiso de las empresas con la transparencia de los ensayos es muy variable.

**Objetivo.** Evaluar la forma en que participa la industria y las características de la transparencia de los ensayos clínicos recientes que más se citan en medicina.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio transversal consistió en una metainvestigación de los ensayos clínicos aleatorios y no aleatorios que se publicaron en 2019 o después. Se seleccionaron para el análisis los 600 ensayos clínicos sobre cualquier tipo de enfermedad o entorno, que en diciembre de 2022 hubieran atraído el mayor número de citas en Scopus. Los datos se analizaron entre marzo y septiembre de 2023.

**Principales resultados y medidas.** Los resultados de interés fueron el tipo de participación de la industria (como patrocinador, autor y analista) y la transparencia de los ensayos clínicos (protocolos, planes de análisis estadístico y disponibilidad de datos y códigos).

**Resultados.** Entre 600 ensayos con una mediana del tamaño de la muestra de 415 participantes evaluados (rango intercuartil: 124-1.046), 409 (68,2%) recibieron financiación de la industria y 303 (50,5%) fueron financiados exclusivamente por la industria. Un total de 354 ensayos (59,0%) incluyeron a autores de la industria, 280 (46,6%) involucraron a analistas de la industria y 125 (20,8%) fueron analizados exclusivamente por personal de la industria.

Entre los ensayos financiados por la industria, 364 (89,0%) llegaron a conclusiones que favorecían al patrocinador. La

mayoría de los ensayos (478 ensayos [79,7%]) incluyeron una declaración de disponibilidad de datos y la mayoría indicó la intención de compartir los datos, pero sólo 16 ensayos (2,7%) los habían puesto a disposición de otros.

Más de tres cuartas partes de los ensayos contaban con protocolos completos (482 ensayos [82,0 %]) o planes de análisis estadístico disponibles (446 ensayos [74,3 %]), pero sólo 27 ensayos (4,5 %) mencionaron explícitamente que habían compartido el código de análisis (8 fácilmente disponibles; 19 a través de una solicitud).

Los ensayos aleatorios tuvieron más probabilidades que los estudios no aleatorios de involucrar exclusivamente a analistas de la industria (107 ensayos [22,9 %] frente a 18 ensayos [13,6 %];  $p = 0,02$ ), de divulgar protocolos completos (405 estudios [86,5 %] frente a 87 estudios [65,9 %];  $P < .001$ ) y de contar con planes de análisis estadístico disponibles (373 estudios [79,7%] vs 73 estudios [55,3%];  $P < .001$ ). Casi todos los estudios no aleatorios financiados por la industria (90 de 92 estudios [97,8%]) favorecieron al patrocinador. Entre los ensayos financiados por la industria, la financiación exclusiva de la industria (odds ratio, 2,9; IC del 95 %, 1,5-5,4) y los autores afiliados a la industria (odds ratio, 2,9; IC del 95 %, 1,5-5,6) se asociaron con conclusiones favorables al patrocinador.

**Conclusiones e importancia.** Este estudio transversal ilustra que hay mucha participación de la industria en los ensayos clínicos más citados, no sólo en la financiación, sino también en la autoría de las publicaciones y la provisión de analistas de datos. La participación de la industria se asoció con conclusiones que favorecían al patrocinador. Si bien los ensayos más influyentes informaron que planeaban compartir datos y poner a disposición los protocolos y planes de análisis estadístico, los datos brutos y el código rara vez estaban disponibles.

## La FDA publica una base de datos que identifica a los responsables de ensayos clínicos que no informan los resultados

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** transparencia de los ensayos clínicos, informar los resultados de los ensayos clínicos, avergonzar al que no cumple las norma, desempeño de la FDA

Ed Silverman informó [1] que en un intento para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos, la FDA publicó a principios de diciembre de 2023 una página [2] con los avisos preliminares enviados a las empresas, universidades e

investigadores que no registraron los ensayos clínicos ni informaron los resultados de los estudios de forma oportuna.

Hasta ahora, la agencia ha enviado alrededor de 120 avisos preliminares, y si los interesados no responden, la FDA puede emitir un aviso de incumplimiento e imponer sanciones.

Statnews [1] explica que la Ley Federal de Enmiendas a la FDA, adoptada en 2007, exige que los patrocinadores registren los ensayos en ClinicalTrials.gov dentro de los 21 días posteriores a la inscripción del primer participante, y publiquen en esa misma base de datos un resumen de los resultados dentro de los 12 meses posteriores a la conclusión del ensayo. Pero esta ley no se cumple. Aproximadamente el 22% de más de 19.400 ensayos no han informado los resultados, según FDA *Trials Tracker* [3], un sitio web creado por investigadores del Reino Unido para monitorear el desempeño de la FDA. El sitio estima que, hasta el momento, la FDA podría haber impuesto multas por valor de más de US\$56.900 millones y sin embargo todavía no ha recaudado nada.

La FDA apenas comenzó a enviar los llamados avisos de incumplimiento hace dos años y sólo ha amenazado cinco veces con imponer una multa por no publicar los resultados de los estudios en ClinicalTrials.gov.

La buena noticia es que más del 90% de los fabricantes de medicamentos y universidades que recibieron las advertencias preliminares de los reguladores por no haber presentado los resultados oportunamente respondieron rápidamente colgando la información en ClinicalTrials.gov, según un análisis de 2021 realizado por *Universities Allied for Essential Medicines*, una organización sin fines de lucro dirigida por estudiantes de medicina que buscan mejorar el acceso a los medicamentos y reforzar la transparencia de la investigación.

El análisis también encontró que el tiempo promedio que los patrocinadores tardaron en responder después de recibir el aviso fue de solo tres semanas. La UAEM también señaló que la FDA no había utilizado su poder para imponer multas civiles y solicitó a la FDA que fuera más asertiva. Una de las sugerencias fue publicar los datos en una página web.

**Mejorar el registro y la notificación oportuna, precisa y completa del resumen de resultados en ClinicalTrials.gov. Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos (CTTI) *Improving Timely, Accurate, and Complete Registration and Reporting of Summary Results Information on ClinicalTrials.gov Clinical Trial Transformation Initiative [CTTI]***

2024 CTTI Report

[https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2024/01/CTTI\\_SuggestedPractices\\_ClinicalTrials-gov\\_FINAL.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2024/01/CTTI_SuggestedPractices_ClinicalTrials-gov_FINAL.pdf)

(de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: transparencia de los ensayos clínicos, registro de ensayos clínicos, saber utilizar el registro de ensayos clínicos, CTTI**

### Resumen

La Iniciativa para Transformar los Ensayos Clínicos (en inglés *Clinical Trial Transformation Initiative* CTTI), como parte de su asociación público-privada con la FDA, realizó este proyecto para apoyar y fortalecer el registro y la publicación del resumen de los resultados de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov de forma más sistemática, oportuna, precisa y completa. El estudio requirió una búsqueda bibliográfica y entrevistas en profundidad para investigar los factores y barreras para el registro y para la presentación de los resúmenes de los resultados de los ensayos, y obtener sugerencias para mejorar.

Posteriormente, CTTI utilizó la información obtenida a través de estas actividades para desarrollar una encuesta sobre las barreras

Los Institutos Nacionales de Salud también están siendo presionados para mejorar la supervisión de la publicación de los resultados de los estudios que financian.

A principios de este año, un análisis encontró que los NIH proporcionaron US\$362 millones en becas para realizar ensayos clínicos que inscribieron al menos a 41.000 niños durante un período de tres años, pero muchos resultados nunca se publicaron. En marzo, los NIH publicaron datos que mostraban que la notificación de los resultados de los ensayos clínicos patrocinados por la agencia ha ido mejorando: en el año fiscal 2022, el 41% de los resultados de los ensayos se publicaron en ClinicalTrials.gov, frente al 34% del año anterior y solo el 29% del año fiscal 2020. Como término medio, el 96% de los resultados de los estudios se enviaron finalmente a la base de datos, pero solo un tercio se presentaron en el plazo establecido.

El año pasado, un informe emitido por la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU encontró que los NIH no verificaron que se informaran los resultados en ClinicalTrials.gov de la mitad de los 72 ensayos financiados en 2019 y 2020.

La FDA reconoció la falta de "recursos presupuestarios específicos, dedicados exclusivamente a verificar el uso adecuado de ClinicalTrials.gov".

### Fuente Original

1. Silverman E. In response to criticism, FDA publishes new database of wayward clinical trial sponsors. Stat 14 de diciembre de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/12/14/fda-nih-clinical-trial-transparency/>
2. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance>
3. <https://fdaa.trialstracker.net/>

para el registro y la presentación de los resúmenes de resultados de manera oportuna, precisa y completa, y proponer soluciones.

Los encuestados dijeron que el principal desafío para registrar y reportar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos era la falta de comprensión por parte de los responsables de hacerlo, de los tipos de ensayos que se deben registrar, cuándo se debe registrar el ensayo, y cuando y para qué ensayos hay que colgar el resumen de los resultados.

También se identificaron problemas relacionados con la claridad de los requisitos, las políticas organizacionales y la falta de armonización con los requisitos de otras agencias reguladoras y registros. Los encuestados identificaron a la comunicación como factor clave para abordar los desafíos para el registro y la presentación de resúmenes oportunos, precisos y completos de los resultados en ClinicalTrials.gov, y sugirieron una estrategia

centralizada y proactiva que incluya la comunicación y la educación de las partes responsables del registro y la presentación de resúmenes de resultados en ClinicalTrials.gov.

Los encuestados también sugirieron que la FDA puede ayudar proporcionando recursos, por ejemplo sesiones informativas pregrabadas, eventos virtuales y presenciales, conferencias y talleres, y mejorando la comunicación para explicar las normas y las estrategias que utiliza para exigir su cumplimiento.

## EE UU. Guías de la FDA relacionadas con los datos y la evidencia de la práctica clínica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

**Tags: uso de datos de la práctica clínica, generar evidencia de la práctica clínica, guías de la FDA**

La guía [Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices](#) [1] actualiza y aclara cómo la FDA evalúa los datos de la práctica clínica (RWD) para determinar si son suficientes y se pueden utilizar en la toma de decisiones regulatorias sobre productos para la salud. También amplía las recomendaciones para los patrocinadores de ensayos que recopilan datos de la práctica clínica.

