

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 23, número 2, mayo 2020



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
StevenOrozco Arcila, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2020; 23(2)

Investigaciones	
☞COVID-19 y la búsqueda de medicamentos y vacunas: Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) Comité Ejecutivo de ISDB	1
☞Investigadores detectan que los ensayos de la vacuna contra el VPH relegan la seguridad a un segundo plano Frederik Joelving	2
La magia de la aleatorización versus el mito de la evidencia a partir de la práctica clínica Rory Collins, Louise Bowman, Martin Landray, Richard Peto	5
Publicaciones de ensayos clínicos: ¿son suficientes para tomar decisiones terapéuticas? Hans-Georg Eichler, Guido Rasi	10
Características de los ensayos asociados con medicamentos aprobados por la FDA en 2015 y 2016 Eckert, Joy C.	11
COMPare: un estudio prospectivo de cohorte que corrige y controla 58 ensayos mal informados en tiempo real Ben Goldacre, Henry Drysdale, Aaron Dale, Ioan Milosevic et al	12
Sesgo y estereotipos entre los investigadores y los profesionales clínicos: Perspectivas sobre el reclutamiento de minorías para los ensayos clínicos en oncología. Soumya J. Niranjani, Michelle Y. Martin, Mona N. Fouad, Selwyn M. Vickers, Jennifer A. Wenzel, Elise D. Cook	12
Brazos control que contienen adyuvantes en ensayos pivotaes de la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano: restauración de una metodología previamente inédita Peter Doshi, Florence Bourgeois, Kyungwan Hong, Mark Jones, Haeyoung Lee, Larissa Shamseer, O'Mareen Spence, Tom Jefferson	13
Reconceptualizar los análisis riesgo-beneficio: el caso de investigar la cura del VIH Robert Steel	13
Hallazgos incidentales en las imágenes de los ensayos clínicos Ohad Oren; Ron Blankstein; Deepak L. Bhatt	14
Traducción de modelos preclínicos a humanos Douglas K. Brubaker, Douglas A. Lauffenburger	16
Proceso de evaluación de riesgos por comités de ética de investigación: fundamentos, deficiencias y preguntas abiertas. Pranab Rudra, Christian Lenk	16
Capacitación de miembros del comité de ética clínica entre 1992 y 2017: revisión sistemática Ong YT, Yoon NYS, Yap HW, et al	17
Comunicación y difusión de los resultados de la investigación a los participantes en el estudio: evaluación de las expectativas y preferencias de los participantes y los investigadores. Cathy L. Melvin, Jillian Harvey, Tara Pittman, Stephanie Gentilin, Dana Burshell, Teresa Kelechi	17

Comités de Ética	
[Re]pensando valores sobre investigación científica en producción de ciencia y tecnología: ¿Son los comités de ética un lugar para difundir esta discusión?	18

Ensayos Clínicos y Ética	
¿Por qué hay investigadores que aceptan el doble estándar en la investigación clínica?	18
La vacuna del VPH y la prevención del cáncer de cérvix	18
Materiales para enseñanza	20
☞Una investigación de Google sugiere que los esfuerzos por anonimizar los datos de los pacientes no son infalibles	20
Los ensayos clínicos pragmáticos y los hallazgos secundarios	21
☞El "consentimiento implícito" en el plan piloto de la vacuna contra la malaria de la OMS ¿Es éticamente permisible?	23
Investigadores se apresuran a probar la vacuna contra el coronavirus en personas sin saber qué tan bien funciona en animales	24

Globalización y Ensayos Clínicos	
Para reanudar los ensayos clínicos en Costa Rica	26

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados	
Después de que un juez determinara que la norma de la FDA es ilegal, los patrocinadores de ensayos tendrán que informar una década de resultados antiguos	28
Funcionarios de la FDA y la MHRA enfatizan la importancia de la integridad de los datos en ensayos clínicos	29
☞Victoria para la transparencia médica: Europa mantiene el acceso a los informes de ensayos clínicos	30
☞El regulador danés contempla sanciones, incluyendo tiempo en prisión, para los patrocinadores de ensayos que no publican resultados	30
Años más tarde, los datos sin procesar de los ensayos clínicos nos indican el alcance de los riesgos cardíacos de Avandia	32
Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes	
Los riesgos que los pacientes con VIH/Sida están dispuestos a aceptar	33
☞Muchos ensayos no son éticos, empezamos por mejorar el consentimiento informado	33
☞Ensayos clínicos fase I y consentimiento informado	35
Cómo informar sobre la suspensión de un ensayo clínico a los participantes	36
La FDA fomenta la inclusión de pacientes mayores en ensayos de cáncer	37
Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés	
Los eventos adversos en los ensayos clínicos Fase I	38
Hay que asegurar que los ensayos clínicos escogen bien la atención habitual	39
☞Estimaciones del éxito de los ensayos clínicos	42
Mejoras a la notificación de eventos adversos graves (SAE) durante los ensayos clínicos	43
Empresa implementa el consentimiento informado electrónico	44
Evidencia de la práctica clínica: los ahorros en costos y tiempo atraen a los patrocinadores mientras las dificultades persisten	44
Las empresas y el análisis de las bases de datos de las clínicas y hospitales	46
Una nueva tendencia en el desarrollo de medicamentos: aprovechar los datos del acceso ampliado	47
Repensar los ensayos clínicos para medicamentos contra el cáncer de próxima generación	48
La nueva compañía de "evidencia en la práctica clínica" aprovecha las sociedades médicas para producir datos para la industria farmacéutica	51
El posible uso de blockchain en los ensayos clínicos	52
¿Cuáles son las compañías biofarmacéuticas que están contratando a las CROs? PPD lo explica en una OPI por US\$100M	53

Investigaciones

☞ COVID-19 y la búsqueda de medicamentos y vacunas: Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) Comité Ejecutivo de ISDB Abril, 2020

La pandemia de COVID-19 ha puesto a todo el mundo en alerta. La ciudadanía, evocando los peores escenarios, como la gripe española de 1918 y la pandemia de gripe mexicana de 2009-2010, exige un medicamento o vacuna eficaz. ¿Qué puede y qué debe esperar?

El Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) quiere llamar la atención del mundo sobre la calidad de los medicamentos y de los ensayos clínicos con medicamentos. ISDB se fundó en 1986, con la ayuda de la Organización Mundial de la Salud y de la Comunidad Europea, para promover la farmacoterapia racional [1]. Por farmacoterapia racional se entiende la prescripción adecuada de los medicamentos, encontrando el mejor equilibrio entre su eficacia, seguridad y coste. Para establecer cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico contra el Covid-19 deberían ser indispensables los ensayos clínicos aleatorios a doble ciego, realizados correctamente, con un grupo control tratado con placebo o con el tratamiento estándar.

A principios de marzo de 2020, la OMS lanzó SOLIDARITY, un ensayo controlado y aleatorizado que evaluará cuatro posibles tratamientos farmacológicos en varios países. Hoy, en el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov hay más de 200 ensayos registrados o en curso para determinar el impacto de algunas intervenciones y de un gran número de medicamentos, algunos sin permiso de comercialización. A veces, las afirmaciones sobre su eficacia se basan en suposiciones teóricas y pruebas *in vitro* que no reflejan lo que el mundo necesita en este momento. La mayoría de los ensayos tienen problemas de diseño que los invalidan. Algunos son estudios observacionales que carecen de grupos control, y otros tienen muy pocos pacientes, una pregunta de investigación poco clara, variables de seguimiento inadecuadas, la evaluación de los efectos adversos es incompleta o los criterios de evaluación consisten únicamente en pruebas de laboratorio.

Cuando se comercializan medicamentos que no han sido estudiados adecuada y exhaustivamente, pueden acabar dañando a los pacientes. En el pasado hemos visto demasiados ejemplos, como ocurrió con rofecoxib, rosiglitazona, daclizumab, dietilestilbestrol y benfluorex [2-6]. Estos medicamentos, algunos de los cuales eran tratamientos de dolencias y enfermedades banales, mataron a miles de pacientes. Parece que las lecciones aprendidas en los años sesenta tras el desastre de la talidomida a menudo no se aplican, se olvidan o incluso se abandonan.

El proceso actual de registro de los nuevos medicamentos puede no proteger a los pacientes, ya que a menudo los datos sobre su eficacia no vienen respaldados por resultados obtenidos a través de ensayos rigurosos. Incluso durante la gripe española, que mató a muchas decenas de millones de personas, algunas de las muertes se debieron al uso inapropiado de aspirina, que en aquel momento era prácticamente el único medicamento disponible.

Algunos microbiólogos afirman que al administrarse en dosis excesivas causó muchas neumonías hemorrágicas fatales [7].

A principios de este siglo, los productores de fármacos promovieron nuevos antivirales para combatir al virus de la gripe, y los gobiernos de todo el mundo los almacenaron con el argumento de que podrían prevenir la propagación del virus, incluso en tiempos de pandemia. Esto resultó no ser cierto, la evidencia mostró que el oseltamivir (Tamiflu) reducía la duración de los síntomas de la gripe en aproximadamente 20 horas. Ahora, el fabricante de Tamiflu se enfrenta a una demanda de US\$1.500 millones por haber hecho declaraciones engañosas sobre el impacto de su medicamento [8].

A pesar de las buenas intenciones y la esperanza en acceder rápidamente a medicamentos y vacunas contra el peligroso virus COVID-19, debemos garantizar que los principios rectores de la medicina *in dubio abstine* (en caso de duda, absténganse de tratar) y *Primum non nocere* (lo primero, no hacer daño) no se olviden. La necesidad urgente de tratamientos no debería provocar que, en medio de la carrera de los laboratorios farmacéuticos por encontrar una cura, se hicieran evaluaciones inadecuadas de medicamentos.

Muchos miembros de ISDB han publicado artículos sobre los peligros que nos acechan si los resultados de una investigación mal orientada causaran daños a los pacientes con COVID-19. Nuestro mensaje es claro: los ensayos aleatorizados son la única forma de recopilar información de calidad sobre cómo tratar el COVID-19 [9]. Los medicamentos experimentales como la cloroquina y la hidroxicloroquina solo deberían usarse en el marco de un buen ensayo clínico [10], con un protocolo riguroso y adheriéndose estrictamente al método de recopilación de datos [11]. Si hay que bajar la fiebre, use paracetamol [10 12].

ISDB, en la medida de lo posible, continuará divulgando los artículos relacionados con el COVID-19 gratuitamente para que estén a disposición de todos.

El Comité Ejecutivo de ISDB exige que toda la comunidad médica y los que toman decisiones de políticas de salud actúen con plena conciencia de los peligros potenciales de una evaluación inadecuada de los medicamentos.

Políticos y voceros de todo el mundo afirman que la hidroxicloroquina y la azitromicina podrían "dar un vuelco total a la situación" [13]. Ojalá pudiéramos compartir este entusiasmo, pero tememos que la generalización de su uso pueda causar que una gran cantidad de personas sufra efectos secundarios graves o incluso riesgo de muerte, ya que ambos fármacos son cardiotoxicos.

Todos queremos investigaciones que "revolucionen" la lucha contra el COVID-19. Para conseguirlo, siempre que sea posible y factible, recomendamos que los pacientes nuevos que reciban

tratamiento por el COVID-19 participen en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y producto de la cooperación científica internacional.

Referencias

1. www.isdbweb.org
2. <https://www.drugwatch.com/vioxx/>
3. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. JAMA 2010;304:411-8.
4. Anonymous. The Mediator disaster: So much time wasted, so many lives destroyed. Prescrire Internat 2019;29:303-5.
5. Anonymous. Diethylstilbestrol (DES): also harms the third generation. Prescrire Int 2016;25:294-8.
6. Daclizumab: deaths due to unjustified marketing authorization [editor's opinion]. Prescrire Internat 2018;27:175.
7. Starko KM. Salicylates and Pandemic Influenza Mortality, 1918–1919 Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence. Clin Infect Dis 2009;49:1405–10.
8. <https://www.nasdaq.com/press-release/tamiflu-fraud-bilked-%241.5-billion-from-government-alleges-whistleblower-2020-01-13>
9. Randomized clinical trials are the only way to learn how we should to treat Covid-19. Therapeutics initiative, special bulletin #2 – March 2020.
10. COVID-19: was ist zum Nutzen von Chloroquin and Hydroxychloroquin bekannt? Arznei-telegramm 25 March 2020.
11. Covid-19 and drug trials: what to make of the initial results? Prescrire Internat March 23 2020.
12. Five don'ts to prevent COVID-19 and death. Med Check 2020;6:3-13.
13. https://www.researchgate.net/publication/340248491_COVID-19_Chloroquine_and_hydroxychloroquine_as_potential_therapies_against_COVID-19
14. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine± a systematic review of the literature. Drug Saf 2018;41:919-31.

🔗 Investigadores detectan que los ensayos de la vacuna contra el VPH relegan la seguridad a un segundo plano

(Researchers find HPV vaccine trials put safety on the back burner)

Frederik Joelsing

Slate, 11 de marzo 2020

<https://slate.com/technology/2020/03/hpv-vaccine-safety-gardasil-clinical-trials-flaws.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Estos hallazgos no modifican las recomendaciones en torno a la vacunación.

Una controvertida revisión reciente de la vacuna contra el VPH [1], que se recomienda para prevenir diferentes tipos de cáncer en niños y niñas, sugiere que los ensayos clínicos previos a su aprobación no probaron adecuadamente su seguridad.

A nivel mundial, muchos científicos piensan que la vacuna tiene un enorme potencial para salvar vidas, pero temores no comprobados sobre sus efectos secundarios han frenado su adopción. Una investigación que hice para Slate en 2017 [2] reveló que su fabricante había cometido fallos importantes al estudiar los riesgos de su producto. Si bien la nueva investigación respalda esos hallazgos, el que quiera conclusiones rápidas puede dejar de leer ahora. Esta es una noticia sobre el proceso, la naturaleza desordenada y difícil de hacer investigación científica, y no ofrece respuestas fáciles. Como el Dr. Lars Jørgensen, quien hizo esta investigación como parte de su doctorado bajo la supervisión del Dr. Peter Gøtzsche, un crítico abierto de la industria farmacéutica me dijo: "Creo que es realmente difícil llegar a una conclusión basándose en este tipo de datos".

Si bien encontraron mucho que criticar, su estudio finalmente no aportó evidencia sólida de efectos secundarios graves

Las preocupaciones de seguridad alrededor de la vacuna contra el VPH han estado pululando durante años en las noticias, en las redes sociales y en la literatura científica, pero los funcionarios de salud de todo el mundo han rechazado esas dudas casi por unanimidad. Y la gran mayoría de los estudios, muchos de los cuales han utilizado datos de la práctica clínica que se han ido recabando desde que se comercializó, hace más de una década, no han respaldado la teoría de que sea peligrosa.