La guía [Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products](#) [2] presenta las consideraciones que deben tener en cuenta los patrocinadores que proponen diseñar un registro o utilizar uno existente para apoyar la toma de decisiones regulatorias sobre la eficacia o seguridad de un medicamento.

Los aspectos relacionados con el uso de los estándares de los datos que acepta la FDA para ser incluidos en solicitudes de comercialización que utilizan datos de la práctica clínica se han incluido en la guía [Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data](#) [3].

Apoyar el establecimiento de una infraestructura de datos sólida, el desarrollo de nuevos métodos y pruebas analíticas y la integración de la evidencia de la práctica clínica con los resultados de los ensayos clínicos tradicionales requerirá la colaboración de todos los sectores: servicios de salud, investigación y tecnología, además de la participación directa de los pacientes. Para contribuir a este proceso, la FDA está apoyando proyectos de investigación (o "demostración") que tengan como objetivo mejorar la calidad de los datos y de la evidencia que proviene de la práctica clínica (RWD y RWE). Es fundamental fortalecer los sistemas de generación y recopilación de nuevos y mejores datos, y analizarlos para obtener evidencia

que informe y mejore las numerosas decisiones que tomamos como consumidores, pacientes, familias, médicos y reguladores.

La FDA ya es capaz de revisar las solicitudes que incluyen o se basan exclusivamente en datos de la práctica clínica. Aceptar los análisis avanzados de datos, incluyendo los de la práctica clínica, también se ha incorporado en la Estrategia de Tecnología de la Información de la FDA para los años fiscales 2024-2027 [4]. Las iniciativas que está implementando la FDA seguirán promoviendo la concienciación y la coherencia en la revisión de las solicitudes de comercialización con datos de la práctica clínica.

En 2024, las agencias de salud de EE UU enfatizarán la evidencia que proviene de la práctica clínica, incluyendo los ensayos clínicos prospectivos que se realizan en los centros de atención médica, en el ámbito posterior a la comercialización y en el campo de las políticas de salud.

### Referencias

1. FDA. Draft: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. December 2023. Not for implementation. Contains non-binding recommendations. This guidance is being distributed for comment purposes only. Submit Comments by 02/20/2024.
2. FDA. Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products>
3. FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data. Guidance for Industry. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-standards-drug-and-biological-product-submissions-containing-real-world-data>
4. FDA. FDA Information Technology Strategy for Fiscal Years 2024-2027 <https://www.fda.gov/media/172067/download?attachment>

## La FDA actualiza los requisitos del consentimiento informado en los ensayos con riesgo mínimo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

**Tags: consentimiento informado, regulaciones CEI, investigaciones de riesgo mínimo**

El 21 de diciembre, Regulatory News [1] informó que la FDA ha publicado la versión definitiva de la norma que permite que los CEI (que en EE UU se conocen como *Institutional Review Boards* o IRB) dejen de exigir o cambien la información que se debe incluir en el consentimiento informado de los ensayos clínicos que acarrear un riesgo mínimo para los participantes. La nueva guía armoniza las normas de la FDA con otros requisitos

federales, incluyendo la Regla Común (Ver [Federal Register Notice https://public-inspection.federalregister.gov/2023-27935.pdf](https://public-inspection.federalregister.gov/2023-27935.pdf)).

La primera versión de esta nueva norma se emitió en 2018 y responde a la implementación de disposiciones de la Ley de Cuidados del Siglo XXI, que permite que la FDA elimine el requisito de consentimiento informado para ciertos ensayos clínicos de riesgo mínimo. Según dice Regulatory News en el

artículo que resumimos a continuación [1], hasta enero de 2024, cuando entró en vigor la nueva guía, la FDA solo eximía de consentimiento informado a los ensayos que se realizaban en situaciones en que está en peligro la vida, cuando se cumplen ciertos requisitos de investigación de emergencia y, con una exención presidencial, en el caso operaciones militares específicas.

La nueva guía establece cinco criterios para que los CEI renuncien o modifiquen el consentimiento informado:

- La investigación clínica implica “solo un riesgo mínimo” para los sujetos de investigación.
- Renunciar o alterar el consentimiento informado no afectará negativamente los derechos y el bienestar de los participantes.
- La investigación no podría llevarse a cabo sin la renuncia o la alteración del consentimiento informado.
- Cuando sea apropiado, los participantes recibirán información adicional relevante después de participar en la investigación.
- Cuando se trata de investigaciones que recopilan información privada identificable o muestras biológicas identificables, la investigación no podría llevarse a cabo de manera práctica sin utilizar la información o las muestras biológicas en un formato identificable.

El criterio que fue más cuestionado es el último, pero la FDA decidió adoptarlo para armonizar la norma con la Regla Común.

Otros comentaron que renunciar al consentimiento informado entraba en conflicto con los estándares internacionales, incluyendo el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. La FDA

no estuvo de acuerdo: “La renuncia solo se permite en circunstancias en las que los riesgos que la investigación representa para los sujetos son mínimos y donde un CEI/IRB ha revisado la investigación y ha determinado, entre otras cosas, que la renuncia o alteración no afectará negativamente los derechos y el bienestar de los sujetos. Si la investigación puede llevarse a cabo de manera práctica sin una renuncia al consentimiento informado, los investigadores no pueden obtener una renuncia bajo esta regla”, escribió la agencia.

Algunos comentarios expresaban preocupación por si el umbral de “riesgo mínimo” era demasiado vago y se pudiera usar indebidamente. También se sugirió que los CEI/IRB no deberían determinar lo que constituye “riesgo mínimo”. La agencia respondió incluyendo el siguiente párrafo en la versión final de la norma "Debido a la consistencia desde hace mucho tiempo en las definiciones de riesgo mínimo proporcionadas tanto en las regulaciones de la FDA como en la Regla Común, los CEI/ IRB tienen experiencia en la aplicación del término 'riesgo mínimo' a la investigación en seres humanos, incluyendo la determinación de cuándo una investigación clínica no implica más que un riesgo mínimo".

La FDA también se negó a agregar un nuevo proceso a los CEI para que documentaran la toma de decisiones sobre la exención o alteración de una investigación clínica, puesto que la FDA ya inspecciona los CEI para asegurarse de que siguen la normativa de la FDA a la hora de aprobar y revisar la investigación.

La FDA ha dicho que publicará una guía para ayudar a los CEI/IRB a aplicar esta nueva norma.

#### Fuente Original

1. Mary Ellen Schneider. FDA eases informed consent requirements for minimal risk trials. Regulatory News, 21 December 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/12/fda-eases-informed-consent-requirements-for-minima>

### Evaluación beneficio-riesgo de nuevos medicamentos y productos biológicos. Guía para la industria

(*Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products. Guidance for Industry*)

FDA, octubre 2023

<https://www.fda.gov/media/152544/download>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

#### Tags: evaluación riesgo-beneficio, guía de la FDA, aprobar medicamentos nuevos

La FDA anuncia la disponibilidad de una guía final para la industria titulada "Evaluación de beneficios y riesgos para los medicamentos y productos biológicos para humanos (*Benefit-Risk Assessment for Human Drug and Biological Products*)". La FDA ha desarrollado esta guía para cumplir con los compromisos adoptados en la sexta autorización de la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos Recetados (PDUFA VI) bajo el Título I de la Ley de Reautorización de la FDA de 2017, y con los requisitos de la Ley de Curas del Siglo XXI.

El objetivo de esta guía es proporcionar a los patrocinadores de medicamentos y otras partes interesadas mayor claridad sobre cómo la FDA incorpora las consideraciones sobre los beneficios, los riesgos y las opciones de gestión de riesgos de un medicamento en las decisiones regulatorias previas y posteriores a la comercialización de un producto, cuando se trata de solicitudes de medicamentos nuevos (en inglés *New Drug Application NDA*) o de licencias biológicas (en inglés *Biologics License Applications BLA*). Esta guía es la versión final del borrador de guía que lleva el mismo título y se publicó en septiembre de 2021.

**Europa. Experiencias y retos con el nuevo Reglamento Europeo sobre la Regulación de Ensayos Clínicos.***(Experiences and challenges with the new European Clinical Trials Regulation)*

Patrick-Brown TDJH, Bourner J, Kali S. et al.

*Trials* 2024;25(3) <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07869-x><https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-023-07869-x> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)**Tags:** CTIS, regulación de los ensayos clínicos en Europa, acelerar la aprobación de los ensayos clínicos**Resumen**

**Antecedentes.** El nuevo Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés *Clinical Trials Information System* CTIS) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), basado en el Reglamento de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (CTR EU 536/2014), entró en vigor el 31 de enero de 2022 y tenía como objetivo establecer un mecanismo más fácil y ágil para registrar los ensayos clínicos que se hacen en Europa. Este artículo se basa en la experiencia acumulada por los autores con el nuevo marco regulatorio tras haber realizado tres estudios multinacionales europeos de investigación clínica relacionados con enfermedades infecciosas propensas a brotes, y describe las ventajas y desventajas del nuevo procedimiento de presentación de solicitudes para realizar ensayos clínicos.

**Métodos.** Informamos el tiempo hasta la aprobación, el tamaño del expediente de la solicitud y el número de solicitudes de información (en inglés *Requests for Information RFI*) para cada estudio. También exploramos la experiencia de cada estudio con el marco regulatorio y el uso de CTIS, con el objetivo de documentar las consecuencias prácticas del sistema en la implementación de cada uno de los estudios. Este artículo evalúa la experiencia con tres estudios multinacionales realizados en Europa, que incluyeron entornos regulatorios de la UE y fuera de la UE.

**Resultados.** Si bien el tiempo necesario para recibir la aprobación regulatoria y ética ha mejorado desde que se

implementó la nueva regulación, los plazos para las aprobaciones siguen siendo inaceptablemente lentos, especialmente en el caso de los estudios que se realizan en el contexto de un brote en evolución. Hay evidencia de que el nuevo procedimiento de aprobación regulatoria incluye requisitos contradictorios para la presentación de solicitudes, acarrea mayor carga burocrática, incluye barreras para presentar modificaciones importantes y obstáculos técnicos debilitantes.