Para profundizar más, Jørgensen y sus colegas hicieron un análisis exhaustivo de los vastos informes de los ensayos con la vacuna que elaboraron las compañías farmacéuticas, que en gran medida se mantienen confidenciales. Y aunque encontraron mucho que criticar, su estudio finalmente no reveló evidencia sólida de efectos secundarios graves. Entonces, ¿qué significa esto para las personas que están considerando la vacuna contra el VPH? El consejo de Jørgensen para los padres es que sigan las recomendaciones de las autoridades de salud. A su vez, espera que esas agencias analicen su investigación y la utilicen para mejorar los ensayos de los medicamentos nuevos, especialmente aquellos que usarán grandes poblaciones de forma profiláctica, como la vacuna del VPH (su disertación completa está disponible en <https://drive.google.com/file/d/1B823OIQ3-5pBlEqRvTpD5HAcu80o9vVP/view>).

Esta revisión es la más ambiciosa que se ha hecho hasta la fecha de los ensayos clínicos de Gardasil de Merck y Cervarix de GlaxoSmithKline, dos vacunas contra el VPH que se han administrado a cientos de millones de jóvenes en todo el mundo. Incluyó los estudios que probaron las vacunas contra una solución no vacunal o contra una vacuna ya aprobada, que es el tipo de diseño que se utiliza para medir los riesgos y beneficios de un tratamiento antes de que se autorice su comercialización. Los hallazgos, si bien no son concluyentes, destacan signos de posibles daños neurológicos raros que, según expertos externos, justifican un análisis exhaustivo de los datos a nivel del paciente, y presentan una imagen condenatoria de cómo los fabricantes evaluaron la seguridad de sus productos. El Dr. Tom Jefferson, co-supervisor de Jørgensen en el Centro Nórdico Cochrane en Copenhague, donde se realizó la investigación, dijo que la seguridad fue reportada como "confusa" en los 22 ensayos de la industria que él y sus colegas analizaron. Agregó que todos los

ensayos tenían un "alto riesgo de sesgo" y no "evaluaban bien" las vacunas.

Por ejemplo, se obstaculizó el informe de seguimiento de daños graves para casi las tres cuartas partes de los participantes en los ensayos, porque el periodo de seguimiento solo cubrió una parte del periodo de duración de los estudios, un diseño defectuoso que exigían los protocolos confidenciales de investigación. En los ensayos de Gardasil, algunos de los cuales duraron años, el personal del estudio solo debía informar sobre eventos médicos graves durante los 14 días posteriores a cada inyección. Los participantes que desarrollaron una enfermedad mortal o incapacitante tras, digamos, 16 días, no podían confiar en que sus dolencias se evaluaran exhaustivamente y se reportaran como un posible efecto secundario (referido en el discurso médico como un "evento adverso").

Al interrumpir el seguimiento en muchos de los ensayos se detectaron muy pocos eventos adversos graves, mientras que otros ensayos, con un seguimiento más largo, encontraron muchos eventos adversos. Por ejemplo, un ensayo con Cervarix de cuatro años, al que se le hizo un seguimiento completo informó eventos adversos para el 9% de los participantes, en comparación con menos del 1% en el ensayo aleatorizado controlado con placebo más grande de Gardasil, que también duró años.

Los investigadores utilizan porcentajes como estos para descubrir si un efecto adverso puede deberse a la vacuna o si es solo "ruido de fondo". En el último caso, estos eventos deberían ocurrir con la misma frecuencia en todos los grupos que participan en el ensayo, o en ambos "brazos": en los participantes asignados aleatoriamente a recibir la vacuna y en los que recibieron el comparador, respectivamente. Cuantos menos eventos adversos se tengan que informar, según el diseño del ensayo, menos probable es que los investigadores puedan identificar una diferencia real entre sus dos brazos, o dicho de otra forma que detecten los posibles efectos secundarios. Por la misma lógica, también serían menos aptos para detectar efectos secundarios más raros, o aquellos que tienden a no aparecer de inmediato.

Lo que es todavía más importante, los fabricantes prácticamente siempre compararon a Cervarix o Gardasil contra vacunas autorizadas o contra ingredientes de vacunas patentados, conocidos como adyuvantes de aluminio, en lugar de contra un placebo inerte de agua salada. Esto podría enmascarar los posibles efectos secundarios, argumentan Jørgensen y sus colegas, ya que los comparadores tienen sus propios riesgos (las autoridades sanitarias dicen que años de uso han demostrado que los adyuvantes son seguros).

¿La conclusión? "Como los ensayos incluidos se diseñaron principalmente para evaluar los beneficios y no se diseñaron adecuadamente para evaluar los daños, no está claro en qué medida los beneficios de las vacunas contra el VPH superan sus daños", concluye el equipo en su artículo, publicado en el 28 de febrero en *Systematic Reviews*.

Joshua Wallach, que se dedica a estudiar las prácticas de investigación, o meta-investigación, en la Escuela de Salud Pública de Yale en New Haven, Connecticut, está de acuerdo. Pero agregó que esto no es nada inusual en el desarrollo de

fármacos y advirtió que no se debe llegar a conclusiones precipitadas. "El mensaje es realmente sobre la transparencia", dijo Wallach. "Al leer este estudio, me quedé con la opinión de, OK, hay incertidumbre, necesitamos estudios adicionales con un seguimiento más largo, así como metaanálisis que utilicen los datos a nivel de pacientes individuales".

Pero el Dr. Cody Meissner de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts en Boston, quien ha asesorado al gobierno sobre Gardasil y otras vacunas, rechazó la investigación rotundamente. "Mi primera impresión es que los hallazgos de los autores son tan inconsistentes con otras publicaciones sobre el VPH y la vacuna contra el VPH que para mí este artículo parece ser un caso atípico bastante dramático", me dijo en marzo pasado. "Creo que es muy desafortunado que este documento se haya publicado, porque generará preocupación injustificada. Se trata de una vacuna notablemente segura y efectiva".

Un comentario publicado junto con la revisión tiene un tono similar, argumenta que los métodos estadísticos de los autores "distorsionaron sistemáticamente la presentación de las tasas" de ciertos eventos adversos. Las "afirmaciones de la revisión sobre daños neurológicos graves y raros" seguramente serán sus "conclusiones más influyentes", escribe Hilda Bastian, quien ha participado en revisiones anteriores de la vacuna y ha criticado, en otras ocasiones, el trabajo de Jørgensen y sus colegas. "Esto es extremadamente preocupante porque creo que los autores están en terreno muy inestable".

Dado el descenso en las tasas de vacunación contra el VPH por las preocupaciones de seguridad que han generado los medios de comunicación, agrega, "las consecuencias de discutir los posibles daños de la vacuna son reales, tanto por la necesidad de analizar abiertamente sus posibles efectos adversos, como por la necesidad de hacerlo responsablemente. Solo una evaluación muy rigurosa podría ayudarnos a avanzar. No creo que la revisión sistemática de Jørgensen et al. proporcione la respuesta".

La revista tardó mucho tiempo en publicar esta revisión después de haberla aceptado hace más de un año, cuando se elaboraron la mayoría de los informes para este artículo. Una nota en su sitio web, cuestiona si vale la pena publicar un estudio cuyas conclusiones son "contrarias al pensamiento actual". "Una de las características más importantes de la ciencia es el debate sobre los méritos relativos de una hipótesis o los resultados de un estudio entre expertos igualmente calificados", postula la revista.

Las primeras versiones de la vacuna contra el VPH estuvieron disponibles en 2006. Se estima que en EE UU la infección por VPH o el virus del papiloma humano es responsable de más de 33.000 casos anuales de cáncer, la mayoría de los cuales se cree que se pueden prevenir con la vacuna. En diciembre de 2017, los investigadores informaron un descenso en los cánceres relacionados con el VPH entre las mujeres vacunadas en dos ensayos clínicos. Y en abril pasado, un estudio realizado en Escocia mostró que las vacunas rutinarias con Cervarix habían ocasionado una "reducción dramática" de la enfermedad cervical precancerosa entre las mujeres jóvenes.

Como dijo Meissner, "siempre hemos querido una vacuna contra el cáncer. Ahora tenemos una. ¡Usémosla! "

Ninguno de los fabricantes abordó las deficiencias en el diseño de los ensayos, después de que les enviara por correo electrónico la revisión para recibir sus comentarios. En cambio, se hicieron eco del punto de Meissner, enfatizando que los reguladores y otras autoridades de salud habían encontrado repetidamente que los beneficios de sus productos superaban los riesgos. Merck también señaló una revisión sistemática de 2017 encargada por la Organización Mundial de la Salud. Esa revisión, basada en estudios publicados, encontró que tanto los ensayos clínicos como la investigación observacional poscomercialización fueron "muy consistentes y encontraron que la vacuna del VPH no se relaciona con ningún evento adverso grave". Pero los autores también señalaron que los ensayos clínicos informaron los daños graves de forma errática, observando que "casi todos los ensayos incluidos en esta revisión afirmaron ser estudios de "seguridad y eficacia". Sin embargo, la gran mayoría de los estudios se centraron en la eficacia y la inmunogenicidad, siendo la seguridad una preocupación secundaria y dedicándole una pequeña porción del informe de los ensayos que se han publicado".

Jørgensen y sus colegas querían ir más allá del simple análisis de la literatura existente. Tradicionalmente, los investigadores independientes interesados en la base de evidencia que respalda un tratamiento médico se han tenido que contentar con examinar minuciosamente los informes publicados. Sin embargo, es posible que no estén viendo la imagen completa, porque los estudios que encuentran que un tratamiento es ineficaz tienen menos probabilidades de llegar a las revistas médicas, un ejemplo del fenómeno conocido como sesgo de informe o de publicación. También se ha encontrado que los estudios seleccionan los resultados que quieren informar, típicamente los positivos, mientras omiten o dedican poco tiempo a aquellos que son menos halagadores, como los eventos adversos. Para solucionar estos problemas, el equipo creó un índice exhaustivo de todos los estudios clínicos de vacunas contra el VPH que pudieron obtener, publicados o no; luego solicitaron los informes de los estudios clínicos correspondientes a la Agencia Europea de Medicamentos, en virtud de una política de transparencia que garantiza el acceso a los documentos de la agencia.

Los informes de los ensayos clínicos son informes científicos muy largos, que generan las empresas con sus investigaciones, cuya propiedad intelectual les pertenece. Pueden compartirlos con los reguladores, como parte de las solicitudes de marketing para sus productos. En comparación con los artículos cortos publicados en revistas médicas, estos informes contienen grandes cantidades de datos. Pero generalmente se mantienen secretos y, por lo tanto, rara vez se incluyen en las revisiones sistemáticas y metaanálisis, que generalmente se considera que son las mejores herramientas para resumir la evidencia médica. (Cuando se incluyen, los resultados pueden aportar una imagen muy diferente a la que se informa en los estudios publicados, como sucedió con el medicamento contra la influenza, Tamiflu, que Jefferson descubrió en 2014 que no era tan efectivo como había dicho su fabricante).

Así comenzó una maratón de tres años de extenuantes intercambios que eventualmente resultó en la publicación gradual de 18 informes muy redactados (con información tachada) de los 29 en poder de la agencia. Los investigadores también obtuvieron documentos de un registro de ensayos en línea, donde

GlaxoSmithKline ha puesto a disposición ciertos informes de estudios, también redactados. En total, recuperaron 24 de 50 informes elegibles, o más de 58.000 páginas, que representan datos de unas 95.000 participantes en estudios (Esto es 22.000 participantes más de lo que se incluyó en una revisión Cochrane reciente que el equipo ha criticado). "Comenzó como un buen trabajo, donde tienes que ojear todas estas páginas y descubrir dónde están las cosas importantes. Lleva mucho tiempo, es algo así como leer 200 páginas al día", dijo Jørgensen.

Lo que el equipo encontró fue, en general, consistente con los hallazgos que ya se han publicado, como detallan en un documento complementario en Systematic Reviews [3]. El que la vacuna no redujera la tasa de cánceres en los ensayos no debe sorprender; la mayoría de las infecciones por VPH se autolimitan y no causan ningún daño, las pocas que quedan y desencadenan crecimientos malignos generalmente tardan décadas en hacerlo, y la mayoría de los ensayos no duraron más que unos pocos años. Mientras tanto, la vacuna pareció reducir el número de anomalías celulares tempranas que pueden progresar a cáncer, así como los procedimientos relacionados con el tratamiento del VPH, como las biopsias de cuello uterino.

Al igual que la revisión de la OMS, Jørgensen y sus colegas no encontraron evidencia de que Gardasil o Cervarix desencadenaran un aumento de "daños graves". Que, por lo general, se definen como problemas médicos que provocan muerte o discapacidad, ponen en peligro la vida o causan la hospitalización de un participante en el estudio. Los datos que estudiaron tampoco incluían casos diagnosticados de ninguno de los trastornos neurológicos raros que se han descrito en informes de casos, y en los medios de comunicación como posiblemente relacionados con la vacuna, incluyendo el síndrome de fatiga crónica; síndrome de dolor regional complejo, o CRPS; y síndrome de taquicardia ortostática postural, o POTS. (Estas condiciones han aparecido recientemente en el radar de la mayoría de los médicos, por lo que podrían no haber sido diagnosticadas, incluso aunque hubieran estado presentes).

Los investigadores encontraron muchos más "daños generales" entre los participantes en el ensayo que recibieron las vacunas contra el VPH que entre los que estaban en el grupo control. Incluyendo dolores musculares, fatiga y dolores de cabeza, todos efectos secundarios conocidos y generalmente leves de todas las vacunas. Sin embargo, no queda claro si algunos de los participantes experimentaron una combinación problemática de estos síntomas, ya que los investigadores no tuvieron acceso a las historias individuales de los participantes.

También hubo, entre las receptoras de las vacunas, unas pocas docenas de casos adicionales de trastornos graves del sistema nervioso, así como un pequeño aumento de daños graves que un médico, que no sabía si el participante había recibido o no la vacuna, consideró "definitivamente asociados" con POTS o CRPS. Pero como Bastian señala en su comentario, esos síntomas "son extremadamente más propensos a no estar asociados con POTS o CRPS que a ser una señal de una condición neurológica rara".

Hay una razón más profunda por la que no queda claro si hay que dar mucha importancia a estos hallazgos. El problema depende de las estadísticas: cada uno de los resultados fue

estadísticamente significativo por sí solo, lo que significa que es poco probable que haya ocurrido por azar. Pero los investigadores hicieron muchas comparaciones estadísticas, 166 para ser exactos, por lo que se esperaría ver más que un puñado de falsas alarmas por pura casualidad. "Creo que entre 166 análisis habrá hallazgos espurios", dijo Wallach de Yale. "Realmente esto se hace para identificar posibles señales que habrá que explorar más".