**Conclusiones.** El CTIS prometió bajar el listón administrativo, pero lamentablemente no lo ha logrado. Hay desafíos urgentes que se deben abordar y superar para que los que colaboran en proyectos de investigación internacional puedan gestionar eficazmente las futuras crisis de salud. Si bien el valor de la investigación multinacional sobre brotes es claro, las limitaciones y retrasos impuestos por el sistema, que plantean cuestiones éticas desafiantes sobre la regulación, son perjudiciales para toda la investigación clínica, especialmente para los estudios académicos financiados con fondos públicos. Este informe es relevante tanto para los reguladores como para los investigadores clínicos. Se espera que estos hallazgos ayuden a mejorar los ensayos clínicos paneuropeos, especialmente con fines de preparación y respuesta a epidemias.

**Registro del ensayo**

Este artículo hace referencia a las experiencias adquiridas durante la gestión de tres ensayos paneuropeos: EU-SolidAct's Bari-SolidAct (CT No. 2022-500385-99-00 - 15 March 2022) y AXL-SolidAct (CT No. 2022-500363-12-00 - 19 April 2022), y MOSAIC (CT No. 2022-501132-42-00 - 22 June 2022).

**Revisión de las normas de transparencia para el Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS) de la UE***(Revised transparency rules for the EU Clinical Trials Information System [CTIS])*

EMA, 6 de octubre de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-transparency-rules-eu-clinical-trials-information-system-ctis>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)**Tags:** CTIS, transparencia en los ensayos clínicos, publicación oportuna de los datos de los ensayos clínicos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha adoptado la Revisión de las Reglas de Transparencia CTIS [1] para la publicación de información sobre ensayos clínicos que se presentado a través del Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Los cambios realizados facilitarán el acceso a la información de los ensayos clínicos por las partes interesadas, incluyendo a los pacientes y a los profesionales de la salud, de una manera más rápida y eficiente.

Uno de los cambios clave que se incluyen en la norma revisada es la eliminación del mecanismo de aplazamiento, que permitía que los patrocinadores retrasaran la publicación de ciertos datos y documentos hasta siete años después de la conclusión del

ensayo para proteger los datos personales y la información comercial confidencial (CCI).

Las normas actualizadas logran un equilibrio entre la transparencia de la información y la protección de la información comercial confidencial. Benefician a los pacientes porque la información clave de los ensayos clínicos, que los pacientes señalaron como más relevante para ellos, se publica tempranamente. También simplifican los procesos que benefician a los patrocinadores de ensayos clínicos que tienen que proteger la información comercial y los datos personales. Finalmente, benefician a los profesionales de la salud porque el sistema resultante es más fácil de usar, facilita el acceso a la información sobre ensayos clínicos y la inscripción en ensayos clínicos, y también aumenta el conocimiento sobre las posibles opciones terapéuticas.

Estas actualizaciones fueron impulsadas por los comentarios de las partes interesadas y la experiencia acumulada tras el lanzamiento del sistema. Entre mayo y junio de 2023 se llevó a cabo una consulta pública de ocho semanas.

Las reglas de transparencia revisadas se aplicarán después de su implementación técnica en CTIS, incluyendo la creación de un portal público, que se espera esté finalizado en el segundo trimestre de 2024. La fecha efectiva de finalización del proceso y la fecha de entrada en vigor de las nuevas reglas se comunicarán a los usuarios del sistema antes de su aplicación.

### Acerca de CTIS

El CTIS es el punto de entrada único en la UE para que los patrocinadores soliciten la aprobación de los ensayos clínicos y los reguladores evalúen estas solicitudes. El sistema incluye una base de datos pública con una herramienta de búsqueda que pueden usar los profesionales de la salud, pacientes y público en

general, y pretende ofrecer el elevado nivel de transparencia previsto en la regulación.

La autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE), mientras que la EMA es responsable del mantenimiento del CTIS. La Comisión Europea supervisa la implementación del Reglamento de ensayos clínicos [2].

### Referencias

1. EMA. Revised CTIS Transparency Rules  
[https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/revised\\_ctis\\_transparency\\_rules\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/revised_ctis_transparency_rules_en.pdf)
2. EMA. Clinical Trials Regulation.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-regulation>

### Perú. Decreto Supremo que modifica e incorpora diversos artículos en el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017-SA. Decreto Supremo no 028-2023-SA

*El Gobierno de Perú*, 18 de octubre de 2023

<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5309883/4764233-decreto-supremo-n-028-2023-sa.pdf>

(de libre acceso en español)

Este decreto se emite teniendo en cuenta:

“Que, el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017-SA, establece el procedimiento para la autorización, ejecución y acciones posteriores a la ejecución de los ensayos clínicos en el país;

Que, el inciso 10 del numeral 2.1 del artículo 2 del citado Reglamento define a la enmienda como aquella descripción escrita de cambio(s) o aclaración formal de un protocolo de investigación y/o consentimiento informado;

Que, se hace necesario efectuar modificaciones e incorporar diversos artículos al Reglamento de Ensayos Clínicos, con la finalidad de regular los cambios menores al protocolo y/o formato de consentimiento informado, excluyéndolos del acto de enmienda;

Que, en virtud al numeral 18 del inciso 28.1 del artículo 28 del Reglamento que desarrolla el Marco Institucional que rige el Proceso de Mejora de la Calidad Regulatoria y establece los Lineamientos Generales para la aplicación del Análisis de Impacto Regulatorio Ex Ante, aprobado por Decreto Supremo N° 063-2021-PCM, el presente proyecto normativo se considera excluido del alcance del AIR Ex Ante, toda vez que no incorpora o modifica reglas, prohibiciones, limitaciones, obligaciones, condiciones, requisitos, responsabilidades o cualquier exigencia que genere o implique variación de costos en su cumplimiento, ya que únicamente se está incluyendo la regulación de los cambios menores al protocolo y/o al formato de consentimiento informado, diferenciándolos del acto de enmienda, debido a que, al estar referidos a modificaciones no sustanciales, sólo procederían con la aprobación del mismo Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) que aprobó su versión vigente;

De conformidad con lo establecido en el inciso 8 del artículo 118 de la Constitución Política del Perú; y en la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo”

El decreto se puede leer en el enlace que aparece en el encabezado, y establece que el consentimiento informado tiene que ser aprobado por un CEI registrado y acreditado por el INS, el patrocinador es el responsable de “asegurar la revisión y aprobación por un CIEI registrado y acreditado por el INS de todos los documentos vinculados a la realización de un ensayo clínico para su posterior presentación ante el INS, según lo establecido en el presente Reglamento, así como la autorización de la ejecución del ensayo clínico por la institución de investigación donde se realizará, antes de su inicio. Asimismo, cuando corresponda, garantizar que el cambio menor que se propone al protocolo y/o al formato de consentimiento informado se ajuste a lo establecido en el presente Reglamento y a las normas emitidas por la Dirección de Investigación e innovación en Salud – DIIS del Instituto Nacional de Salud, permaneciendo en el patrocinador la responsabilidad por la ejecución del protocolo”. Mientas que es obligación del investigador principal “Obtener la aprobación del ensayo clínico por un CIEI registrado y acreditado por el INS, antes de su inicio”.

El Anexo 4 detalla los elementos que debe incluir el consentimiento informado.

El Decreto permite que la revisión de ensayos clínicos multicéntricos se centralice en un solo CIEI.

“Artículo 60. Funciones de los Comités Institucionales de Ética en Investigación.

Los CIEI tienen las siguientes funciones respecto de los ensayos clínicos sometidos a su consideración:

(...)

i) Revisar y aprobar los documentos vinculados a la realización de un ensayo clínico para su presentación ante el INS, según lo establecido en el presente Reglamento. La aprobación inicial de los documentos para la realización de un ensayo clínico puede efectuarse por un único CIEI registrado y acreditado de cualquiera de las instituciones de investigación donde se realice el ensayo clínico cuando se trate de un ensayo multicéntrico, siempre que las normas de la Institución de Investigación lo permitan. En el caso de los ensayos con un solo centro, la aprobación inicial de los documentos para la realización de un ensayo clínico debe efectuarse por un CIEI registrado y acreditado por el INS. El CIEI que realice la aprobación, se encarga de realizar la supervisión y monitoreo del ensayo clínico, conforme a las disposiciones del Reglamento y a las que sean establecidas para tal efecto por el INS.”

**Artículo 85-A. Autorización de los cambios menores al protocolo de investigación y/o consentimiento informado.** El (los) cambio(s) menor(es) al protocolo de investigación y/o consentimiento informado proceden con la aprobación del mismo CIEI que aprobó su versión vigente, y el Patrocinador debe comunicarlo por escrito a la Dirección de Investigación e Innovación - DIIS del Instituto Nacional de Salud - INS en un plazo no mayor a diez (10) días hábiles previos a su implementación. Un cambio menor no genera una nueva versión del protocolo ni del formato de consentimiento informado autorizados; siendo que, en caso realizase una posterior enmienda al protocolo, esta debe contener, a su vez el cambio

menor realizado. La DIIS del INS aprueba mediante Resolución el listado de los supuestos taxativos y no sustanciales que son considerados como el(los) cambio(s) menor(es) al protocolo y/o al consentimiento informado.

**Artículo 85-B. Enmiendas y cambios menores en ensayos clínicos multicéntricos y de un solo centro de investigación.**

Cuando el ensayo clínico se realiza en más de un centro de investigación, la aprobación de las enmiendas y cambios menores al protocolo de investigación y/o formato de consentimiento informado se realiza sólo por el CIEI que aprobó la versión vigente del protocolo de investigación y/o formato de consentimiento informado, el mismo que está encargado de realizar la supervisión y monitoreo del ensayo clínico. En el caso de los ensayos clínicos con un único centro de investigación, la revisión y aprobación de las enmiendas y cambios menores al protocolo de investigación y/o formato de consentimiento informado se realiza sólo por el CIEI que aprobó la versión vigente del protocolo de investigación y/o formato de consentimiento informado.