Jefferson enfatizó que la revisión es "interina", y él y sus colegas están trabajando en ampliarla con información que se acaba de publicar (describen un análisis en curso aquí http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019122348). En 2018, un tribunal federal canadiense ordenó al gobierno que divulgara todos los datos de las compañías farmacéuticas que tiene sobre las vacunas contra el VPH, sin redacciones, a Peter Doshi, uno de los colaboradores de Jefferson. "Los reguladores no deberían tener el monopolio de juzgar los riesgos y beneficios de los medicamentos, o impedir que otros hagan lo mismo a través de acuerdos de confidencialidad", dijo Doshi, profesor asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland en Baltimore, a la Canadian Broadcasting Corporation después del fallo.

Los reguladores no están preocupados por la nueva revisión y no han cambiado ninguna recomendación en respuesta a ella. En varios correos electrónicos que me enviaron, la Agencia Europea de Medicamentos dijo que en sus evaluaciones de seguridad no había encontrado "evidencia" de que las vacunas causen "problemas neurológicos graves". Y la FDA escribió en un correo electrónico: "En base a la gran cantidad de información científica evaluada por la FDA, estamos seguros de la seguridad y efectividad de Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix, y como lo hacemos con todas las vacunas, continuaremos monitoreando la seguridad de Gardasil 9". Sin embargo, la agencia no respondió a ninguna de mis preguntas directamente. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, por su parte, se negaron a comentar, citando "una larga tradición de no comentar

sobre investigaciones o documentos escritos por personas ajenas a los CDC".

Pero Susan Ellenberg, quien dirigió la Oficina de Bioestadística y Epidemiología de la FDA cuando se discutió el diseño de los estudios Gardasil y ahora trabaja en la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, acogió con beneplácito la nueva revisión. Ellenberg enfatizó que "la FDA es extremadamente sensible a los posibles efectos adversos", pero agregó que ella, como Wallach de Yale, consideró que las críticas de los investigadores al diseño de los ensayos eran "legítimas". Mientras trabajaba en la FDA, Ellenberg presionó para que los ensayos de vacunas infantiles fueran "mucho más grandes", y dijo que le hubiera gustado que se hubiera hecho un "seguimiento más intenso" de su seguridad. "Creo que, en general, no obtenemos suficiente información a largo plazo sobre los eventos adversos graves en los ensayos de vacunas", dijo. "Se supone que las vacunas son seguras, y si tengo que apostar de una forma u otra, creo que son seguras, pero me gustaría tener más datos al respecto".

Referencias

1. Jørgensen, L., Gøtzsche, P.C. & Jefferson, T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev* 9, 43 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0983-y>
2. Frederik Joelving. What the Gardasil Testing May Have Missed. *Slate*, diciembre de 2012 <https://slate.com/health-and-science/2017/12/flaws-in-the-clinical-trials-for-gardasil-made-it-harder-to-properly-assess-safety.html>
3. Jørgensen, L., Gøtzsche, P.C. & Jefferson, T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: comparison of trial data from clinical study reports with corresponding trial register entries and journal publications. *Syst Rev* 9, 42 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01300-1>

La magia de la aleatorización versus el mito de la evidencia a partir de la práctica clínica

(The magic of randomization versus the myth of real-world evidence)

Rory Collins, Louise Bowman, Martin Landray, Richard Peto

New England Journal of Medicine 2020; 382:674-678 DOI: 10.1056/NEJMs1901642

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1901642>

Traducido por Salud y Fármacos

Como alternativa a los ensayos clínicos aleatorios, se promueven los análisis observacionales, no aleatorios, de grandes bases electrónicas de datos de las historias clínicas de los pacientes, ya que se consideran "evidencia de la práctica clínica o del mundo real" sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos nuevos y existentes [1-3]. Para los medicamentos o procedimientos que se están utilizando ampliamente, estos estudios observacionales pueden requerir que grandes cantidades de pacientes se expongan al medicamento. Así se pueden detectar efectos adversos raros que no son atribuibles de manera plausible al sesgo, generalmente porque el riesgo relativo es grande (por ej., el síndrome de Reye asociado al uso de aspirina o la rabdomiólisis asociada al uso de estatinas) [4]. La observación clínica no aleatorizada también puede ser suficiente para detectar grandes beneficios cuando de otro modo no se esperarían buenos

resultados (por ej., control de la cetoacidosis diabética con insulina, o la reducción rápida de tumores con quimioterapia).

Sin embargo, debido a los posibles sesgos inherentes a los estudios observacionales, generalmente no se puede confiar en ellos cuando, como suele ser el caso, los efectos del tratamiento de interés son nulos o solo moderados (es decir, la diferencia en la incidencia del resultado en salud entre usar y no usar el tratamiento es inferior al doble) [4-6]. En esas circunstancias, los grandes estudios observacionales pueden generar asociaciones engañosas entre el tratamiento y los resultados en salud, que son estadísticamente significativos, pero no causales, o que erróneamente aparentan ser nulos cuando el tratamiento realmente provoca efectos clínicamente importantes. En cambio, generalmente se requieren ensayos aleatorizados y controlados

de tamaño adecuado para garantizar que los beneficios o los daños moderados de un tratamiento se evalúen de manera

suficientemente confiable para guiar la atención del paciente de manera adecuada (Cuadro 1) [5-7].

Recuadro 1. Facilitar la aleatorización para mejorar la atención al paciente y proteger la salud pública

La aleatorización aporta evidencia confiable sobre los efectos del tratamiento

- La aleatorización resulta en grupos balanceados de pacientes (más o menos es un juego de azar) con respecto a sus riesgos y a todo tipo de resultados en salud. Por eso, si los ensayos aleatorios son suficientemente grandes, los efectos de un tratamiento pueden evaluarse de forma confiable.
- Los estudios observacionales no aleatorizados pueden detectar grandes efectos del tratamiento. Sin embargo, puede haber sesgos importantes, por lo que no se puede confiar en tales estudios cuando los beneficios o daños de un tratamiento son nulos o solo moderados.

Para proteger a los pacientes, hay que eliminar los obstáculos a los ensayos aleatorios

- Un mayor énfasis en el cumplimiento de las normas en lugar de en los principios científicos que subyacen a los ensayos aleatorios ha aumentado sustancialmente la complejidad y el costo de los ensayos.
- La promoción de los análisis no aleatorios de bases de datos como una fuente rápida de “evidencia de la práctica clínica o del mundo real” sobre los efectos de los tratamientos es una falsa solución a los problemas generados por las cargas burocráticas que se han impuesto a los ensayos aleatorios.
- En cambio, se deben eliminar los obstáculos a los ensayos aleatorios para permitir que haya más tratamientos nuevos disponibles y facilitar la evaluación confiable de los tratamientos existentes.

La dependencia en los estudios observacionales no aleatorios conlleva el riesgo de que las evaluaciones tanto de seguridad como de eficacia sean inadecuadas, porque ambas pueden verse afectadas por sesgos importantes. Por ejemplo, el tratamiento que se está evaluando bien podría haberse proporcionado con mayor o menor frecuencia a pacientes que tenían un riesgo mayor o menor de experimentar diversos resultados en su salud. De hecho, eso es lo que se esperarí en la práctica médica, ya que tanto la gravedad de la enfermedad que se está tratando como la presencia de otras afecciones pueden afectar la elección del tratamiento (a menudo de forma que no se puede cuantificar de manera confiable). Incluso cuando se ajustan los datos por todas las diferencias conocidas entre los pacientes que recibieron y los que no lo recibieron un tratamiento, y las asociaciones entre el tratamiento y varios resultados en salud siguen siendo estadísticamente significativas, estas asociaciones ajustadas pueden deberse a factores de confusión residual, ya que las diferencias en algunos factores se evaluaron solo de forma incompleta o no se evaluaron (y, por lo tanto, no se pudieron tener en cuenta en los análisis ajustados). Los estudios que se han hecho aplicando modelos, indican que los posibles sesgos en los estudios observacionales pueden ser lo suficientemente grandes como para concluir falsamente que un tratamiento produce beneficios o daños, sin que haya análisis estadísticos capaces de ajustar con certeza el sesgo. Esos hallazgos son consistentes con los de las revisiones que compararon las estimaciones de los efectos del tratamiento de los estudios observacionales con las estimaciones de los ensayos aleatorios, donde hay ejemplos en que la misma intervención aportó resultados similares, pero también hay muchos en los que los resultados fueron significativamente diferentes [8-12].

Ilustramos estas discrepancias mediante un análisis de la base de datos de toda la población danesa, que encontró que el riesgo relativo de muerte por cáncer era un 15% menor (intervalo de confianza del 95%, 13 a 18) entre los pacientes que habían tomado estatinas durante solo unos pocos años que entre aquellos que no habían usado estatinas, incluso después de ajustar estadísticamente por los posibles factores de confusión que se conocían [13]. Asimismo, en algunos otros estudios no

aleatorizados, la terapia con estatinas se asoció con una menor incidencia de cáncer (por ejemplo, en uno de esos estudios, la incidencia de cáncer de colon fue aproximadamente la mitad entre los pacientes que tomaron estatinas versus los que no lo hicieron) [5]. Y al contrario, en un metaanálisis que utilizó los datos individuales de los participantes en ensayos aleatorios, incluyendo más de 10.000 casos de incidencia de cáncer, no se detectó ninguna asociación entre las estatinas y la incidencia de cáncer o la muerte por cáncer, ya sea en general o en cada centro de investigación, y la duración promedio del tratamiento con estatinas fue de 5 años (una exposición más larga que en los estudios observacionales) o durante un seguimiento prolongado posterior [5]. A modo de contraste con la evidencia convincente de los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la mortalidad cardiovascular observada en ensayos aleatorios, la incidencia de muerte por causas cardiovasculares en el estudio danés fue aproximadamente un 25% más alta entre los pacientes que habían tomado una estatina que entre los que no lo habían hecho (presumiblemente porque su mayor riesgo había ocasionado la prescripción de terapia con estatinas). Aunque este aumento en la incidencia de muerte se redujo después de realizar varios ajustes estadísticos, el estudio no logró detectar una reducción en el riesgo cardiovascular por el uso de estatinas, algo que es bien conocido.

La "magia" de la aleatorización es lo que garantiza que los grupos de pacientes estén balanceados (como el juego de azar), tanto por sus factores de riesgo conocidos como los desconocidos (independientemente de si esos factores de riesgo han sido evaluados) y, por lo tanto, por sus riesgos de cualquier resultado en salud [5]. Luego, se puede hacer una evaluación imparcial de los efectos del tratamiento, asegurando que los resultados para la salud se determinan de la misma manera entre los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento bajo investigación y entre aquellos que no lo recibieron. Con frecuencia, cuando se trata de resultados en salud subjetivos (como síntomas o estado de ánimo), este proceso puede mejorarse enmascarando la asignación al tratamiento (algo que no se puede hacer en los estudios observacionales que utilizan bases de datos clínicos). El seguimiento continuo de todos los pacientes incluidos en un

ensayo aleatorizado (incluso si algunos de ellos suspenden el tratamiento) permite una comparación similar a la producida por la aleatorización (incluso si las características de los pacientes que no se adhieren a sus tratamientos asignados difiere entre los grupos aleatorizados). En consecuencia, las diferencias en la incidencia de resultados en salud entre los grupos de un ensayo aleatorio, comparando los resultados por intención de tratar, pueden atribuirse al tratamiento que se está evaluando, en una relación causal, (sujeto a pruebas estadísticas que indiquen que las diferencias probablemente no se deben al azar y evitando el énfasis indebido en la dependencia de los datos cuando se trata de resultados de ensayos seleccionados o de subgrupos dentro de los ensayos [14]).

Al generalizar los resultados de un ensayo aleatorio, la premisa no es que la población de pacientes estudiada sea representativa de todos los pacientes, sino que los efectos proporcionales del tratamiento estudiado en cada indicador de salud específico deberían ser similares en diferentes circunstancias, a menos que haya una buena razón para esperar lo contrario [15]. En consecuencia, se pueden obtener estimaciones válidas de los beneficios y daños absolutos de un tratamiento utilizando evidencia aleatoria confiable de sus efectos proporcionales en cada resultado de interés a la incidencia absoluta de estos resultados en estudios observacionales realizados en un estudio poblacional particular. Por ejemplo, la información de ensayos aleatorizados de estrategias de prevención secundaria que involucran a pacientes con alto riesgo de eventos vasculares

oclusivos puede informar de manera útil las estimaciones de los efectos de la prevención primaria en una población general de bajo riesgo [5].

Parte del impulso hacia el uso de estudios observacionales no aleatorios para evaluar los efectos de los tratamientos proviene de los costos actuales y de la complejidad de realizar los ensayos aleatorios [16,17]. Durante los últimos 25 años, ha habido un aumento enorme de las reglas y la burocracia que rigen los ensayos clínicos, para mejorar la seguridad de los participantes y la confiabilidad de los resultados. Sin embargo, un énfasis indebido en el cumplimiento de las reglas (exacerbado por la sobreinterpretación de esa normativa) más que en los principios científicos que subyacen en los ensayos aleatorios no necesariamente mejora la calidad de un ensayo o la seguridad de los pacientes, pero sí aumenta la complejidad [18]. Consecuentemente, para la realización de los ensayos clínicos, las compañías farmacéuticas se han vuelto mucho más dependientes en la industria de organizaciones de investigación por contrato, que ha crecido exponencialmente: de un ingreso anual de aproximadamente US\$2.000 millones a principios de la década de 1990 a US\$40.000 millones en 2019 [19]. En paralelo, la contribución de los investigadores académicos a los ensayos financiados por la industria se ha reducido, el modelo anterior de asociaciones creativas ha sido en gran parte reemplazado por contratos por servicios que involucran una floreciente industria de organizaciones de investigación académica.

Recuadro 2. Oportunidades para mejorar la calidad y la eficiencia de los ensayos aleatorios de intervenciones nuevas y existentes

Pautas de ensayos apropiados

- Basados en principios científicos: enfóquese en los problemas que pueden afectar materialmente la confiabilidad de los resultados (incluyendo la asignación al azar con enmascaramiento, la adherencia a la intervención del ensayo, la integridad del seguimiento y los análisis por intención de tratar).
- Desarrollados en colaboración: cree nuevas guías que se puedan adaptar a muchos tipos diferentes de ensayos, a través de la colaboración entre reguladores, investigadores, pacientes y financiadores.

Reclutamiento mejorado

- Más rápido y predecible: acceda a sistemas electrónicos de historias clínicas y a registros especializados para identificar grandes cantidades de pacientes potencialmente elegibles.
- Más amplio y generalizable: evite criterios de inclusión y exclusión indebidamente restrictivos para que los resultados sean relevantes para una amplia gama de pacientes.