Asimismo, el Patrocinador, las instituciones de investigación y los CIEIs involucrados pueden acordar mediante documento que un único CIEI acreditado de cualquiera de las instituciones de investigación donde se está realizando un ensayo clínico multicéntrico, puede evaluar y aprobar las enmiendas y cambios menores del ensayo clínico en su integridad, pudiendo encargársele a éste también la realización de la supervisión y monitoreo del ensayo clínico, o pudiendo mantenerse esta responsabilidad en el CIEI que aprobó la versión vigente.”

**Reino Unido. Nuevas guías de ensayos clínicos para mejorar la transparencia y avanzar en el desarrollo de nuevas terapias**

*(New clinical trial guidelines set to increase transparency and support progress in developing new therapies)*

*Institute of Cancer Research, 20 de octubre de 2023*

<https://www.icr.ac.uk/news-archive/new-clinical-trial-guidelines-set-to-increase-transparency-and-support-progress-in-developing-new-therapies>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: transparencia de los ensayos clínicos, calidad de los informes de ensayos clínicos, CONSORT -DEFINE, SPIRIT-DEFINE**

Se han desarrollado nuevas guías para ayudar a los investigadores a garantizar que los protocolos e informes de sus ensayos clínicos estén completos, sean de gran calidad y transparentes. Una mayor coherencia entre estos documentos facilitará las comparaciones entre diferentes estudios y reducirá las ineficiencias en la investigación.

Un equipo internacional de expertos en ensayos clínicos ha desarrollado dos guías, ambas se centran en ensayos clínicos de búsqueda de dosis, es decir de fases tempranas. A largo plazo, este trabajo podría tener un impacto significativo en el futuro de la investigación, mejorando su calidad y aumentando la divulgación del conocimiento científico, al mismo tiempo que mejora la atención y la seguridad del paciente.

**Mejorar la seguridad del paciente y la eficiencia de los ensayos clínicos**

Hay mucha variabilidad en la forma como se informan los resultados de los ensayos, pudiendo limitar su utilidad para otros investigadores, lo que podría obstaculizar el progreso médico. A

la vez, los bajos estándares para la presentación de informes y los protocolos mal diseñados ponen en riesgo la seguridad del paciente y desperdician los limitados recursos.

Investigadores de la Unidad de Estadísticas y Ensayos Clínicos (CTSU) del Instituto de Investigación del Cáncer de Londres (ICR) [1], junto con expertos internacionales, lideraron el proyecto DEFINE (*DosE-FIndiNg Extensions*) [2]. Este esfuerzo de colaboración fue impulsado por la necesidad crítica de ofrecer orientación específica para los ensayos de búsqueda de dosis de fase temprana [3], y dio como resultado la creación de nuevas listas de verificación para los equipos de investigación. Estos estudios, comúnmente conocidos como ensayos de fase I, son fundamentales y aportan información sobre cómo una terapia nueva interactúa con el cuerpo humano. Los investigadores los utilizan para controlar de cerca los posibles efectos secundarios y establecer las dosis efectivas y seguras de la terapia en investigación.

Los ensayos de fase I representan una proporción significativa de los ensayos clínicos en curso: en un año determinado puede haber casi el doble de ensayos de fase I que de fase III. Por esta razón, es importante que los investigadores que trabajan en esta

etapa del desarrollo clínico cuenten con una guía clara, tanto en entornos oncológicos como no oncológicos.

El ICR tiene experiencia significativa en esta área, ya que muchos ensayos de fase I se llevan a cabo en la Unidad de Desarrollo de Medicamentos conjunta del ICR y *The Royal Marsden NHS Foundation Trust*, incluyendo los ensayos de medicamentos descubiertos en el ICR.

### Cómo buscar aportes de expertos internacionales

La primera guía, CONSORT-DEFINE, se basa en la declaración de Estándares Consolidados de Informes de Ensayos (*Consolidated Standards of Reporting Trials* o CONSORT) de 2010. La segunda, SPIRIT-DEFINE, amplía la declaración de 2013 sobre los Elementos del Protocolo Estándar: Recomendaciones para Ensayos Intervencionistas (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* o SPIRIT).

Artículos sobre CONSORT-DEFINE [4] y SPIRIT-DEFINE [5] se han publicado en el *British Medical Journal*. Van acompañados de una editorial [6] escrita por la autora e investigadora principal, la profesora Christina Yap, quien dirige el equipo de ensayos adaptativos y de fase temprana en el ICR-CTSU [7].

Aunque SPIRIT y CONSORT representan lados opuestos del proceso de investigación clínica (planificación e informes), están fuertemente conectados. Por lo tanto, los investigadores decidieron desarrollar las dos ampliaciones de las guías simultáneamente.

Para el desarrollo de las guías siguieron el marco metodológico de la Red de Mejora de la Calidad y Transparencia de la Investigación en Salud (*Enhancing Quality and Transparency of Health Research Network* o EQUATOR) [8]. Tras decidir sobre 36 elementos candidatos para la lista de verificación SPIRIT-DEFINE y 44 para la lista de verificación CONSORT-DEFINE, el equipo DEFINE llevó a cabo un proceso Delphi modificado de dos rondas. Esta técnica estructurada utiliza un enfoque sistemático e interactivo para lograr una visión consensuada por el panel multidisciplinario de partes interesadas.

En la primera ronda participaron 206 participantes de 24 países, y 151 participantes dieron su opinión en la segunda ronda. Luego, un grupo de 34 especialistas de siete países sostuvo una reunión de consenso para discutir los resultados y determinar cuáles de los elementos que eran los candidatos más importantes para ser incluidos.

Después de la etapa final (prueba piloto de los borradores de las listas de verificación), el equipo confirmó 17 elementos nuevos y 15 modificados para SPIRIT-DEFINE, y 21 elementos nuevos y 19 modificados para CONSORT-DEFINE. Estos incluyen estrategias de dosificación, prevención de daños y características de diseño adaptativo, tales como adaptaciones provisionales y métodos estadísticos subyacentes. Estos elementos deberían ayudar a los equipos de investigación a proveer informes detallados de los diseños y resultados de los ensayos de búsqueda de dosis de fase temprana realizados en todo tipo de entornos clínicos.

### “Llenar una brecha crítica en la guía”

La Dra. Olga Solovyeva de la División de Estudios Clínicos del ICR, metodóloga del ensayo DEFINE y autora de ambos artículos, dijo:

“Los ensayos tempranos de búsqueda de dosis son una parte importante del proceso de desarrollo clínico y tienen características únicas que no se abordan adecuadamente en los informes y protocolos existentes. Creemos que estamos llenando un vacío crítico en la guía.

“Mejorar la transparencia en los informes de ensayos clínicos es fundamental para el progreso científico y el bienestar público. Los informes transparentes mejoran el diseño de los ensayos, generan confianza pública, descubren conflictos de intereses y promueven el crecimiento académico. También fomentan la responsabilidad y las prácticas de investigación éticas”.

### Fomentar la adopción generalizada

Las guías sólo pueden ser eficaces si se implementan y se siguen. Los investigadores decidieron estructurar las pautas DEFINE de forma similar a las conocidas pautas CONSORT 2010 y SPIRIT 2013, para que otros investigadores las pudieran usar de forma relativamente fácil y se pudieran aplicar a todos los entornos clínicos. Para maximizar el impacto de su trabajo, también impartieron varias clases magistrales que mostraban a los asistentes cómo utilizar las guías.

En una encuesta de seguimiento en línea, el 80% de los investigadores se describieron como “muy interesados” o “extremadamente interesados” en utilizar las directrices DEFINE. El equipo DEFINE está respondiendo a este interés con más clases magistrales y dos artículos que amplían la información, y escribirán otros con ejemplos prácticos para facilitar el aprendizaje de los usuarios.

En su editorial [6], la profesora Christina Yap, profesora de bioestadística de ensayos clínicos en el ICR, predice que las guías DEFINE mejorarán la calidad de los informes y, en última instancia, reducirán las ineficiencias e inconsistencias en la investigación. Al hacerlo, deberían impulsar avances fundamentales en la atención clínica.

También enfatiza que la presentación temprana de informes de ensayos clínicos de gran calidad es un aspecto fundamental para realizar investigaciones de calidad y no se debe considerar opcional. Ella cree que juntos podemos mejorar la presentación de informes de los ensayos de búsqueda de dosis de fase temprana, garantizando que la sociedad se beneficie de la investigación clínica transformadora.

CONSORT-DEFINE fue financiado por el Programa de Investigación Metodológica MRC-NIHR. Además, el ICR-CTSU recibe financiación para infraestructura programática de *Cancer Research UK*, que ayudó a respaldar este trabajo. SPIRIT-DEFINE no recibió otra financiación.

### Referencias

1. <https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit>
2. DEFINE (DosE-FIndiNg Extensions) project <https://www.icr.ac.uk/our-research/researchers-and-teams/professor-christina-yap/dose-finding-consort-extension-project>

3. Yap C, Bedding A, de Bono J, Dimairo M, Espinasse A, Evans J, Hopewell S, Jaki T, Kightley A, Lee S, Liu R, Mander A, Solovyeva O, Weir CJ. The need for reporting guidelines for early phase dose-finding trials: Dose-Finding CONSORT Extension. *Nat Med.* 2022 Jan;28(1):6-7. doi: 10.1038/s41591-021-01594-1
4. Yap C, Solovyeva O, de Bono J, Rekowski J, Patel D, Jaki T et al. Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance *BMJ* 2023; 383 :e076387 doi:10.1136/bmj-2023-076387
5. Yap C, Rekowski J, Ursino M, Solovyeva O, Patel D, Dimairo M et al. Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance *BMJ* 2023; 383 :e076386 doi:10.1136/bmj-2023-076386
6. Yap C. Let's make poor reporting of early phase dose finding clinical trials a thing of the past *BMJ* 2023; 383 :p2865 doi:10.1136/bmj.p2865
7. <https://www.icr.ac.uk/our-research/research-divisions/division-of-clinical-studies/icr-ctsu-early-phase-and-adaptive-trials>
8. Enhancing QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network's methodological framework <https://www.equator-network.org/>

## Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

### Hacia la objetividad en la valoración ética: legibilidad como parte de la comprensión de los formatos de consentimiento informado.

Verástegui E, Páez R, Arrieta O.  
*Gac Med Mex.* 2023;159(5):439-444.

<http://dx.doi.org/10.24875/GMM.23000256> (de libre acceso en español)

#### Resumen

**Antecedentes:** Se describe la experiencia sobre la legibilidad de los formatos de consentimiento informado (FCI) del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología de México.

**Objetivo:** Evaluar la legibilidad de una muestra seleccionada aleatoriamente de FCI sometidos para revisión entre el 1 de marzo de 2022 y el 31 de marzo de 2023. Se determinó el número de páginas, el tiempo que el lector invierte para leer el texto y el grado de escolaridad necesario para comprenderlo.

**Resultados:** Más de la mitad de FCI de investigaciones internas mostraron ser algo o muy difíciles de leer, la escolaridad necesaria para comprenderlos fue hasta de 9,9 años y el tiempo de lectura fue corto. Los textos de los FCI de investigaciones internacionales multicéntricas estuvieron dirigidos a un nivel escolar promedio de 5.5 años y tuvieron una legibilidad normal. La mayor parte de los ensayos externos requiere un tiempo de lectura superior a los 60 minutos por FCI.

**Conclusión:** Es necesario disponer de herramientas que den objetividad a la evaluación de los FCI en investigación por parte de los comités de ética y sean indicadores de su comprensión, tales como la legibilidad de los documentos.

### ¿Qué pasaría si los participantes en un ensayo clínico supieran que sus aportaciones no sirven de nada?

#### Un llamado a que se apliquen los requisitos de notificación de ensayos clínicos

*(What if trial participants knew their contributions were for naught? — A call for enforcing trial reporting requirements)*

Elise Gamertsfelder, Leeza Osipenko

*Medpage*, 28 de octubre de 2023

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/107038>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags:** abuso de los participantes en ensayos clínicos, transparencia en los ensayos clínicos, sesgo de publicación, evolución de la regulación sobre la transparencia en los ensayos clínicos, AllTrials, Transparimed

Cuando llego para hacer mi visita semanal para el ensayo clínico me reciben con una sonrisa cansada. Para algunos de mis participantes que viven en su casa, soy la única cara que han visto en toda la semana. Todos los pacientes son ancianos, padecen varios problemas de salud y participan en un ensayo clínico para probar un nuevo fármaco contra la amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR), una enfermedad sistémica, progresiva y mortal.

Aunque puede que estos pacientes no se beneficien directamente de la investigación en la que participan, serán de ayuda para sus hijos, nietos y parientes más jóvenes, y esperan que no sufran como ellos. Participar en un ensayo clínico suele conllevar un profundo coste personal: además de lidiar con su propia

enfermedad, los participantes soportan un incesante desfile de pruebas invasivas, luchan contra nuevos efectos secundarios y se preocupan por la exposición a sustancias nocivas. A menudo me pregunto cómo se sentirían estos pacientes si supieran que sus esfuerzos han sido en vano: en caso de que los datos del ensayo clínico nunca se comuniquen, los resultados nunca se publiquen y el estudio resulte inútil.

Los ensayos clínicos son el pilar de la medicina basada en la evidencia. Todos los resultados de los ensayos —positivos, negativos y neutros— deben hacerse públicos para que los pacientes, los médicos y los organismos reguladores puedan tomar decisiones en base a la transparencia. Sin datos completos, la evidencia se distorsiona: los daños se minimizan y los beneficios se exageran.

## Historia de los requisitos de notificación de ensayos clínicos

En EE UU, la notificación de los resultados de los ensayos clínicos relevantes, en el plazo de un año desde la finalización del estudio, ha sido un requisito legal desde principios de la década del 2000, por la Ley de Enmiendas de la FDA de 2007. Lamentablemente, menos de la mitad de los resultados de los ensayos se comunican oportunamente, y miles de resultados siguen sin comunicarse. Incluso en los ensayos de medicamentos huérfanos para enfermedades raras que no tienen tratamiento, o en los ensayos en los que participan niños y otras poblaciones vulnerables, las tasas de notificación siguen siendo decepcionantemente bajas.

Antes de 2007, en EE UU había muy poca legislación que obligara a informar los resultados de los ensayos clínicos, y la industria farmacéutica se aprovechó de ello. Se han documentado varios ejemplos de empresas farmacéuticas que ocultaron datos, provocando que el mercado se llene de medicamentos ineficaces o peligrosos.

La falta de transparencia no se limita a la industria farmacéutica. Los patrocinadores públicos y filantrópicos —organizaciones gubernamentales, universidades y organizaciones benéficas— también son culpables de ocultar en gran medida los resultados de sus investigaciones. Aunque sus razones para no informar pueden no estar motivadas por cuestiones comerciales, los patrocinadores públicos y filantrópicos que no informan sobre sus investigaciones contribuyen a la duplicación innecesaria de estudios, despilfarrando millones de dólares de los contribuyentes cada año. Aproximadamente la mitad de todas las investigaciones financiadas por los contribuyentes, realizadas por los NIH (Institutos Nacionales de Salud o *National Institutes of Health*) en 2019 y 2020, aún no han informado todos los resultados; en algunos casos, el instituto incluso recompensó a investigadores negligentes con la entrega de nuevas subvenciones.

La solución es sencilla: obligar y exigir que se notifiquen los resultados. Antes de la llegada de la Ley de Enmiendas, no existía ningún mecanismo útil para verificar el cumplimiento. La Ley de Enmiendas exige que los resultados de todos los ensayos clínicos relevantes se introduzcan en la base de datos ClinicalTrials.gov en el plazo de un año desde la finalización del estudio. Si un patrocinador se retrasa en informar los resultados de un ensayo, la FDA tiene la autoridad para emitir una advertencia y luego imponer una multa de hasta US\$13.000 por cada día que transcurra sin que se publiquen los resultados. Hasta este mes, la FDA podría haber recaudado al menos US\$56.000 millones en multas.

¿Por qué, entonces, no se ha impuesto ni una sola multa? Creemos que la redacción de la Ley de Enmiendas es la culpable. Concede a la FDA la facultad exclusiva de discrecionalidad: no obliga a la FDA a hacer cumplir la ley ni a recaudar multas; tampoco permite, como se comprobó en una demanda de 2020, que el público interfiera en la discrecionalidad del gobierno. La Ley de Enmiendas también exime a todos los ensayos clínicos que hayan finalizado antes de la promulgación de la ley. Dado que los ensayos clínicos para muchos de los fármacos que en la actualidad se recetan con más frecuencia se completaron antes de 2007, la falta de datos completos hace que sea mucho más difícil

comparar la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos con las de los más antiguos.

Las intensas campañas de base comunitaria, iniciadas por AllTrials y continuadas por TranspariMED, han logrado aumentar las tasas de notificación de resultados, pero aún queda trabajo por hacer. Afortunadamente, la presión política para rectificar las malas prácticas de transparencia de los ensayos clínicos ha ido en constante aumento. En enero, un comité del Congreso envió una dura carta al comisionado de la FDA y al director interino de los NIH, exigiendo evidencia de cómo se está aplicando la Ley de Enmiendas. En 2016, el entonces vicepresidente Joe Biden amenazó incluso con recortar la financiación para los investigadores infractores, pero hasta ahora no ha podido cumplir su promesa.

Las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales (*Universities Allied for Essential Medicines*), un colectivo de estudiantes activistas, también se han unido a la lucha, presentando una petición ciudadana a la FDA que resalta cómo la inacción de la agencia perjudica a los pacientes, a la comunidad científica y a la propia reputación de la FDA. La agencia tenía 180 días para responder a la petición que las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales presentaron en febrero de 2023. Dos días antes de la fecha límite de agosto, la FDA postergó su respuesta, citando que "requería tiempo adicional... debido a la complejidad de las cuestiones planteadas".

## Siguientes pasos

Resolver la crisis de la notificación de los ensayos clínicos implicará presionar continuamente a la FDA para que responda de forma sustantiva a las demandas del público, comprometiéndose de una vez por todas a dar prioridad a la seguridad de los pacientes y al intercambio de conocimientos esenciales. Se pueden escribir cartas de apoyo y añadirlas a la petición a la FDA.

También es necesario redefinir el lenguaje del estatuto de la Ley de Enmiendas para eliminar los poderes discrecionales, así como aplicar normas estrictas para asegurar la notificación. Al hacerlo, la FDA puede alinearse con los esfuerzos mundiales para promover la rendición de cuentas y la transparencia en la investigación clínica: las mejores prácticas de la OMS sobre el registro de ensayos y la presentación de informes sirven como punto de referencia para la comunidad internacional, con elementos de política específicos que se pueden aplicar y hacer cumplir de manera universal.

Por último, los ensayos financiados por los NIH y otros organismos públicos deben recibir la máxima prioridad cuando se inicie la aplicación de las normas de notificación, para evitar que se malgasten muchos más millones de dólares que aportan los contribuyentes. Ha llegado el momento de hacer una renovación completa que beneficie a la población estadounidense y esté en consonancia con el compromiso mundial de fomentar la confianza y la transparencia en la investigación clínica.

Elise Gamertsfelder, enfermera con maestría en Ciencias, es investigadora clínica. Anteriormente trabajó como enfermera haciendo ensayos clínicos con pacientes a domicilio y como enfermera de urgencias. La doctora Leeza Osipenko es fundadora y directora ejecutiva de Consilium Scientific, una organización sin ánimo de lucro dedicada a mejorar la calidad y la integridad de la investigación clínica.

Anteriormente fue directora de Consejería Científica en el Instituto Nacional para la la Salud Calidad de los Servicios de Salud (NICE o *National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido,

donde se encargaba de analizar la evidencia clínica presentada por la industria farmacéutica.

**Desafíos y posibles soluciones para lograr el verdadero consentimiento de los participantes en investigación en el norte de Tailandia: un estudio cualitativo.** (*The challenges and potential solutions of achieving meaningful consent amongst research participants in northern Thailand: a qualitative study*).