Calidad mejorada

- Mejor cumplimiento: implemente formularios electrónicos interactivos para los informes de casos que ayuden a garantizar que la recopilación de datos es completa y consistente, y para mejorar la adherencia al protocolo y a los procedimientos de seguridad.
- Monitoreo centralizado: mejore la seguridad del paciente y el desempeño del ensayo a través del monitoreo y análisis en tiempo real de los datos electrónicos en los centros de investigación locales.

Seguimiento efectivo

- Completo e integral: minimice las pérdidas durante el seguimiento y facilite el seguimiento prolongado de los resultados de salud vinculándolos a los sistemas electrónicos de historias clínicas.
- Amplia gama de resultados: mejore la evaluación de la seguridad y la eficacia del tratamiento mediante la incorporación de avances tecnológicos (por ejemplo, teléfonos inteligentes y sensores digitales).

Además, la dirección del desarrollo de fármacos ha cambiado en una forma en que puede afectar negativamente a la salud pública. Por ejemplo, en la última década, los ingresos de los 10 medicamentos más vendidos en EE UU aumentaron en un factor

de 2,5, pero la población de pacientes a los que se dirigen esos medicamentos disminuyó en un factor de 7,5 (Meanwell C: comunicación personal). Esta tendencia podría reflejar los altos costos de realizar grandes ensayos aleatorios para detectar

efectos incrementales importantes en problemas de salud frecuentes [7,16,17] provocando un cambio hacia buscar tratamientos con efectos más grandes para condiciones menos frecuentes que podrían detectarse en ensayos más pequeños. También hay evidencia de que los criterios de elegibilidad están siendo más restrictivos y la duración de los ensayos se está abreviando para contener los costos; ambos factores reducen la generalización y la confiabilidad de la evidencia sobre la eficacia y la seguridad [20]. Sin embargo, la solución a los problemas causados por las cargas burocráticas que durante los últimos 25 años se han ido imponiendo a los ensayos aleatorizados no es reemplazar la aleatorización con el análisis no aleatorio, no confiable, de bases de datos. Al contrario, se deben eliminar los obstáculos innecesarios para hacer una evaluación confiable de la eficacia y la seguridad de los tratamientos a través de ensayos aleatorios de tamaño apropiado (Cuadro 2)

Una consecuencia de esta carga burocrática ha sido la creciente dificultad en el reclutamiento de pacientes para los ensayos, lo que ha dado lugar a una tendencia a inscribir un pequeño número de pacientes en cada uno de los cientos de sitios de investigación distribuidos en muchos países [20,21]. Una alternativa preferible sería reclutar rápidamente en muchos menos sitios (con la consiguiente reducción de costos y una mejor calidad de los ensayos), utilizando las historias clínicas de los pacientes, que están cada vez más disponibles, para identificar a un gran número de pacientes elegibles. Por ejemplo, en el Reino Unido se han realizado búsquedas nacionales de los registros hospitalarios para identificar y reclutar a pacientes elegibles para una serie de ensayos aleatorios de tratamientos que modifican los niveles de colesterol [22,23]; y se han realizado varios estudios utilizando un registro de pacientes suecos con enfermedad cardíaca que ahora se está extendiendo a toda Europa [24]. Además, el reclutamiento puede facilitarse evitando criterios de elegibilidad indebidamente restrictivos o específicos (que a menudo requieren la recopilación y verificación de información para ver si califican, algo que es costoso y lento); este enfoque también ayuda a garantizar que los resultados de los ensayos aleatorios se puedan generalizar más ampliamente a las poblaciones relevantes de pacientes [25].

Las costosas, pero relativamente ineficaces estrategias de monitoreo de ensayos (como verificar los documentos originales y realizar visitas frecuentes al centro de investigación) se basan en guías regulatorias y lo hacen muchos grupos incluyendo, los patrocinadores de la investigación, los auditores y los inspectores de las agencias reguladoras (Nota de Salud y Fármacos, en América Latina incluso los miembros de los comités de ética en investigación). Sin embargo, en lugar de enfocarse en la detección de problemas después de que hayan ocurrido (cuando a menudo es demasiado tarde para rectificarlos), se deberían integrar sistemas que evitan las desviaciones materiales en el diseño de los ensayos [26]. Por ejemplo, el uso de formas interactivas de informes electrónicos de casos no solo puede ayudar a garantizar la recopilación de todos los datos requeridos (porque no se pueden omitir elementos y se pueden buscar datos adicionales cuando sea necesario) y mejorar la coherencia de los datos recopilados, sino que también pueden ser útiles para mejorar el cumplimiento del protocolo del ensayo (por ejemplo, incorporando formas para comprobar la elegibilidad y avisos cuando se requieran acciones especiales, como pruebas de laboratorio por señales de seguridad) [23]. Además, la

transferencia electrónica de datos en tiempo real permite que se haga un monitoreo centralizado eficiente de la seguridad del paciente y el desempeño del sitio, con una retroalimentación rápida que ayude a mejorarlo [27-30].

Se puede utilizar el vínculo con los sistemas centralizados de historias clínicas para mejorar la detección de varios resultados en la salud, no solo durante el ensayo, sino también a largo plazo, lo que permite hacer evaluaciones más completas de un tratamiento. Con frecuencia, la evaluación del impacto del tratamiento que se requiere para el ensayo se puede hacer utilizando los indicadores de resultados que suelen figurar en las historias clínicas, ya que la confiabilidad de las comparaciones entre los grupos aleatorizados generalmente no mejora con la adjudicación de los resultados de salud registrados (lo que generalmente implica una recopilación de datos que exige mucho tiempo y una evaluación basada en definiciones indebidamente específicas) [31-33]. Por ejemplo, en el ensayo de una terapia con estatinas, las comparaciones aleatorias basadas en los resultados identificados retrospectivamente a través de las historias clínicas no fueron materialmente distintos a las basados en los resultados adjudicados durante el período de tratamiento del ensayo; además, estas comparaciones mostraron beneficios adicionales durante un período de seguimiento prolongado [34]. Los avances tecnológicos también permiten evaluar una amplia gama de resultados de salud (por ejemplo, teléfonos inteligentes permiten hacer evaluaciones de calidad de vida, estado de ánimo y cognición, y los sensores digitales pueden monitorear medidas funcionales) [35].

En resumen, sustituir los ensayos aleatorios por análisis observacionales no aleatorios es una falsa solución al grave problema de garantizar que los pacientes reciban tratamientos seguros y efectivos. La Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos, que cuenta con el apoyo de la FDA, ha demostrado que se puede desarrollar una guía que podría ayudar a mejorar aspectos específicos del diseño y la realización de ensayos aleatorios [26,30]. Hay una necesidad urgente de desarrollar pautas integrales, basadas en los principios científicos que subyacen a los ensayos aleatorizados y controlados, que se centren en aquellos aspectos que realmente importan, tanto para generar hallazgos confiables como para garantizar la seguridad del paciente, y que aprovechen los avances tecnológicos para aumentar el alcance de la evidencia aleatoria. Dichas pautas serían relevantes no solo para las diversas fases del desarrollo clínico que conducen a la aprobación regulatoria de las nuevas intervenciones (ya que la reducción de las prácticas derrochadoras podría permitir que haya más tratamientos nuevos disponibles) sino también para los ensayos aleatorios no comerciales de tratamientos existentes (ya que lograr que estos ensayos sean asequibles podría conllevar una mejor atención al paciente y una mejor salud pública) [36].

Referencias

1. Galson S, Simon G. Real-world evidence to guide the approval and use of new treatments. Washington, DC: National Academy of Medicine, 2016 (<https://nam.edu/wp-content/uploads/2016/10/Real-World-Evidence-to-Guide-the-Approval-and-Use-of-New-Treatments.pdf>. opens in new tab).
2. Franklin JM, Schneeweiss S. When and how can real world data analyses substitute for randomized controlled trials. Clin Pharmacol Ther 2017;102:924-933.

3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Examining the impact of real-world evidence on medical product development: proceedings of a workshop series. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2019 (<http://nationalacademies.org/HMD/Reports/2019/examining-impact-real-world-evidence-on-medical-product-development-proceedings.aspx>, opens in new tab).
4. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-351.
5. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.
6. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA* 2018;320:867-868.
7. Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA* 2014;311:1397-1398.
8. Ioannidis JPA, Haidich A-B, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001;286:821-830.
9. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7:1-173.
10. Fewell Z, Davey Smith G, Sterne JA. The impact of residual and unmeasured confounding in epidemiologic studies: a simulation study. *Am J Epidemiol* 2007;166:646-655.
11. Giordano SH, Kuo YF, Duan Z, Hortobagyi GN, Freeman J, Goodwin JS. Limits of observational data in determining outcomes from cancer therapy. *Cancer* 2008;112:2456-2466.
12. Bosco JL, Silliman RA, Thwin SS, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies. *J Clin Epidemiol* 2010;63:64-74.
13. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792-1802.
14. Sun X, Briel M, Busse JW, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2012;344:e1553-e1553.
15. Roberts I, Prieto-Merino D. Applying results from clinical trials: tranexamic acid in trauma patients. *J Intensive Care* 2014;2:56-56.
16. Reith C, Landray M, Devereaux PJ, et al. Randomized clinical trials — removing unnecessary obstacles. *N Engl J Med* 2013;369:1061-1065.
17. Stewart DJ, Whitney SN, Kurzrock R. Equipoise lost: ethics, costs, and the regulation of cancer clinical research. *J Clin Oncol* 2010;28:2925-2935.
18. Assessment of the functioning of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC. Public consultation paper. Brussels: European Commission, 2009. (Publication no. ENTR/F/2/SF D(2009) 32674) (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf, opens in new tab).
19. Analytical Research Cognizance. Global contract research organization (CRO) market 2019 by company, regions, type and application, forecast to 2024. Report ID 296079. March 11, 2019 (<http://www.arcognizance.com/report/global-contract-research-organization-cro-market-2019-by-company-regions-type-and-application-forecast-to-2024>, opens in new tab).
20. Waters DD, Hsue PY. PCSK9 inhibition to reduce cardiovascular risk: tempering expectations. *Circ Res* 2017;120:1537-1539.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
23. The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2019;377:1217-1227.
24. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials — a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:312-316.
25. Kim ES, Bruinooge SS, Roberts S, et al. Broadening eligibility criteria to make clinical trials more representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research joint research statement. *J Clin Oncol* 2017;35:3737-3744.
26. Meeker-O'Connell A, Glessner C, Behm M, et al. Enhancing clinical evidence by proactively building quality into clinical trials. *Clin Trials* 2016;13:439-444.
27. Baigent C, Harrell FE, Buyse M, Emberson JR, Altman DG. Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clin Trials* 2008;5:49-55.
28. Bakobaki JM, Rauchenberger M, Joffe N, McCormack S, Stenning S, Meredith S. The potential for central monitoring techniques to replace on-site monitoring: findings from an international multi-centre clinical trial. *Clin Trials* 2012;9:257-264.
29. Food and Drug Administration. Oversight of clinical investigations — a risk-based approach to monitoring. Guidance for industry. August 2013 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>, opens in new tab).
30. Lindblad AS, Manukyan Z, Purohit-Sheth T, et al. Central site monitoring: results from a test of accuracy in identifying trials and sites failing Food and Drug Administration inspection. *Clin Trials* 2014;11:205-217.
31. Pogue J, Walter SD, Yusuf S. Evaluating the benefit of event adjudication of cardiovascular outcomes in large simple RCTs. *Clin Trials* 2009;6:239-251.
32. Ndounga Diakou LA, Trinquart L, Hróbjartsson A, et al. Comparison of central adjudication of outcomes and onsite outcome assessment on treatment effect estimates. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:MR000043-MR000043.
33. Hlatky MA, Ray RM, Burwen DR, et al. Use of Medicare data to identify coronary heart disease outcomes in the Women's Health Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:157-162.
34. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073-1080.
35. Herrington WG, Goldsack JC, Landray MJ. Increasing the use of mobile technology-derived endpoints in clinical trials. *Clin Trials* 2018;15:313-315.
36. Landray MJ, Bax JJ, Alliot L, et al. Improving public health by improving clinical trial guidelines and their application. *Eur Heart J* 2017;38:1632-1637.

Publicaciones de ensayos clínicos: ¿son suficientes para tomar decisiones terapéuticas?*(Clinical trial publications: A sufficient basis for healthcare decisions?)*

Hans-Georg Eichlera, Guido Rasi

European Journal of Internal Medicine 2020; 71:13-14DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.022>

Traducido por Salud y Fármacos

Los ensayos clínicos siguen siendo la fuente más importante de información científica para tomar decisiones de atención médica. Esto se aplica a las decisiones a nivel de población que toman los reguladores de medicamentos o los que pagan (los seguros) la atención médica, así como a las decisiones de tipo individual entre pacientes y médicos. En referencia a los tratamientos farmacológicos, el "estándar de oro" para la toma de decisiones son los ensayos controlados aleatorios (ECA) bien diseñados y ejecutados, que informan adecuadamente los resultados. Las publicaciones de los ECAs en revistas revisadas por pares generan grandes expectativas y conllevan responsabilidades éticas.

Shepshelovich y col. [1] informan en este número del *European Journal of Internal Medicine* los resultados de una evaluación sistemática sobre la frecuencia y notificación de los cambios de diseño en los ensayos clínicos con medicamentos que se han publicado en revistas médicas influyentes. Los autores compararon una cohorte de publicaciones de ensayos clínicos con las entradas correspondientes en *ClinicalTrials.gov* al inicio del ensayo. La mayoría de los ensayos eran ECAs grandes, de fase III, financiados por la industria; los autores informaron resultados positivos en la mayoría de ellos.

Shepshelovich y sus colegas identificaron modificaciones a las definiciones de resultados primarios, el calendario para la evaluación de resultados o cambios al tamaño original de las muestras (> 10% de cambio) en más de la mitad de los ensayos. La mayoría de las enmiendas no se informaron en las respectivas publicaciones. No hubo asociaciones significativas entre las modificaciones y la fase del ensayo o el patrocinador (industria versus no industria).

Las observaciones de los autores apoyan hallazgos similares en investigaciones anteriores y parecen solidas; sugieren que el informe de ensayos clínicos en las revistas médicas no ha mejorado en los últimos años.

No estamos en condiciones de evaluar si los cambios de diseño observados en cada uno de los ensayos podrían haber tenido un impacto en las decisiones de atención médica, pero coincidimos plenamente con los autores en que las modificaciones post hoc a los indicadores primarios de impacto u otros elementos clave del diseño del ensayo son preocupantes. Por las razones descritas en el artículo, tales modificaciones, ya sean informadas o no, pueden socavar seriamente la validez científica del ensayo, dando lugar a decisiones de atención médica inapropiadas, con consecuencias potencialmente perjudiciales para la salud pública.