Greer RC, Kanthawang N, Roest J. et al.

*BMC Med Ethics* 2013;24 (111). <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00991-0> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags: consentimiento informado, entendimiento del consentimiento informado**

**Resumen**

**Antecedentes.** Lograr que los participantes otorguen un consentimiento válido puede ser desafiante, particularmente en contextos de baja alfabetización, pero es una parte vital de la protección de los participantes en la investigación en salud global.

**Método.** Exploramos los desafíos y las posibles soluciones para lograr que los participantes en investigación biomédica otorguen un consentimiento válido, a través de un estudio cualitativo con población que mayoritariamente pertenece a una minoría étnica constituida por tribus que viven en las montañas del norte de Tailandia, una población culturalmente diferente, con bajo nivel de alfabetización. Se realizaron entrevistas semiestructuradas a 37 personas que habían participado en investigaciones clínicas sobre el tifus de los matorrales, sus familiares, investigadores y otros informantes clave. Se realizó un análisis temático.

**Resultados.** Nuestro análisis identificó cuatro temas interrelacionados en torno a la capacidad de los participantes para dar el consentimiento: distintos grados de comprensión de la investigación, limitaciones relacionadas con el uso de traductores informales, cuestiones que afectan la decisión de unirse a la investigación y voluntariedad del consentimiento. Las sugerencias para lograr un consentimiento válido incluyeron el uso de traductores formales y lograr la participación de las comunidades con las que se va a hacer la investigación.

**Conclusiones.** Se debe apoyar la capacidad de los participantes para tomar la decisión de unirse a la investigación, pero hay que comunicar la información sobre la investigación a los posibles participantes de manera que la puedan comprender. Descubrimos que una mejor comprensión sobre el estudio y sus posibles beneficios y daños va más allá de la alfabetización o la traducción, y requiere prestar atención a factores sociales y culturales.

**Cómo el NICE (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia de los Servicios de Salud o National Institute for Health and Care Excellence) maneja los posibles conflictos de intereses de los pacientes expertos** (*How NICE manages the potential conflicts of interests of patient experts*)

NICE, 8 de agosto de 2023

<https://www.nice.org.uk/news/blog/how-nice-manages-the-potential-conflicts-of-interests-of-patient-experts>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags: conflictos de interés, agencias de evaluación de tecnología, comités asesores de NICE, grupos de pacientes**

Las personas que han tenido la experiencia aportan una valiosa perspectiva sobre el impacto que tienen las guías y los consejos de NICE (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud o *National Institute for Health and Care Excellence*).

Los comités independientes de evaluación de tecnología y de tecnologías altamente especializadas del NICE hacen recomendaciones sobre el uso de los nuevos medicamentos en el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra. Su labor se ve enormemente enriquecida por las opiniones de los usuarios de los servicios, de los cuidadores y del público en general, que contribuyen a garantizar que nuestro trabajo se base en las experiencias vitales.

Estos comités independientes formulan recomendaciones basadas en un análisis minucioso de toda la evidencia que respalda la eficacia clínica y económica del medicamento, para determinar si

este ofrece una buena relación calidad-precio al Servicio Nacional de Salud.

La naturaleza del papel que desempeña el NICE en el sistema de salud hace que con frecuencia experimentemos presiones de todo el ecosistema de la salud y de numerosas partes interesadas. Por ello, a lo largo de más de dos décadas, el NICE ha desarrollado procesos sólidos para garantizar que podemos ofrecer evaluaciones rigurosas e independientes de la compleja evidencia sobre las nuevas tecnologías para la salud. Esto incluye nuestra política para declarar y gestionar los intereses de todos aquellos que participan en los comités asesores del NICE. La política exige que cada persona —y la organización que la designa— declaren todos los intereses relevantes, financieros y no financieros que tengan para que el NICE pueda revisarlos. Un interés directo es aquel en el que existe, o se podría percibir que existe, una oportunidad para que la persona implicada en el trabajo con NICE obtenga algún beneficio.

Los grupos de pacientes deberán declarar los pagos que hayan recibido de los fabricantes. Reconocemos que estos pagos se realizan, y nuestros comités son conscientes de que tanto los

grupos de pacientes como las organizaciones benéficas que los representan aportan sus puntos de vista desde su propia perspectiva e intereses. El haber manifestado un interés no significa necesariamente que la persona o la organización estén en conflicto.

Nuestro objetivo es comprender los intereses que estos pacientes expertos puedan tener, lo que constituye un contexto importante para las declaraciones que puedan hacer en las reuniones de los comités.

Aunque los pacientes expertos desempeñan un papel fundamental en el proceso de revisión, ellos no son quienes toman las decisiones. En última instancia, los miembros de nuestro comité de revisión decidirán si un medicamento ofrece una buena relación calidad-precio para el Servicio Nacional de Salud y si el NICE debe recomendarlo, basándose en la evidencia disponible. Por lo tanto, nuestra política describe la estrategia sólida, basada en el riesgo, que utilizamos para manejar los posibles conflictos de intereses de los miembros del comité y, por lo general, si tienen un interés financiero directo los excluirá de la reunión.

El NICE también permite que el fabricante del medicamento participe en la reunión del comité, para corregir imprecisiones fácticas y responder a las preguntas que los miembros del comité puedan tener sobre la evidencia que respalda al medicamento.

Aplicar requisitos más estrictos a los pacientes expertos que a las empresas farmacéuticas —que se asume que tienen un interés financiero directo— para participar en las reuniones de los comités, sería desproporcionado en relación con el papel que desempeñan los pacientes expertos en las reuniones de los comités.

El NICE revisa periódicamente su política de manejo y declaración de intereses. Por ejemplo, se modificó en respuesta a

un estudio sobre la financiación de grupos de pacientes por parte de la industria, y ahora exige que los expertos designados por una organización declaren la financiación que la organización ha recibido del fabricante del medicamento en revisión.

También hemos considerado si deberíamos ampliar el plazo para declarar intereses que ya no son relevantes, más allá del requisito actual de 12 meses. Sin embargo, si un interés financiero ha dejado de ser relevante para la evaluación y ha dejado de serlo desde hace más de 12 meses, es poco probable que, si se declara, resulte en que se tome la decisión de impedir que la persona participe en la reunión. En términos generales, aumentaría la carga administrativa para los expertos sin aportar un cambio significativo a la evaluación sobre si esos intereses le impiden o no participar en la reunión del comité.

Las decisiones sobre el manejo de los intereses deben equilibrar la necesidad de que los comités asesores tengan acceso a los conocimientos apropiados en los campos que se están considerando, minimizando al mismo tiempo los riesgos a la percepción de que son capaces de evaluar objetivamente la evidencia.

La realidad es que muchas organizaciones de pacientes tienen vínculos financieros con la industria de las ciencias de la vida. Iniciativas, como la base de datos de Disclosure UK, han aumentado la transparencia de los pagos financieros que se han hecho a las organizaciones de pacientes en los últimos años, lo cual es un avance positivo que contribuye a que los miembros de nuestros comités sean conscientes de los conflictos que pueden tener los expertos, y permite adoptar una estrategia sólida basada en el riesgo para manejar los posibles conflictos de todos los que participan en las reuniones de los comités.

El NICE valora la contribución de los grupos de pacientes a su trabajo y continuará asegurándose de que escuchen sus voces.

### **Malentendidos terapéuticos en la investigación moderna.** (*Therapeutic misunderstandings in modern research*).

Heynemann S, Lipworth W, McLachlan SA, Philip J, John T, Kerridge I

*Bioethics*. 2024;38(2):138-152. doi: 10.1111/bioe.13241.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bioe.13241> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

**Tags: engaño terapéutico, consentimiento informado**

#### **Resumen**

Los ensayos clínicos desempeñan un papel crucial en la generación de evidencia sobre las intervenciones en salud y la mejora de los resultados para los pacientes actuales y futuros. Sin embargo, para cada uno de los participantes en ensayos clínicos, esta participación conlleva inevitablemente contrapartidas, porque tradicionalmente los ensayos se han diseñado para beneficiar a futuras poblaciones de pacientes más que para ofrecer una atención personalizada.

Cuando no se entiende la diferencia entre investigación y asistencia clínica y la probabilidad de obtener beneficios por participar en ensayos clínicos se habla de "engaño terapéutico".

La evolución del panorama de los ensayos clínicos, que incluye una mayor integración de los ensayos clínicos en los servicios de salud y la aparición de nuevas metodologías, puede reforzar la importancia del engaño terapéutico y otros malentendidos y, al mismo tiempo (paradójicamente), cuestionar su relevancia.

Utilizando los ensayos clínicos sobre el cáncer como ejemplo, describimos cómo los cambios metodológicos en los diseños de los ensayos clínicos de fase temprana y tardía, así como los cambios en el diseño y la prestación de los servicios de salud, influyen en el concepto de engaño terapéutico. Sugerimos que esto nos impulsa a reexaminar la ética de la investigación clínica, en particular en relación con el acceso a los ensayos, la selección de participantes, la comunicación y el consentimiento, y la delimitación de funciones o roles.

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

### Evaluación de la carga y el beneficio para el paciente: Una década de ensayos clínicos con cabozantinib.

(Assessing patient burden and benefit: A decade of cabozantinib clinical trials)

Hughes GK, Sajjadi NB, Gardner B, Ramoin JK, Tuia J, Haslam A, Prasad V, Vassar M.

*Int J Cancer*. 2023, 18 de diciembre doi: 10.1002/ijc.34812.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34812>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** valor de los ensayos clínicos para los participantes, ensayos clínicos en oncología, carga para los participantes en ensayos clínicos, cabozantinib

#### Resumen

El desarrollo de fármacos es complejo y costoso. Los participantes en los ensayos clínicos asumen riesgos, por lo que es esencial maximizar la eficiencia del ensayo y proteger la seguridad de los participantes. Identificar períodos de carga excesiva durante el desarrollo de fármacos puede informar su diseño, garantizar el beneficio para el paciente y prevenir daños.

Este estudio tuvo como objetivo analizar todos los ensayos clínicos con cabozantinib que se han publicado para evaluar los beneficios y las cargas para el paciente a lo largo del ensayo. Realizamos una revisión transversal retrospectiva de ensayos clínicos intervencionistas que utilizaron al cabozantinib para tratar el cáncer sólido. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane (CENTRAL) y ClinicalTrials.gov. Se extrajeron las tasas de eventos adversos, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SSP), la mediana de la supervivencia general y la tasa de respuesta

objetiva (TRO) para cada ensayo incluido. Calculamos las frecuencias de las características de los ensayos, las tasas acumuladas de eventos adversos de grado 3 a 5 y las TRO acumuladas.

De 1.735 estudios, se incluyeron 54 publicaciones que involucraron a 6.372 participantes y 21 cánceres. De los 54 estudios de nuestra muestra, 31 (57,41%) fueron ensayos de un solo brazo y 23 (42,60%) aportaron resultados negativos. Los ensayos entre y dentro de varias indicaciones mostraron resultados contradictorios a lo largo del tiempo. El riesgo acumulativo para los participantes aumentó con el tiempo y el beneficio clínico disminuyó.

Los hallazgos sugieren que el perfil de riesgo de cabozantinib aumentó entre 2011 y 2016, y luego se mantuvo elevado pero estable, mientras que el beneficio disminuyó con el tiempo. El uso de ensayos no aleatorios y de un solo grupo es preocupante. Se necesitan ensayos metodológicamente más rigurosos. Los resultados de los ensayos para diferentes indicaciones son inconsistentes y la administración empírica puede reducir la eficacia del fármaco.

### Supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad y otros criterios de valoración compuestos en oncología: hay que mejorar los reportes

(Progression-free survival, disease-free survival and other composite end points in oncology: improved reporting is needed)

Walia A, Tuia J, & Prasad V.

*Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:885–895. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00823-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** criterios de valoración en oncología, resultados de ensayos clínicos oncológicos, supervivencia general, supervivencia libre de progresión

#### Resumen

Los criterios de valoración compuestos, como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de enfermedad, se utilizan cada vez más como criterios de valoración indirectos /subrogados en la investigación oncológica, y con frecuencia se utilizan como criterio de valoración principal en los ensayos pivotaes que constituyen la base para las aprobaciones de la FDA y la EMA.

Dichas medidas de resultado combinan dos o más eventos distintos (por ejemplo, nuevo crecimiento tumoral, nuevas lesiones y/o muerte) en una única variable de resultado tras un periodo de tiempo. El uso de un criterio de valoración compuesto puede aumentar el poder estadístico de un ensayo clínico y disminuir el período de seguimiento necesario para demostrar eficacia, reduciendo así los costos; sin embargo, estas medidas tienen una serie de limitaciones.

Los resultados compuestos a menudo se definen de manera vaga, con definiciones que varían mucho entre los estudios, lo que complica la comparación de resultados entre los ensayos. Alterar la composición de los eventos incluidos en un resultado compuesto puede alterar las conclusiones del estudio, incluso si los efectos del tratamiento son estadísticamente significativos. Además, los eventos incluidos en un resultado compuesto a menudo varían en importancia clínica, reflejan vías biológicas diferentes y/o se ven afectados de manera distinta por el tratamiento. Por lo tanto, es esencial conocer el desglose preciso de los componentes para interpretar con precisión los resultados de los ensayos y evaluar el verdadero beneficio de una intervención. Sin embargo, en los ensayos clínicos de oncología rara vez se proporciona dicha información.

En esta Perspectiva, enfatizamos esta deficiencia mediante la revisión de 50 estudios que utilizaron la supervivencia libre de progresión como resultado publicado en cinco revistas oncológicas importantes, discutimos las ventajas y desafíos del uso de criterios de valoración compuestos y resaltamos la necesidad de informes transparentes que incluyan los diferentes componentes de estos eventos.

Portugal. **Gestión de riesgos en ensayos clínicos: evaluación de las prácticas vigentes en los centros portugueses de ensayos clínicos** (*Risk Management in Clinical Trials: Assessment of Current Practices at Portuguese Clinical Trial Sites*).

Vale M, Leite F, Madeira C.

*Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:2187-2196

<https://doi.org/10.2147/RMHP.S426411>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** gestión de riesgos en los ensayos clínicos, riesgos para los participantes en investigación, minimizar los riesgos de los ensayos clínicos

**Objetivo:** En los últimos años, en respuesta a la creciente complejidad y demanda de los ensayos clínicos, ha aumentado la preocupación por el uso de metodologías eficientes de gestión de riesgos. El objetivo principal de este trabajo es evaluar el nivel de implementación de las actividades de gestión de riesgos por parte de los equipos que trabajan en los centros de ensayos clínicos e identificar puntos de mejora.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal utilizando un cuestionario original no validado, diseñado para evaluar las prácticas de gestión de riesgos en los centros de ensayos clínicos portugueses. La encuesta basada en la web se envió por correo electrónico a los centros de ensayos clínicos identificados y estuvo disponible durante un mes. Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir los hallazgos.

**Resultados:** En total, 46 centros de ensayos clínicos aceptaron participar en este estudio. Las respuestas a las encuestas

mostraron que, aunque el 57,0% de los centros informaron que utilizaban una herramienta sistemática de gestión de riesgos, sólo nueve (19,6%) describieron una herramienta o documento estándar que captaba sistemáticamente el análisis de riesgos a nivel del sitio. La mayoría de los sitios (87,0%) se mostraron dispuestos a utilizar una herramienta de gestión de riesgos diseñada específicamente para sus necesidades operativas, siendo la falta de conocimiento sobre la gestión de riesgos el principal motivo en contra de su implementación.

**Conclusión:** Este trabajo indica que los centros de ensayos clínicos que fueron encuestados suelen reconocer la importancia de las metodologías de gestión de riesgos y las ven como una oportunidad para anticipar las dificultades en la realización del ensayo y optimizar el uso de los recursos de los centros. Sin embargo, debido principalmente a la falta de experiencia con metodologías de gestión de riesgos, estos sitios no están implementando estas estrategias para gestionar sus actividades relacionadas con los ensayos. En este contexto, puede resultar útil desarrollar una herramienta de gestión de riesgos para dichos centros.

**Actualización de Acelyrin, Inc. sobre su programa de desarrollo clínico de Izokibep**

(*Provides Update on Izokibep Clinical Development Program*)

Acelyrin, Inc 27 de noviembre de 2023

<https://www.globenewswire.com/news-release/2023/11/27/2786538/0/en/ACELYRIN-INC-Provides-Update-on-Izokibep-Clinical-Development-Program.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags:** CRO, artritis psoriásica, izokibep, hidradenitis supurativa, fraude en la investigación

Acelyrin, Inc, una empresa biofarmacéutica que realiza ensayos clínicos de última etapa con el objetivo de acelerar el desarrollo y la entrega de medicamentos transformadores en el campo de la inmunología divulgó una actualización sobre su programa de desarrollo clínico de izokibep, incluyendo su ensayo global de fase 2b/3 con izokibep para tratar la artritis psoriásica (“ensayo PsA”).

**Antecedentes.** En septiembre de 2023, Acelyrin reveló los resultados sobresalientes de la Parte B de su ensayo de Fase 2b/3 que evalúa el uso de izokibep en el tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a grave (“ensayo HS”). Teniendo en cuenta ciertos factores de confusión que se observaron durante el ensayo, incluyendo interrupciones del tratamiento sin eventos adversos y un marcado aumento en las tasas de placebo durante la segunda mitad del estudio, la empresa adoptó medidas de control de calidad que fueron más allá de las habituales. Estas medidas se utilizaron para evaluar la implementación de los ensayos en curso con izokibep incluyendo: la ampliación abierta (no ciega) de su ensayo en pacientes con hidradenitis supurativa, el ensayo de fase 3 en pacientes con hidradenitis supurativa y en el ensayo en pacientes con artritis psoriásica.

Estos ensayos están siendo realizados por la misma Organización de Investigación por Contrato (CRO). Esta CRO no implementa ningún otro ensayo en nombre de Acelyrin, solo el programa clínico de izokibep.

**Ensayo en pacientes con artritis psoriásica.** El diseño del ensayo en curso para la artritis psoriásica consta de cuatro brazos: 160 mg administrados cada semana (QW), 160 mg administrados cada dos semanas (Q2W), 80 mg administrados cada cuatro semanas (Q4W) y placebo. Recientemente, el equipo de Acelyrin identificó errores de ejecución en los ensayos clínicos que involucran a su CRO y a uno de los proveedores contratados por el CRO. Acelyrin ha confirmado que el protocolo que describía la secuencia de dosificación era correcto. Sin embargo, el proveedor lo programó incorrectamente, lo que provocó un error de secuenciación que no se identificó durante las pruebas que hicieron los proveedores. Como resultado, algunos pacientes en los grupos de 160 mg cada 2 semanas y 80 mg cada 4 semanas recibieron placebo y tratamiento activo en orden aleatorio en lugar del patrón alterno que se esperaba. Es importante destacar que estos errores de secuenciación no constituyen ningún riesgo para la seguridad del paciente y ningún paciente recibió dosis superiores a las que se habían incluido en el protocolo para el grupo de dosificación QW más frecuente de

160 mg. Se ha corregido el error de programación y la secuencia de dosificación.

Se está trabajando para determinar las implicaciones de los errores de secuenciación en los brazos de 160 mg cada 2 semanas y 80 mg cada 4 semanas. Según la revisión que ha hecho Acelyrin hasta la fecha y teniendo en cuenta que los brazos placebo y 160 mg QW fueron diseñados para recibir una dosis semanal constante, la compañía no tiene motivos para creer que los brazos de 160 mg QW y placebo se verán afectados.

**Próximos pasos.** Acelyrin está haciendo una revisión amplia de los ensayos en curso con izokibep, incluyendo la calidad de la ejecución por parte del CRO. Acelyrin contratará a un tercero para realizar una auditoría independiente de los ensayos que realiza el CRO para Acelyrin, incluyendo el ensayo de la hidradenitis supurativa y el de la artritis psoriásica. Acelyrin no utilizará a esta CRO para ningún otro ensayo nuevo. Según el resultado de su evaluación en curso y la auditoría planificada, la Compañía determinará el mejor camino a seguir para el desarrollo de izokibep, para beneficio de los pacientes. Esto incluirá determinar si transfiere los ensayos en curso a otra CRO o los completa con la CRO que tiene contratada.