Desde la perspectiva del regulador de medicamentos, un "usuario" clave de los resultados de los ensayos clínicos y del tomador de decisiones sobre los tratamientos con medicamentos, los hallazgos de Shepshelovich y col. desencadenan una serie de reflexiones y conclusiones.

Primero, basarse únicamente en las publicaciones de ensayos clínicos en las revistas científicas para tomar decisiones de atención médica no es una buena idea. Una interpretación benigna de las observaciones de los autores es la inutilidad de intentar condensar la información de los ensayos clínicos, que generalmente abarcan varios cientos (a veces miles) de páginas, en publicaciones de 10 páginas. Independientemente de las causas fundamentales, no informadas, para modificar post hoc el diseño, hay matices más finos, pero potencialmente importantes de la planificación y ejecución de un ensayo que podrían no mencionarse en una publicación. Los reguladores de medicamentos han sido conscientes de esta limitación durante mucho tiempo, y obtienen y evalúan de manera rutinaria la documentación completa (en lugar de solo publicaciones) de ensayos clínicos destinados a respaldar decisiones reguladoras; incluyendo el protocolo del ensayo clínico con todas sus modificaciones posteriores.

Además, los reguladores insisten en un control de calidad seguro que incluye monitoreo, normas para presentar la información y buena gobernanza de los ensayos clínicos. Estas salvaguardas se implementan para garantizar la credibilidad de los resultados y para evitar que se hagan interpretaciones demasiado optimistas, entre otras cosas, a través de informes incompletos de enmiendas. Somos conscientes de que entre los investigadores algunos aspectos de los requisitos reglamentarios de calidad no son populares y pueden requerir modificaciones [2], pero la magnitud del déficit de información que Shepshelovich y col. han vuelto a confirmar destaca que sigue siendo necesario hacer una gestión rigurosa de la calidad de los ensayos clínicos [3].

En segundo lugar, la elevada frecuencia de cambios importantes en el diseño que documenta este estudio subraya la necesidad de que los responsables de la toma de decisiones tengan una comprensión longitudinal de los ensayos clínicos relevantes para la toma de decisiones, desde su concepción hasta la interpretación de los resultados. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), al igual que los reguladores de medicamentos de otros países, advierte a las empresas que desarrollan medicamentos sobre los aspectos importantes del diseño de los ensayos clínicos con medicamentos. Este proceso, denominado asesoramiento científico [4], está diseñado para garantizar, a priori, que los ensayos tendrán una elevada probabilidad de ser robustos e interpretables, y minimizar las preocupaciones pos-hoc sobre la planificación o ejecución del ensayo clínico cuando los resultados estén disponibles. Recientemente, este proceso, que está muy bien establecido, ha sido criticado por poner en peligro la independencia de los evaluadores de las agencias reguladoras y de los decisores. Podríamos argumentar que los resultados presentados aquí subrayan la necesidad de seguir supervisando e interpretando los ensayos clínicos, y aportan una justificación adicional para mantener los procedimientos de asesoramiento científico que se han establecido.

Tercero, los reguladores (y quizás algunas organizaciones que pagan la atención médica) aprovechan su autoridad legal para solicitar y obtener el conjunto completo de documentos relacionados con los ensayos. Sin embargo, la comunidad científica más amplia y el público en general no pueden utilizar estos poderes legales, una situación que, en el pasado, ha impedido que se hagan evaluaciones científicas exhaustivas y públicas de los ensayos clínicos, incluyendo la verificación de la adherencia al protocolo original del estudio. Durante la última década, esta deficiencia del ecosistema de ensayos clínicos ha llevado a impulsar solicitudes de total transparencia para los documentos clave del ensayo. La EMA ha sido pionera en la transparencia de los ensayos clínicos y en 2014 adoptó una política sobre publicación proactiva de datos clínicos (de prueba) en su sitio web [5]. Lamentablemente, el debate sobre la transparencia de los ensayos clínicos no ha concluido [1]. Las deficiencias en las publicaciones de ensayos clínicos destacadas por Shepshelovich y col. reivindican el enfoque de transparencia adoptado por la EMA y otras organizaciones a favor de la salud pública.

Cuarto, observamos que la mayor parte de los cambios (no informados) al diseño ocurrieron en los ECAs (solo unos pocos afectaron a los ensayos de un solo brazo). ¿Qué nos dicen los resultados de este estudio sobre nuestra interpretación y confianza en los ECAs? Los ECAs a menudo se describen como el "estándar de oro" para la generación de evidencia [6]; hemos escuchado que los resultados de los ECAs son, casi por definición, "La evidencia". El argumento generalmente se basa en el supuesto de que la aleatorización protege contra el sesgo y, en el contexto de debates sobre los méritos relativos de los diseños, se presenta a los ensayos aleatorios versus no aleatorios, a veces de forma dicotómica, en blanco y negro. La verdad es

probablemente más matizada. Ahora sabemos que la falta de un marco adecuado [7] se traduce en que, durante mucho tiempo, los ECAs han utilizado una definición poco clara del efecto del tratamiento que pretendían medir, lo que podría significar que la interpretación está sesgada. Los resultados actuales son un recordatorio útil de que el sesgo puede aparecer en todas las etapas del ensayo, a veces sin informarlos y quizás sin ser detectados. No hay duda, en nuestra opinión, de que los ECAs siguen siendo el mejor estándar disponible por su alta validez interna. Sin embargo, "lo mejor disponible" no es necesariamente "oro". Una lección del trabajo de Shepshelovich y col. es que podríamos tener que recalibrar nuestro uso del lenguaje para evitar expectativas demasiado ingenuas y reflejar un nivel apropiado de humildad científica.

Referencias

1. Shepshelovich, D., Yahav, D., Tibau, A., and Amir, E. Assessment of frequency and reporting of design changes among clinical drug trials published in influential medical journals. (pii: S0953-6205(19)30294-8 [Epub ahead of print]) *Eur J Intern Med.* 2019 Aug 19; <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.009>
2. Eichler, H.G. and Sweeney, F. The evolution of clinical trials: can we address the challenges of the future? *Clin Trials.* 2018 Feb; 15: 27–32 <https://doi.org/10.1177/1740774518755058>
3. EMA website "ICH E8 General considerations for clinical studies".
4. EMA website "Scientific advice and protocol assistance".
5. EMA website "Clinical data publication".
6. Bothwell, L.E., Greene, J.A., Podolsky, S.H., and Jones, D.S. Assessing the gold standard—lessons from the history of RCTs. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2; 374: 2175–2181 <https://doi.org/10.1056/NEJMms1604593>
7. EMA website "ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials."

Características de los ensayos asociados con medicamentos aprobados por la FDA en 2015 y 2016

(*Characteristics of trials associated with drugs approved by the Food and Drug Administration in 2015 and 2016*)

Eckert, Joy C.

Medical Care 2020; 58(3):194-198

https://journals.lww.com/lww-medicalcare/Abstract/2020/03000/Characteristics_of_Trials_Associated_With_Drugs.2.aspx

Traducido por Salud y Fármacos

Introducción: Antes de aprobar el uso de los medicamentos nuevos en la práctica médica, hay que hacer ensayos clínicos para determinar su seguridad y eficacia. Con frecuencia, los datos de los ensayos clínicos se informan incorrectamente o no se informan ni en ClinicalTrials.gov ni en la literatura médica. Hay poca investigación sobre las características de los ensayos clínicos que logran que la FDA apruebe la comercialización de los medicamentos, en particular que examinen las diferencias en los ensayos clínicos que se someten a diferentes vías de aprobación o indicaciones terapéuticas.

Métodos: Se utilizaron datos del Análisis Agregado de ClinicalTrials.gov (AACT) para comparar las características de los ensayos clínicos que se finalizaron y se utilizaron para lograr que la FDA aprobara los medicamentos en 2015 y 2016, utilizando diferentes vías de aprobación (expedita versus no expedita) y para diferentes indicaciones terapéuticas (oncología vs no oncológicas).

Resultados: En 2015 y 2016, la FDA aprobó 59 medicamentos nuevos. Una búsqueda en la base de datos AACT arrojó 955 estudios que se asociaron con estos 59 medicamentos. La mediana de inscripción en los ensayos de Fase 2 fue menor para los medicamentos con aprobación acelerada en comparación con los medicamentos sin aprobación acelerada (60 frente a 94; $P = 0,0079$) y para los medicamentos oncológicos en comparación con los medicamentos no oncológicos (53 frente a 92; $P < 0,001$). En general, para los medicamentos aprobados por la vía acelerada y para los oncológicos todas las fases de los ensayos tenían menos probabilidades de estar cegadas en comparación con los medicamentos sin aprobación acelerada y con los medicamentos no oncológicos.

Conclusiones: las características de los ensayos clínicos difieren según la vía de aprobación que se utilice y sus indicaciones terapéuticas. Se necesita más investigación para determinar si la información sobre los ensayos clínicos de los medicamentos aprobados es suficiente para informar adecuadamente al público sobre sus posibles beneficios y daños.

COMPare: un estudio prospectivo de cohorte que corrige y controla 58 ensayos mal informados en tiempo real*(COMPare: a prospective cohort study correcting and monitoring 58 misreported trials in real time)*

Ben Goldacre, Henry Drysdale, Aaron Dale, Ioan Milosevic et al

Trials 2019;20 (118). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3173-2>

Traducido por Salud y Fármacos

Antecedentes. Una de las fuentes importantes de sesgo en los ensayos son las discrepancias entre los resultados preespecificados y los informados. A pesar de la legislación, las guías y los compromisos públicos de las revistas sobre la correcta presentación de informes, sigue siendo frecuente que los resultados se informen de forma errónea. Nuestro objetivo fue documentar el alcance de los informes erróneos, establecer si era posible publicar cartas de corrección a los ensayos informados incorrectamente a medida que se publicaban, y monitorear las respuestas de los editores y los autores de ensayos para entender por qué persiste el informe incorrecto de resultados, a pesar de los compromisos públicos para abordar este problema.

Métodos. Identificamos cinco revistas de alto impacto que respaldan los Estándares Consolidados de Informe de Ensayos (Consolidated Standards of Reporting Trials CONSORT) (New England Journal of Medicine, The Lancet, Journal of the American Medical Association, British Medical Journal y Annals of Internal Medicine) y evaluamos todos los ensayos publicados durante un periodo de seis semanas para identificar si se habían informado los resultados de forma correcta o incorrecta, comparando los informes publicados con los protocolos publicados o las entradas al registro, utilizando CONSORT como el estándar de oro. Cuando identificamos ensayos mal informados, enviamos una carta de corrección a la revista describiendo todas las discrepancias, y se compartieron públicamente las detalladas hojas de codificación. Evaluamos, durante 12 meses, la proporción de cartas publicadas y el retraso en la publicación. La correspondencia recibida de revistas y autores fue documentada y clasificada por temas.

Resultados. En total, evaluamos 67 ensayos. En general, el informe de resultados fue deficiente y hubo mucha variación en como las revistas informaban los resultados primarios

previamente especificados (media del 76% informada correctamente, rango entre las revistas del 25 al 96%), los resultados secundarios (media del 55%, rango del 31 al 72%) y el número de resultados adicionales no declarados por ensayo (media 5,4, rango 2,9–8,3). Cincuenta y ocho ensayos incluyeron discrepancias que requerían una carta de corrección (87%, rango entre las revistas 67-100%). Se publicaron 23 cartas (40%) con una amplia variación entre revistas (rango 0-100%). Cuando se publicaron las cartas, hubo demoras (mediana de 99 días, rango 0-257 días). El protocolo del ensayo estaba disponible públicamente para 29 estudios (43%, rango 0-86%). El análisis cualitativo mostró grandes malentendidos entre los editores de revistas sobre cómo informar de forma correcta y CONSORT. Algunas revistas no respondieron positivamente cuando se les proporcionó correspondencia que identificaba informes erróneos; identificamos posibles infracciones a la ética y a las pautas de publicación.

Conclusiones. Las cinco revistas decían que utilizaban CONSORT, pero todas habían utilizado bastante mal esa guía, y la mayoría rechazó las cartas de corrección que documentaban deficiencias. Esta discrepancia puede confundir a los lectores. Discutimos las ventajas de compartir prospectivamente la metodología de investigación y todos los datos de manera abierta y proactiva, en tiempo real, como comentarios a los estudios criticados. Este es el primer estudio empírico de la voluntad de las principales revistas académicas para publicar una cohorte de cartas de corrección comparables y objetivas sobre los estudios de alto impacto mal informados. Las mejoras sugeridas incluyen cambios en el proceso de correspondencia con las revistas, alternativas a la revisión por pares indexada posterior a la publicación, cambios en los mecanismos para utilizar CONSORT y exigir su cumplimiento, y estrategias novedosas para la investigación de métodos e informes.

Sesgo y estereotipos entre los investigadores y los profesionales clínicos: Perspectivas sobre el reclutamiento de minorías para los ensayos clínicos en oncología.*(Bias and stereotyping among research and clinical professionals: Perspectives on minority recruitment for oncology clinical trials)*

Soumya J. Niranjani, Michelle Y. Martin, Mona N. Fouad, Selwyn M. Vickers, Jennifer A. Wenzel, Elise D. Cook

Cancer 2020; 9 de marzo <https://doi.org/10.1002/cncr.32755><https://doi.org/10.1002/cncr.32755>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes. En los últimos años, se ha prestado mucha atención a la posibilidad de que el sesgo entre los profesionales de la salud contribuya a las disparidades de salud. En su informe de 2003, el Instituto de Medicina concluyó que los prejuicios contra las minorías raciales pueden afectar la comunicación o la atención ofrecida. Sin embargo, a saber los autores, hasta la fecha no se ha explorado el papel del sesgo en el contexto del reclutamiento de minorías raciales y étnicas para ensayos clínicos oncológicos. Por lo tanto, los autores evaluaron las experiencias del personal clínico y de investigación relacionadas con los

factores que influyen en el reclutamiento de minorías raciales y étnicas para ensayos clínicos oncológicos.

Métodos. Se realizaron un total de 91 entrevistas cualitativas en 5 centros oncológicos de EE UU con 4 grupos de partes interesadas: 1) líderes de centros de oncología; 2) investigadores principales; 3) médicos que refieren pacientes; y 4) personal de investigación. El análisis de datos se realizó utilizando un enfoque de análisis de contenido para generar temas a partir de las entrevistas transcritas.