A la espera de que se complete la evaluación por parte del auditor externo, Acelyrin planea informar los datos sobresalientes de su ensayo en la artritis psoriásica durante el primer trimestre de 2024.

La compañía había presentado previamente datos diferenciados a las semanas 16 y 46 de un ensayo de fase 2 durante el cual se habían administrado 80 mg de izokibep cada dos semanas a pacientes con artritis psoriásica y que no fue realizado por la CRO. Estos resultados mostraron respuestas que aumentaban con la dosis tan pronto como un mes después de iniciar el tratamiento, y siguieron aumentando con el transcurso del tiempo. Los resultados de eficacia a largo plazo del mismo

ensayo que se presentaron recientemente en la reunión anual del Colegio Americano de Reumatología mostraron que con una mayor duración del tratamiento, los pacientes experimentaron una resolución duradera y cada vez más profunda de todas las manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica, ocasionando mayores mejoras en la calidad de vida a medida que avanzaba el ensayo, medido a través del cuestionario sobre el impacto de la artritis psoriásica (*Psoriatic Arthritis Impact of Disease questionnaire*). El modelo elaborado a partir de los datos de la Fase 2 del ensayo en pacientes con artritis psoriásica predijo la posibilidad de que la eficacia aumentara con dosis superiores a los 80 mg cada dos semanas. El ensayo en curso sobre su efecto en la artritis psoriásica incluye dosis más altas diseñadas para evaluar la posibilidad de maximizar aún más las respuestas de los pacientes.

"Estamos decepcionados por estos hechos, especialmente porque los pacientes necesitan mejores opciones de tratamiento para la artritis psoriásica y la hidradenitis supurativa", afirmó Shao-Lee Lin, MD, PhD, fundador y director ejecutivo de Acelyrin. "Sin embargo, somos una empresa fundada en la verdad y la transparencia, y estamos agradecidos porque gracias a la tenacidad de nuestro equipo interno hemos podido identificar estos errores. Estamos comprometidos con ofrecer el mejor resultado posible para beneficio de los pacientes, médicos y accionistas, mientras seguimos desarrollando izokibep como tratamiento potencialmente diferenciado para múltiples problemas inmunológicos".

La Compañía reportó que el 30 de septiembre de 2023 tenía US\$788,4 millones en efectivo, con lo que puede financiar operaciones hasta alcanzar hitos clave que aporten valor a toda su cartera de programas clínicos.

La Compañía presentó hoy por separado un Formulario 8-K relacionado.

### **ACTUALIZACIÓN: Nektar demanda a Lilly por estropear el análisis de los ensayos clínicos sobre el eczema y la psoriasis**

(UPDATE: *Nektar accuses Lilly of botching analysis of eczema, psoriasis clinical trials in lawsuit*)

Nick Paul Taylor

FiercePharma, 7 de agosto de 2023

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/nektar-accuses-lilly-botching-analysis-eczema-psoriasis-clinical-trials-posts-revised>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)*

**Tags: competencia ilícita en la investigación clínica, Eli Lilly, conducta de la industria, rezpeg, rezpegaldesleukin**

Nektar Therapeutics ha acusado a Eli Lilly de estropear el análisis de los datos de los ensayos de fase 1b en eczema y psoriasis. Lilly, que supuestamente confirmó los errores, devolvió los derechos sobre rezpegaldesleukin (rezpeg) a principios de este año, tras hacer los análisis que ahora parecen haber tergiversado la eficacia del candidato.

Nektar también ha presentado una demanda contra Lilly, según una denuncia presentada en el Tribunal de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Norte de California.

"Este caso involucra la muy familiar circunstancia en que una gran empresa farmacéutica se centra en elevar sus ganancias por

encima de todo lo demás", escribió Nektar en la denuncia. "Lilly, una de las compañías farmacéuticas más grandes del mundo, eludió sus responsabilidades clínicas y contractuales con su socio, Nektar, con sede en San Francisco".

Nektar dijo en un comunicado de prensa que Lilly hizo los análisis previos incorrectamente. En septiembre, la gran farmacéutica de Indianápolis aprovechó la reunión de la Academia Europea de Dermatología y Venereología para compartir datos de los ensayos clínicos de fase 1b que probaron el conjugado de IL-2 rezpeg en pacientes con dermatitis atópica y psoriasis. Lilly devolvió los derechos de rezpeg a Nektar, junto con los datos clínicos sin procesar, en abril.

Esa fue la primera vez que Nektar tuvo la oportunidad de revisar los archivos completos con los datos de los pacientes. La revisión

hizo saltar las alarmas. Nektar contrató a una empresa de estadística independiente para analizar los datos sin procesar, lo que aportó nuevos datos de eficacia. Algunos de los resultados difieren dramáticamente de los hallazgos publicados por Lilly.

Para la dosis alta de rezpeg, en el análisis que hizo Nektar, la mejora media ajustada por placebo en la escala de eczema de la dermatitis atópica fue del 36%, en comparación con el 17% en la publicación de Lilly. Igualmente, la proporción de personas que recibieron la dosis alta y experimentaron una mejora del 75% o más aumentó del 29% en el análisis de Lilly al 41% en el análisis de Nektar.

El análisis de Nektar también arrojó resultados diferentes para el ensayo de la psoriasis. Las diferencias entre los análisis de Lilly y Nektar incluyen la proporción de pacientes que tuvieron una mejora del 75% o más de los síntomas. Lilly dio la cifra de 11%. Nektar ahora dice que en realidad es el 21%.

Según Nektar, Lilly al hacer el análisis de los datos en la dermatitis atópica "calculó mal el sistema de puntuación validado EASI de 72 puntos y excluyó ciertos datos de los pacientes que estaban disponibles". La biotecnológica añadió que los criterios de valoración de eficacia en la psoriasis "se calcularon mal para el sistema de puntuación PASI validado de 72 puntos". Nektar se puso en contacto con Lilly y, según se informa, recibió una confirmación por escrito de los errores.

Los análisis sugieren que rezpeg puede ser más eficaz de lo que se pensaba anteriormente, tanto para tratar el eczema como la psoriasis. Eso daría un impulso a Nektar, que colocó al rezpeg en el centro de su plan revisado de I+D a principios de este año. Las acciones de la biotecnológica, que está recuperándose de su sonado fracaso en el cáncer, subieron un 14,5%, a 61 centavos.

"Los datos refuerzan aún más la importancia de la estrategia renovada de Nektar para utilizar rezpeg en un sólido ensayo de fase 2b en pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento

previo con productos biológicos y con dermatitis atópica de moderada a grave en octubre de este año", dijo el director ejecutivo Howard Robin en un comunicado.

En la demanda, Nektar acusó a Lilly de comprar otra empresa, Dermira, con un candidato a medicamento competidor y luego ejecutar "un plan para garantizar que rezpeg nunca tuviera éxito".

"El plan de Lilly fue diseñado para justificar la eventual rescisión del acuerdo de las partes, evitar pagos significativos adeudados a Nektar en virtud de este y empañar a rezpeg, retrasando o impidiendo así su introducción en el mercado para competir contra el medicamento candidato recién adquirido por Lilly", se afirma en la denuncia.

Lilly defendió la decisión de abandonar rezpeg y el fracaso del medicamento en la fase 2 en un comunicado proporcionado a Fierce Biotech.

"El ensayo de fase 2 de rezpeg no alcanzó los criterios de valoración principales para la indicación principal [lupus eritematoso sistémico] y, por lo tanto, tomamos la decisión basada en datos de interrumpir su desarrollo", dijo Lilly. "Nuestra decisión de poner fin a la colaboración con Nektar se basó en la totalidad de la evidencia relacionada con el producto, incluyendo estos resultados del ensayo fase 2 en lupus eritematoso sistémico".

El comunicado continuó: "Lilly cumplió y continúa cumpliendo con sus obligaciones bajo el acuerdo de colaboración con Nektar y está comprometida con los más altos estándares científicos y de investigación en el desarrollo de terapias para avanzar en la atención al paciente".

El acuerdo ya ha finalizado y Nektar tiene control total sobre rezpeg "y la capacidad de seguir desarrollando el activo", concluyó Lilly.

## CRO se defiende de las acusaciones de Pfizer

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

### Tags: CRO, Care Access, enfermedad de Lyme, Valneva

Según informó Statnews [1] Pfizer culpó a Care Access por el ensayo clínico de una vacuna contra la enfermedad de Lyme. Care Access había inscrito a unos 3.000 pacientes en el ensayo, pero fueron descartados en febrero pasado después de que Pfizer y su socio, Valneva, afirmaran que se habían encontrado violaciones de las Buenas Prácticas Clínicas en los lugares del estudio.

Pfizer y Valneva sostuvieron que no hubo problemas de seguridad ni eventos adversos que motivaran la decisión. Con esa decisión se descartaron los datos de aproximadamente la mitad de los reclutados, por lo que se retrasará un año el desarrollo de la vacuna, y Care Access despidió a cientos de empleados.

Informes posteriores indicaron que Care Access había alertado a Pfizer sobre problemas con el estudio, pero le habían dicho que

continuara con su trabajo. Care Access argumentó que la compañía trabajó en estrecha colaboración con Pfizer "en cada paso del camino, desde el diseño hasta la ejecución, para llegar a los participantes en comunidades remotas y a veces inaccesibles donde la enfermedad de Lyme es endémica".

Pfizer y Valneva habían planeado originalmente inscribir a 18.000 personas en el ensayo de fase 3. Actualmente hay 9.000 personas inscritas.

Care Access emitió una actualización para decir que la FDA inspeccionó sus operaciones del 2 al 10 de octubre y no encontró violaciones técnicas.

### Fuente Original

1. Silverman Ed. CRO claims there was no misconduct in Lyme vaccine trial it ran for Pfizer. Statnews, 11 de octubre de 2023 <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/10/11/pfizer-lyme-vaccine-cro-clinical-trial/>