Resultados. Surgieron cinco temas principales: 1) las interacciones para reclutar a posibles participantes de minorías étnicas se percibieron como desafiantes; 2) los posibles participantes minoritarios no eran percibidos como candidatos ideales para el estudio; 3) una combinación de barreras a nivel de las clínicas y percepciones negativas de las minorías que participaron en estudios llevó a los proveedores a no ofrecer la oportunidad de participar en ensayos clínicos a las minorías; 4) cuando las prácticas de reclutamiento en ensayos clínicos se adaptaron a los pacientes minoritarios, una de las estrategias que se utilizó con frecuencia fue abordar los conceptos erróneos sobre la investigación para generar confianza; 5) para algunos encuestados, la raza se percibía como irrelevante al seleccionar y reclutar posibles participantes minoritarios para ensayos clínicos.

Conclusiones. Algunos encuestados no solo consideraron a las minorías raciales y étnicas como participantes menos prometedoras, sino que algunos encuestados informaron que habían negado a las minorías la oportunidad de participar en ensayos en función de estas percepciones. Algunos proveedores respaldaron el uso de estrategias personalizadas de reclutamiento, mientras que otros evitaron la raza como factor en el reclutamiento para los ensayos. Al diseñar intervenciones para aumentar la inscripción de minorías se debe considerar la presencia de sesgos y estereotipos entre los profesionales clínicos y quienes se dedican a investigación y reclutan a participantes en ensayos clínicos oncológicos.

Brazos control que contienen adyuvantes en ensayos pivotaes de la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano: restauración de una metodología previamente inédita (*Adjuvant-containing control arms in pivotal quadrivalent human papillomavirus vaccine trials: restoration of previously unpublished methodology*)

Peter Doshi, Florence Bourgeois, Kyungwan Hong, Mark Jones, Haeyoung Lee, Larissa Shamseer, O'Mareen Spence, Tom Jefferson
BMJ Evidence-Based Medicine 17 March 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111331

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111331>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Propósito. Los informes confiables de los ensayos de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) son la base para evaluar sus riesgos y beneficios. Sin embargo, varias publicaciones de ensayos pivotaes informaron de manera incompleta detalles metodológicos importantes y describieron de manera inexacta la formulación que recibieron los brazos de control. El objetivo de la iniciativa Para Restaurar Ensayos Invisibles y Abandonados (Restoring Invisible and Abandoned Trials RIAT), es restaurar el registro público con la información sobre el contenido y la justificación de los controles utilizados en los ensayos.

Métodos. Se reunió una cohorte (cinco ensayos controlados aleatorios) de ensayos descritos como controlados con placebo utilizando informes de estudios clínicos (CSR) que obtuvimos de la Agencia Europea de Medicamentos. Extrajimos el contenido y la justificación para la elección del control, utilizado seis fuentes de datos para cada ensayo: publicaciones de ensayos, datos de registros, sinopsis de informes de los ensayos clínicos (CSR), los documentos principales de estos informes, protocolos y formularios de consentimiento informado.

Resultados. Las diferentes fuentes informaron el producto utilizado en el control de forma inconsistente como "placebo" que contiene adyuvante de aluminio (a veces con información de dosis). El sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS) no se mencionó en ninguna de los registros de los ensayos, pero se mencionó en todas las publicaciones y en los CSRs. En tres de cinco ensayos, los formularios de consentimiento describieron el control como una sustancia "inactiva". No se justificó la selección del control en ninguna publicación del ensayo, registro, formulario de consentimiento, sinopsis de los CSR o protocolo. Tres ensayos informaron la justificación de la elección del control en los CSR: para preservar el enmascaramiento y evaluar la seguridad de las partículas similares al virus del VPH, ya que el "perfil de seguridad del (AAHS) está bien caracterizado".

Conclusiones. La justificación establecida para el uso del AAHS en el grupo control, para caracterizar la seguridad de partículas similares al virus del VPH, carece de relevancia clínica. Un control sin placebo puede haber oscurecido una evaluación precisa de la seguridad y, en algunos ensayos, el proceso de consentimiento de los participantes plantea preocupaciones éticas.

Reconceptualizar los análisis riesgo-beneficio: el caso de investigar la cura del VIH

(*Reconceptualising risk-benefit analyses: the case of HIV cure research*)

Robert Steel

Journal of Medical Ethics 2020;46:212-219

<http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2019-105548>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Las terapias antirretrovirales modernas (TAR) son capaces de suprimir el VIH del torrente sanguíneo a niveles indetectables. No obstante, las personas que viven con el VIH, para evitar la reaparición de la infección, deben seguir el tratamiento de las TAR de por vida. Entonces, a pesar de la eficacia de las TAR, sigue habiendo mucho interés en desarrollar una cura. Pero los

ensayos para encontrar una cura para el VIH pueden tener riesgos, su éxito es aún poco probable y el beneficio médico de curarse es limitado en comparación con el acceso básico a las TAR. La perspectiva médica en relación con participar en la investigación de una posible cura, por lo tanto, parece débil. Los riesgos y las cargas que la investigación de una cura para el VIH representa para los participantes ¿son tan altos que, en la

actualidad, no sería ético hacerla? En este artículo, respondo "no". Comienzo mi argumento describiendo las bases de la forma de pensar acerca de la justificación ética de los límites regulatorios sobre el riesgo de la investigación; luego aplico esta forma de pensar a los ensayos de tratamientos curativos para el VIH. Al ofrecer este análisis, limito mi atención a los estudios que inscriben a adultos competentes y no considero los riesgos

que la investigación puede representar para terceros o la sociedad. Más bien, mi preocupación es profundizar en la idea de que algunos ensayos son tan riesgosos que realizarlos es una forma éticamente inaceptable de tratar a los propios participantes. Rechazo este pensamiento y, en cambio, sostengo que no existe un nivel de riesgo, por alto que sea, que inherentemente maltrate a un participante.

Hallazgos incidentales en las imágenes de los ensayos clínicos (*Incidental imaging findings in clinical trials*)

Ohad Oren; Ron Blankstein; Deepak L. Bhatt

JAMA. 2020;323(7):603-604. doi:10.1001/jama.2019.21813

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2758933>

Traducido por Salud y Fármacos

Las medidas de impacto de los ensayos clínicos son los indicadores de resultado que se utilizan para evaluar la eficacia y la seguridad de una intervención. La selección de las medidas de impacto se basa en su importancia clínica percibida y en su precisión. Si se definen y recopilan correctamente, estas variables de resultado permiten traducir los datos de ensayos clínicos en recomendaciones basadas en evidencia. Sin embargo, a medida que la tecnología cambia y las prácticas clínicas evolucionan, los eventos clínicos emergentes que no están relacionados con la intervención del estudio pueden perderse si se utilizan las medidas de impacto convencionales.

En el ensayo escocés de tomografía computarizada del corazón (SCOT-HEART) [1], cuando se agregó la angiografía coronaria por tomografía computarizada a la atención estándar, la incidencia de muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal se redujo en un 41% tras un seguimiento medio de 4,8 años. El análisis de la incidencia de hallazgos radiográficos imprevistos y sus resultados diagnósticos posteriores se había especificado de antemano en el protocolo y se describió en un informe posterior [2]. Esta forma de presentar los informes de los ensayos clínicos, incluyendo la naturaleza, frecuencia y resultados de los hallazgos incidentales en las imágenes y los nuevos diagnósticos no relacionados, es la excepción a la norma contemporánea al informar los resultados de los ensayos. Sin embargo, desarrollar una mejor comprensión de las implicaciones clínicas de los hallazgos no anticipados en las imágenes representa una oportunidad importante ya que está aumentando el uso de imágenes de diagnóstico en los ensayos clínicos [3].

¿Cuál es la prevalencia de hallazgos incidentales en las imágenes? Fuera del contexto del ensayo, su aparición (referida como "incidentalomas" radiográficos) varía ampliamente, dependiendo del tipo de imagen, va desde menos del 5% para las tomografías computarizadas (TC) de tórax por embolia pulmonar hasta el 34% en el caso de resonancia magnética cardíaca [4]. Hay poca información sobre la frecuencia de los hallazgos incidentales en las imágenes de los ensayos clínicos. Es probable que la magnitud del fenómeno en los estudios de investigación clínica no sea sustancialmente diferente a lo que ocurre en la práctica clínica, aunque hay que analizar los datos de los ensayos clínicos para obtener una respuesta definitiva.

¿Cuáles son los efectos de los hallazgos incidentales en las imágenes en los resultados clínicos de los participantes en el ensayo? Los hallazgos incidentales se asocian a un posible

diagnóstico de malignidad en una proporción considerable de casos. Además, al evaluar los hallazgos incidentales en las imágenes con frecuencia se encuentran problemas no cancerosos, incluyendo macroadenomas pituitarios (30% de los incidentalomas pituitarios) y aneurismas cerebrales (3,9% de los incidentalomas cerebrales) [4]. Financieramente, la evaluación de un nódulo suprarrenal detectado incidentalmente, que es uno de los hallazgos imprevistos más frecuentes, cuesta de US\$746 a US\$1.745, dependiendo de la modalidad de investigación seleccionada. Estos hallazgos inesperados y su posterior evaluación y manejo tienen una influencia importante en la salud a largo plazo de los participantes en el ensayo.

Si los hallazgos incidentales son frecuentes y pueden influir en los resultados en el paciente ¿deberían integrarse en el informe de los resultados del ensayo? Parecería que las evaluaciones de eficacia y seguridad estarían incompletas si no se incluye una síntesis meticulosa de los hallazgos incidentales en las medidas de resultados. Los hallazgos no anticipados en las imágenes reflejan un subproducto no deseado de la capacidad de la tecnología moderna para escanear múltiples órganos con precisión de alto nivel y, por lo tanto, forman parte de la evaluación de seguridad. Un individuo, al que incidentalmente se le detecta un nódulo pulmonar, se puede tener que someter a procedimientos invasivos y riesgosos y, a menudo, a estudios de imágenes de vigilancia durante un periodo largo de tiempo (y, a veces, a tratamiento activo). Por lo tanto, estas intervenciones tienen riesgos inherentes que pueden contrarrestar, en parte, el beneficio obtenido con la intervención en estudio. Sin embargo, los hallazgos incidentales en las imágenes son una entidad heterogénea. Ciertos incidentalomas pueden producir un beneficio objetivo en la salud, si permiten hacer un diagnóstico y tratamiento más tempranos (por ejemplo, nódulo, que es un cáncer curable en etapa temprana). Otros hallazgos pueden proporcionar información importante sobre la salud cardiovascular que podría influir en futuras intervenciones de reducción de riesgos (por ejemplo, calcificación coronaria en la tomografía computarizada de tórax) y, por lo tanto, representan una oportunidad para mejorar la atención cardiovascular preventiva. Por el contrario, algunos hallazgos incidentales no tienen relación con la supervivencia y pueden presentar riesgos debido a que se tienen que evaluar utilizando técnicas invasivas, por sobrediagnóstico o por gastos financieros innecesarios.

Los investigadores tienen el deber ético de recopilar datos e informar los hallazgos incidentales durante la investigación clínica, porque tienen importantes ramificaciones para la salud

del paciente. Además, los investigadores tienen la responsabilidad de garantizar que los participantes se enteran, durante el proceso de consentimiento informado, de que existe la posibilidad de hallazgos incidentales, así como de crear un mecanismo por el cual se divulgue la información sobre los hallazgos. Esto último debe ocurrir tan pronto como se detecte un hallazgo, para que en caso necesario se le pueda dar el seguimiento oportuno y el tratamiento si se requiere. Las personas con ciertos hallazgos pueden decidir retirarse del estudio y, aunque puede afectar la retención de pacientes y la información de resultados, los investigadores y la comunidad científica deben respetar dicha decisión. Abordar los hallazgos incidentales en las imágenes cuando se hace investigación en humanos estableciendo de una vía de comunicación y discusión con los pacientes es primordial, es coherente con los principios de autonomía y no maleficencia, y es una expresión del respeto a la salud y el bienestar de los participantes, las prioridades más importantes en cualquier ensayo clínico.

La incorporación de los hallazgos incidentales en las imágenes en los informes de resultados de los ensayos requerirá un esfuerzo concertado de la academia, la industria y las agencias reguladoras. La definición del alcance del problema requerirá la cuantificación de la proporción de ensayos clínicos que utilizan pruebas de imagen, incluyendo las estructurales y las funcionales. Los parámetros relevantes deben incluir la distribución de las edades de los pacientes, los grupos raciales / étnicos y el sexo en los ensayos clínicos basados en imágenes, y la frecuencia y gravedad de los hallazgos no anticipados en cada subgrupo. Se deben identificar las características del paciente y del ensayo asociadas con las mayores probabilidades de hallazgos incidentales.

Cuando los ensayos clínicos incluyan estudios de imágenes, los investigadores y sus instituciones patrocinadoras deben recopilar información sobre hallazgos radiográficos inesperados. Esto incluye el estudio de imágenes donde se detectó el problema, el órgano primario en el que se detectó el hallazgo incidental, la evaluación posterior (si se realizó) y el diagnóstico anatomopatológico (si se hizo). Además, los ensayos clínicos basados en imágenes deberían proporcionar más que un resumen transversal de las estadísticas de incidentaloma; también deben recopilar y rastrear sus secuelas a corto y largo plazo. Esta evaluación podría incluir resultados clínicos, psicológicos, financieros y sociales.

Se deben desarrollar métodos para clasificar los incidentalomas en grupos según su importancia clínica. Como los hallazgos incidentales cubren un espectro muy amplio de estadios de enfermedad, van desde las afecciones inflamatorias o degenerativas hasta las neoplasias malignas, deben estratificarse según el nivel de significancia (condiciones que probablemente afecten la salud de un individuo) versus baja significancia (condiciones que es poco probable que tengan un efecto en la salud de un individuo) y cuando sea posible se describirán con su diagnóstico patológico. La clasificación específica de la afección, basada en el riesgo, estandarizaría el informe de resultados de incidentaloma y proporcionaría información sobre los efectos de estos hallazgos en la salud.

Los hallazgos no anticipados en las imágenes no solo deben caracterizarse, sino que también deben de facto convertirse en

medidas de impacto del ensayo clínico. Los comités centrales de adjudicación de los indicadores de impacto deben medir y categorizar los incidentalomas como indicadores de impacto de forma sistemática. Estos eventos deben captarse cuidadosamente y presentarse como medidas de impacto estándar de eficacia y seguridad. Los sistemas de clasificación específicos de los hallazgos incidentales en las imágenes deben formularse e integrarse en los criterios comunes de terminología para las escalas de seguridad de los eventos adversos. Los métodos para medir e informar los hallazgos de incidentalomas deben incluirse en los protocolos de los ensayos.

Es probable que obligación de informar los hallazgos incidentales en los ensayos clínicos enfrente desafíos. Primero, hay varias maneras de manejar los hallazgos no anticipados en los ensayos clínicos. En algunos casos, el laboratorio central lee los estudios de las imágenes, identifica los hallazgos incidentales y asume la responsabilidad de su análisis; en otros casos, los sitios locales interpretan los estudios de imagen. Los laboratorios tendrían que transmitir los datos al médico de atención primaria del paciente u otro clínico o centro de atención médica, quien decidiría si se deben realizar más estudios. Incluso si los hallazgos se informan al médico de atención primaria del participante, será difícil obtener información sobre lo que se hace con ellos porque el seguimiento del hallazgo incidental a veces es opcional y puede hacerse en diferentes sitios. En segundo lugar, el informe y el manejo de los hallazgos incidentales pueden variar ampliamente según la región geográfica, la experiencia institucional y la preferencia del médico. Por lo tanto, en ciertos casos puede no haber una forma uniforme de manejar los hallazgos anormales. En tercer lugar, el costo de los ensayos clínicos ya es muy alto y exigir informes de hallazgos incidentales podría aumentar el gasto y la complejidad del ensayo.

Los hallazgos incidentales no son exclusivos de los ensayos clínicos que incluyen imágenes. Las investigaciones genéticas, particularmente aquellas que usan tecnologías de secuenciación de exoma completo, generan una cantidad considerable de hallazgos secundarios, incluyendo anomalías en genes no objetivo, así como variaciones moleculares de relevancia desconocida [5,6]. El debate sobre los deberes de los investigadores para gestionar los hallazgos genómicos incidentales ha llevado a la formulación de múltiples vías y declaraciones de consenso. Un enfoque práctico se basa en una división tripartita de los hallazgos genéticos secundarios: aquellos que deben informarse (aquellos con alta significancia clínica y / o alta significancia reproductiva), aquellos que pueden informarse y aquellos que no deben informarse. Sin embargo, los hallazgos incidentales en las imágenes son diferentes, porque en la mayoría de los casos no se puede establecer un diagnóstico formal (y por lo tanto no se puede conocer la magnitud absoluta de su importancia clínica) sin hacer una evaluación adicional, lo que enfatiza aún más la obligación única de los investigadores de informar sobre los ensayos que incluyen imágenes.

La evaluación óptima de los resultados de los ensayos clínicos sería más precisa si se hiciera una evaluación de los hallazgos incidentales radiográficos, así como de los hallazgos genéticos incidentales. El marco preliminar que hemos propuesto debería estimular la discusión entre investigadores clínicos, médicos, reguladores, industria y grupos de defensa de pacientes. Los

hallazgos incidentales a menudo se pierden, aunque son importantes tanto para los pacientes como para los médicos. Ha llegado el momento de incluirlos más consistentemente como medidas de impacto en los ensayos clínicos.

Referencias

1. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-933. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
2. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, et al. Impact of noncardiac findings in patients undergoing CT coronary angiography. *Eur Radiol*. 2018;28(6):2639-2646. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
3. Bhatt DL, Taqueti VR. Out with the old rule-out: raising the bar for acute chest pain evaluation with randomized trials of cardiac imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):350-353. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
4. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings. *BMJ*. 2018;361:k2387. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
5. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants. *Genome Res*. 2015;25(3):305-315. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
6. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014;312(18):1870-1879.

Traducción de modelos preclínicos a humanos (*Translating preclinical models to humans*)

Douglas K. Brubaker, Douglas A. Lauffenburger

Science 2020; 367 (6479): 742-743; DOI: 10.1126/science.aay8086

<https://science.sciencemag.org/content/367/6479/742>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

La generalización de los resultados obtenidos en modelos animales a pacientes humanos es un desafío biomédico crítico. Este problema es clave para entender la gran proporción de fallos que ocurren al transferir las terapias de los estudios preclínicos a los ensayos clínicos. La traducción directa de observaciones en roedores o primates a humanos con frecuencia decepciona, por razones que incluyen discrepancias en la complejidad y la regulación entre especies. Debido a que los experimentos requeridos para comprender la biología de la enfermedad lo

suficientemente bien para evaluar la efectividad de los tratamientos no se pueden realizar en sujetos humanos, se necesita transferir la información de los animales a los humanos, y ese proceso debe mejorarse. La biología de sistemas y el aprendizaje automático se pueden utilizar para transferir las relaciones entre las especies. En lugar de intentar "humanizar" los modelos experimentales en los animales, lo cual solo se puede lograr hasta cierto punto, puede ser más exitoso humanizar los modelos computacionales derivados de los experimentos con animales.

Proceso de evaluación de riesgos por comités de ética de investigación: fundamentos, deficiencias y preguntas abiertas.

(*Process of risk assessment by research ethics committees: foundations, shortcomings and open questions*)

Pranab Rudra, Christian Lenk

Journal of Medical Ethics. doi: 10.1136/medethics-2019-105595

<https://jme.bmj.com/content/early/2020/01/10/medethics-2019-105595>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Los riesgos y las dificultades de participar en un estudio, así como un adecuado balance riesgo-beneficio, son temas clave que los comités de ética en investigación (CEIs) deben evaluar. Durante mucho tiempo, se ha considerado que la evaluación adecuada y el monitoreo continuo de los riesgos y las dificultades que tienen los ensayos clínicos es una tarea central en la ética de la investigación. Sin embargo, actualmente, no hay un acercamiento teórico uniforme y sólido para que los CEIs evalúen los riesgos. Los estándares regulatorios de ética de la investigación, como la Declaración de Helsinki, proporcionan una guía mínima sobre cómo tomar las decisiones sobre el riesgo. Debido a las discrepancias en la literatura y en las guías existentes, es difícil que los CEIs puedan hacer una evaluación adecuada de los riesgos. En este artículo, abordamos las

definiciones actuales de riesgo y presentamos nuestro propio concepto de definición de riesgo agregado. Además, destacamos el concepto de beneficio, el estándar de lo que se considera razonable con respecto a la literatura sobre ética y los diferentes enfoques en la evaluación riesgo-beneficio. Para presentar un acercamiento teórico integral a la evaluación de riesgos por parte de los CEIs, que pueda contribuir a una mejor evaluación de los riesgos, se requiere una mayor comprensión de las definiciones de riesgo. Para mejorar el proceso de evaluación de riesgos por parte de los CEIs, se utiliza un marco dinámico que mostrará las funciones de evaluación de riesgos paso a paso. Este enfoque puede convertirse en una herramienta prometedora para garantizar la idoneidad en la evaluación de riesgos por parte de los CEIs.

Capacitación de miembros del comité de ética clínica entre 1992 y 2017: revisión sistemática
(Training clinical ethics committee members between 1992 and 2017: systematic scoping review)

Ong YT, Yoon NYS, Yap HW, et al
Journal of Medical Ethics 2020; 46:36-42.
<https://jme.bmj.com/content/46/1/36>
Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Introducción. Los comités de ética clínica (CEC) apoyan y mejoran la comunicación y la toma de decisiones complejas, educan a los profesionales de la salud y al público sobre cuestiones éticas y mantienen los estándares de atención. Sin embargo, no hay un enfoque consistente para capacitar a los miembros de los CECs. Se realizó una revisión sistemática para evaluar los currículos de capacitación de los CECs para guiar el diseño de un enfoque basado en la evidencia.

Métodos. Se utilizó el marco metodológico de Arksey y O'Malley para hacer revisiones exploratorias y evaluar las descripciones sobre la capacitación de los CECs que se han publicado en seis bases de datos. El enfoque de análisis temático de Braun y Clarke se adoptó para analizar temáticamente los datos en diferentes entornos educativos y de atención médica.

Resultados. Se identificaron 7370 resúmenes, se revisó el texto completo de 92 artículos y se analizaron 55 artículos temáticamente para revelar cuatro temas: el diseño, la pedagogía, el contenido y la evaluación de los planes de estudio de los CECs.

Conclusión. Pocos planes de estudio emplean enfoques consistentes para la capacitación. Muchos programas no ofrecen a los miembros de los CECs el conocimiento, las habilidades y la experiencia suficientes para cumplir con las competencias requeridas. La mayoría de los programas no inculcan las consideraciones socioculturales, investigación, clínicas y educativas que predominan en los procesos de capacitación, ni otorgan apoyo longitudinal a los miembros de los CECs que participan en los cursos de capacitación. La mayoría de los programas de capacitación de CECs no cuentan con el apoyo de las instituciones anfitrionas, lo que amenaza la sostenibilidad del programa y compromete la evaluación efectiva y el apoyo longitudinal de los miembros de los CECs. Si bien se requieren más revisiones, esta revisión subraya la necesidad de que las organizaciones anfitrionas apoyen y supervisen el proceso de capacitación, éticamente sensible, clínicamente relevante, socioculturalmente apropiado, así como su evaluación y apoyo longitudinal, para que los miembros de los CECs que toman estos cursos puedan cumplir con sus roles de manera efectiva.

Comunicación y difusión de los resultados de la investigación a los participantes en el estudio: evaluación de las expectativas y preferencias de los participantes y los investigadores. (*Communicating and disseminating research findings to study participants:*

Formative assessment of participant and researcher expectations and preferences)

Cathy L. Melvin, Jillian Harvey, Tara Pittman, Stephanie Gentilin, Dana Burshell, Teresa Kelechi
Journal of Clinical and Translational Science: 20 January 2020 DOI: DOI: <https://doi.org/10.1017/cts.2020.9>
Traducido por Salud y Fármacos

Introducción: La traducción de los resultados de la investigación a la práctica requiere entender cómo se satisfacen las necesidades y preferencias de comunicación y difusión a las audiencias públicas previstas, incluyendo a los participantes en investigaciones que quieren, pero rara vez reciben información sobre los resultados de la investigación durante o después de participar en estudios de investigación. La mayoría de los investigadores quieren que otros, incluyendo los participantes en las investigaciones conozcan sus hallazgos, pero no saben cómo comunicarlos de manera efectiva a un público lego.

Métodos: Diseñamos un estudio piloto, utilizando métodos mixtos, de dos fases para comprender las experiencias, expectativas, preocupaciones, preferencias y capacidades de los investigadores y participantes en investigaciones previas de dos grupos de edad (adolescentes / adultos jóvenes (AYA) o adultos mayores) y para probar prototipos de comunicación para compartir, recibir y utilizar la información sobre los resultados de los estudios de investigación.

Resultados principales: Los que habían participado y los investigadores estuvieron de acuerdo en que se debían compartir

los resultados de los estudios, y que hacerlo podría mejorar el reclutamiento y la inscripción de participantes, el uso de los resultados de la investigación para mejorar la salud y la prestación de la atención médica, y generar apoyo comunitario para la investigación. Se identificaron algunas diferencias y similitudes en las preferencias de comunicación y el formato del mensaje entre los grupos de participantes, lo que refuerza el concepto de que lo ideal es personalizar el canal de comunicación y la transmisión de mensajes. Los investigadores querían capacitación específica y / o tiempo y recursos para que los ayudaran a preparar mensajes que satisficieran las necesidades y preferencias de los participantes, pero desconocían si había recursos que les pudieran ayudar a hacerlo.

Conclusiones: Nuestros resultados ofrecen información sobre cómo involucrar, tanto a los que han participado como sujetos de investigación como a los investigadores, en el diseño y uso de estrategias para compartir los resultados de la investigación y destacan la necesidad de desarrollar servicios y apoyo para que los investigadores puedan superar esta barrera traslacional.

Comités de Ética

[Re]pensando valores sobre investigación científica en producción de ciencia y tecnología: ¿Son los comités de ética un lugar para difundir esta discusión?

Silvia Cardoso Bittencourt, Fernando Hellmann

Rev. Redbioética/UNESCO, 2019; 10, 1 (19): 47-55

<https://en.unesco.org/sites/default/files/revistabioetica19.pdf> (en inglés)

En Brasil, la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP) y los Comités de Ética en Investigación (CEP's) tienen la función de definir normas/directrices éticas relativas a la investigación que involucre seres humanos. La propuesta de este ensayo es presentar contribuciones de ese espacio a la reflexión sobre valores involucrados en la producción de ciencia y

tecnología en esas investigaciones. Existen opacidades en esos procesos que tornan invisibles algunos valores (personales, sociales) subyacentes a los mismos y que los impulsan. Para ciertos investigadores, esas opacidades pueden naturalizar la visión de neutralidad y autonomía de la ciencia y del desenvolvimiento tecnológico. La cuestión que se coloca está en el espacio privilegiado de los CEPs (que tienen entre sus atribuciones función educativa) para traer a la superficie reflexiones sobre la influencia de diferentes valores en el ámbito de esas investigaciones y de sus repercusiones en la sociedad. La diseminación de esas reflexiones, partiendo de una mirada interdisciplinaria puede contribuir para capilarizar la discusión que ya ocurre en las ciencias sociales y humanas.

Ensayos Clínicos y Ética

¿Por qué hay investigadores que aceptan el doble estándar en la investigación clínica?

Salud y Fármacos, 2 de abril de 2020

El artículo de Javier Flax que ha publicado la Revista Red bioética UNESCO [1] explora las raíces del doble estándar moral que se observa en la investigación en humanos. Como bien se sabe, la enmienda a la Declaración de Helsinki que flexibiliza el uso de placebo en los ensayos clínicos ha generado mucha controversia. Según el autor, las presiones para habilitar el uso de placebo o, incluso, la medicación subdosificada en los países en desarrollo – que son inaceptables en países de altos ingresos – responden a las necesidades de la gran industria farmacéutica. Sin embargo, la industria tiene cómplices en los países de bajos y medianos ingresos, lo que lleva a cuestionar las razones por las que médicos y científicos que se consideran morales, aceptan prácticas que no responden a los principios y normas de la bioética. Según este autor, no es por hipocresía, sino que responde a condicionamientos culturales más profundos, que se remontan a la colonia.

El artículo empieza haciendo referencia a Paulo Freire: “la opresión se puede sostener en buena medida porque la propia conciencia del oprimido se halla colonizada por el discurso del opresor”, y enfatiza que esta ideología se arraiga, tanto para el opresor como para el oprimido, en estratos muy profundos de la cultura occidental. Consecuentemente, hay que enmarcar los problemas bioéticos en los entornos biopolíticos de las nuevas formas de dominación de las poblaciones, y para ello utiliza el planteo de Boaventura Souza Santos. Santos muestra cómo se instrumentalizan los cuerpos despojándolos de su dignidad moral.

En el colonialismo que impera desde los 70s, la apropiación/violencia se mezcla con la regulación/emancipación, y las corporaciones privadas asumen el papel de colonizadoras “obtienen el control sobre las vidas y el bienestar de vastas poblaciones, sea el control de la salud, la tierra, el agua potable, las semillas, los bosques o la calidad del medio ambiente”. El poder del estado se reduce, y los sectores más débiles quedan al servicio de los más fuertes. Así se justifica el sacrificio de parte de la población “subhumana para beneficio de los que se

reconocen como plenamente humanos”. En este contexto, con frecuencia no se requiere coerción, porque la parte más débil acepta lo que imponen los fuertes.

Posteriormente el autor describe experimentos recientes en los que se ha aplicado el doble estándar, y utiliza el análisis que Thomas Pogge del ensayo con Surfaxin para ilustrar la necesidad de hacer un análisis político al considerar cuestiones bioéticas. El artículo acaba presentando alternativas políticas de emancipación para las poblaciones del Sur.

Referencia

1. Flax J. De las líneas abismales a los dobles estándares morales. La matriz cultural de los ensayos con placebo en los países del Sur. *Rev. RedbioéticaUNESCO* 2019;10(1): 106-121. <https://redbioetica.com.ar/revista-redbioetica-unesco-no-19/>

La vacuna del VPH y la prevención del cáncer de cérvix

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2020

Rees et al [1] analizan los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorizados para determinar la posible eficacia de la vacuna en prevenir el cáncer de cérvix. Aunque solo analizaron una pequeña porción (n=12) de todos los ensayos clínicos que se han realizado (n=206) y publicado (n=92) [2], su análisis ofrece información que se debe tener en cuenta y que resumimos a continuación. Los autores atribuyen este número aparente bajo de ensayos a los criterios de inclusión (ensayos aleatorizados, de eficacia, doble ciego, excluyendo los de la vacuna monovalente contra VPH 16 y la de Gardasil 9), ya que cuando se recopilaron los datos para este estudio (2016) el número de ensayos publicados era muy inferior a los que se habían publicado en 2018.

Anualmente, a nivel global, por cada 100.000 mujeres se diagnostican 13,1 con cáncer de cérvix. Las agencias de salud pública recomiendan la vacunación de las niñas de entre 9 y 13 años (antes de iniciar las relaciones sexuales), porque parece que la vacuna es más efectiva si no han estado expuestas al virus del papiloma humano (VPH).

Hay más de 100 cepas de virus de VPH, 12 de ellos se consideran carcinogénicos. La vacuna de más amplio espectro, Gardasil-9, protege contra siete de ellas (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) y dos que producen verrugas genitales (6 y 11). La probabilidad que tiene una mujer de infectarse por VPH en algún momento de su vida es 79%, pero el 67% se resuelven espontáneamente en el plazo de un año. El mecanismo de progresión de la infección por VPH a cáncer de cérvix y sus precursores no se conoce con precisión.

En casos de infección persistente por VPH, si se llega a producir una neoplasia intraepitelial cervical tipo 1 (CIN 1) el 57% regresa a la normalidad espontáneamente, para los CIN 2 y CIN 3, las tasas de regresión son 43% y 32%, respectivamente. Aproximadamente el 1% de las que tienen CIN 1 desarrollan cáncer de cérvix, al igual que el 5% de las que tienen un CIN 2, y más del 12% de las que tienen un CIN 3. Curiosamente, el VPH puede causar CIN 3 directamente, sin pasar por CIN 1 ni CIN 2. La posibilidad de que un CIN 3 se convierta en cáncer de cérvix invasivo a lo largo de la vida puede llegar a ser del 40%, sin detección precoz y tratamiento. En la actualidad, muchas de las mujeres con CIN 2 reciben tratamiento, aunque las guías más recientes recomiendan que la intervención clínica se reserve para las mujeres con CIN 3.

Todos los ensayos incluidos en este estudio utilizaron como control la vacuna de la hepatitis o el coadyuvante de aluminio, en lugar de placebo. Ninguno de los ensayos se diseñó para medir la eficacia o efectividad de la vacuna contra el cáncer, porque los cánceres tardan mucho en aparecer. El pico máximo de CIN 3 se produce entre los 7 y 10 años tras la infección con VPH; y se requieren 10 años más para desarrollar el cáncer. Solo un ensayo (HPV-023) tuvo un periodo de seguimiento de 8,9 años, en todos los demás el periodo de seguimiento fue de seis años como máximo. Todos los ensayos utilizaron medidas indirectas de impacto. Los investigadores se centraron en la eficacia de las vacunas para las lesiones CIN3+ y para infecciones persistentes (≥ 12 meses de infección).

Solo tres de los ensayos clínicos (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA) informaron sobre las lesiones CIN 3 o adenocarcinoma in situ (AIS); y en todos ellos la eficacia de la vacuna contra CIN 3 y AIS por VPH 16 y 18 fue 100%, pero las muestras eran pequeñas y los intervalos de confianza muy amplios, algunas veces no eran estadísticamente significativos. La eficacia de las vacunas, utilizando la incidencia de CIN 3 y AIS, para cualquier tipo de VPH fue muy variada.

Los estudios de historia natural de la infección por VPH dicen que la mediana de la duración de la infección por VPH 16 es de 8,5-19,4 meses; y por VPH 18 de 7,8 a 12 meses. Solo uno de los ensayos clínicos con Gardasil utilizó un mínimo de 12 meses para considerar que la infección era persistente, pero solo presentaron datos agrupados para VPH 6/16/18, no para 16/18 o algunas de las cepas oncogénicas. En los ensayos con Cervarix, la eficacia de la vacuna para prevenir la infección persistente a los 12 meses con VPH16/18 osciló entre 85,3 y 100%; y para cualquier tipo de VPH oncogénico osciló entre 10,4 – 50,1%, y en la mayoría de los ensayos los intervalos de confianza eran muy amplios. La infección por VPH 16 es mucho más frecuente que la infección por VPH 18, y cuando se utiliza una medida de resultado que combina VPH 16+18, se podría estar sobre

estimando el efecto de la vacuna sobre el VPH 18. En América del Norte, el 23% de los cánceres de cérvix se relacionan con el VPH 18, en Centro y Suramérica solo el 13%.

Las mujeres que participaron en estos estudios difieren de las que están recibiendo la vacuna, las más jóvenes tenían 15 años, por lo que no hay datos de eficacia cuando se vacuna a niñas de 9-13 años. La epidemiología del VPH varía mucho por región geográfica, por lo que los resultados de estos ensayos podrían no ser generalizables a todas partes del mundo. Se desconoce si el uso de la vacuna podría ocasionar que otras cepas de VPH aumenten su capacidad oncogénica como sucedió con las vacunas contra el neumococo.

Entre los factores metodológicos que podrían afectar la interpretación de resultados figuran: (1) todos los ensayos hicieron muchos análisis de subgrupos, lo que incrementa la posibilidad de encontrar resultados estadísticamente significativos cuando no hay un impacto real; (2) para medir la eficacia de la vacuna utilizan reducciones en el riesgo relativo, en lugar de riesgo absoluto (solo un ensayo) o número que hay que tratar (NNT, no lo hizo ningún ensayo) que son medidas más útiles para los clínicos, pacientes y tomadores de decisiones; (3) todos los ensayos hicieron citologías cada 6-12 meses, lo que puede ocasionar sobrediagnóstico y sobretratamiento, algunos de esos casos se hubieran resuelto espontáneamente, y podrían contribuir a sobreestimar la eficacia de la vacuna; (4) los test de positividad al DNA del VPH tienen baja especificidad y sensibilidad; y (5) los metaanálisis son de poco valor porque los datos son muy heterogéneos.

Los autores recomiendan a los tomadores de decisiones lo siguiente: (1) establecer una línea de base nacional para la epidemiología de incidencia de cáncer, mortalidad y prevalencia de los subtipos de VPH, para poder tomar decisiones basadas en la evidencia; (2) asegurar que hay registros y vigilancia de cáncer antes de iniciar un programa de vacunación, para poder estudiar los cambios en la incidencia de cáncer y sus precursores; y (3) iniciar estudios de eficacia y efectividad de las vacunas, independientes de la industria.

En el Reino Unido, los programas de detección precoz tienen una efectividad del 80% y un estudio de costo-efectividad realizado en Australia concluyó que donde hay programas de detección precoz del cáncer cervical, la vacuna no es costo efectiva.

Los autores resumen los mensajes principales como sigue:

- Desconocemos la eficacia de las vacunas contra el VPH en la protección del cáncer de cérvix
- Los resultados de los ensayos clínicos que se han publicado podrían sobrestimar la eficacia porque: a. se hicieron frotis cervicales con demasiada frecuencia, muchas de las lesiones se hubieran podido autolimitar; b. se utilizaron medidas de impacto indirectas y combinadas, incluyendo infección por VPH y CIN 1 que raramente causan cáncer; c. se hicieron muchos análisis de subgrupo
- Las poblaciones incluidas en los ensayos difieren de la que están utilizando la vacuna
- No hay suficiente información sobre el impacto de las vacunas en CIN 3.

- Las mujeres deben seguir haciéndose pruebas de despistaje porque las vacunas no cubren todos los virus oncogénicos
- La información de los ensayos nos puede decir que ha pasado con las mujeres a los 5 y nueve años, pero no sabemos si los efectos protectores desaparecen después.

Referencia

1. Rees, C. P., Brhlikova, P., & Pollock, A. M. (2020). Will HPV vaccination prevent cervical cancer? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 113(2), 64–78. <https://doi.org/10.1177/0141076819899308>
2. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. *Syst Rev*. 2018;7(1):8. Published 2018 Jan 18. doi:10.1186/s13643-018-0675-z

Materiales para enseñanza

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2020

Julia Perry y Sabine Wohlke [1], dos bioeticistas que se dedican a la investigación empírica, describen un estudio de caso que tuvieron ocasión de observar en Alemania. Se trata de un paciente adulto mayor, con cáncer de recto estadio 3, que fue invitado a participar en un estudio de medicina de precisión.

En Alemania, los cánceres de recto se tratan con cirugía, precedida de quimioterapia y radiación para reducir el tamaño del tumor. La investigación tenía por objetivo descubrir un biomarcador que pudiera diferenciar a los pacientes que se benefician de los que no se benefician de la quimioterapia, y solo requería que el paciente autorizara la toma de una muestra de sangre y otra de tejido.

La investigación de los bioeticistas consistía en observar las interacciones entre los proveedores de servicios de salud y los pacientes, para ver cómo estos últimos entendían y manejaban la medicina personalizada. Al tratarse de observación no participante, los bioeticistas no podían interferir en el proceso.

El artículo describe las interacciones entre el paciente y los proveedores de servicios, e identifica problemas relacionados con la comprensión del consentimiento informado (el paciente nunca se enteró de que era un estudio de biomarcadores), engaño terapéutico (el paciente atribuyó valor terapéutico a la intervención), los problemas que surgen cuando el que presenta la investigación es el médico tratante (el paciente delegó en el médico pensando que quería lo mejor para él, renunciando a su derecho a decidir autónomamente) y el papel que deben jugar los bioeticistas que realizan observación no participante (a veces se les solicitaba que intervinieran para aconsejar o aclarar conceptos).

La publicación de este artículo incluyó comentarios de dos bioeticistas [2,3], lo que facilita su utilización en sesiones de entrenamiento.

Referencias

1. Perry, J., & Wohlke, S. (2019). Dealing with Misconception in Biomedical Research. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 14(5), 428–432. <https://doi.org/10.1177/1556264619831589>
2. Metselaar, S. (2019). Commentary 1: Informed Consent of Research Participants: The Gap between Regulations and Reality. *Journal of*

Empirical Research on Human Research Ethics, 14(5), 433–435.

<https://doi.org/10.1177/1556264619831589a>

3. Halpern, J. (2019). Commentary 2: Therapeutic Mis-Estimation and Fulfilling the Obligation to Treat Research Subjects with Respect. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 14(5), 436–437. <https://doi.org/10.1177/1556264619831589b>

☞ Una investigación de Google sugiere que los esfuerzos por anonimizar los datos de los pacientes no son infalibles

(Google research suggests efforts to anonymize patient data aren't foolproof)

Erin Brodwin

Statnews, 25 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/2020/02/25/google-anonymizing-patient-data-an-uphill-battle/>

Traducido por Salud y Fármacos

Google ha estado explorando formas creativas de proteger la información sensible de salud, incluso mientras ha generado críticas (<https://www.wsj.com/articles/behind-googles-project-nightingale-a-health-data-gold-mine-of-50-milliones-de-pacientes-11573571867>) y escrutinio federal por la posibilidad de que sus empleados hayan tenido acceso a información identificable de los pacientes de uno de los sistemas hospitalarios más grandes del país (<https://www.statnews.com/2019/11/13/hhs-probe-google-ascension-project-nightingale/>).

Los investigadores del gigante tecnológico describieron su trabajo en un artículo reciente, pero también expusieron con franqueza la magnitud de uno de los mayores desafíos que enfrenta el sistema de salud: aun haciendo el mejor esfuerzo por desidentificar o anonimizar los datos de salud, la información de algunas personas quedaría expuesta (<https://bmcmmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-020-1026-2>).

En otras palabras, no importa el método que utilicen las empresas de tecnología o los sistemas de salud para anonimizar los datos, siempre se filtrará algún subconjunto de información del paciente que lo convierte en identificable.

Los datos anonimizados son una mina de oro para la investigación en salud. Al eliminar de una base de datos las variables que pueden utilizarse para identificar a pacientes determinados, como los nombres, las fechas de nacimiento y las características socioeconómicas, se facilita que los investigadores puedan utilizar ampliamente la base de datos sin tener que obtener el permiso de los pacientes. Recientemente, los investigadores de Google utilizaron una base anonimizada de datos de pacientes para diseñar un algoritmo que pudiera detectar el cáncer de seno en las mamografías (<https://www.statnews.com/2020/01/01/google-ai-breast-cancer-study/>). Al no incluir las variables que permiten identificar al paciente, disminuye el riesgo de que información confidencial, como su estado de VIH, por ejemplo, se pueda conocer y los perjudique, por ejemplo, desalentando el interés de un empresario en ofrecerle un trabajo.

Pero los métodos existentes para eliminar la información que permite identificar a los pacientes dejan algo que desear.

Según dos estudios recientes [1,2] las herramientas que utilizan el aprendizaje automático para analizar los datos de los pacientes solo logran, en promedio, que el 97% de los récords sean anónimos. (Cuando se trata de una base de datos que contiene millones de pacientes, decenas de miles de pacientes podrían quedar expuestos). Los humanos que realizan el trabajo manualmente son aún peores [3]. Un estudio estableció que solo el 81% de los individuos eran capaces de analizar las bases de datos e identificar las variables que deben eliminarse porque se pueden utilizar para identificar a los pacientes.

"Una pregunta que siempre atormenta a los que están en el campo de la atención médica es: '¿Qué tan bueno tiene que ser, para que se considere lo suficientemente bueno?'" dijo a STAT Leonard D'Avolio, profesor asistente de medicina en Harvard y cofundador de una empresa nueva para la mejora del desempeño llamada Cyft.

Entonces, en el nuevo estudio, publicado el 30 de enero en la revista BMC Medical Informatics and Decision Making, 19 investigadores de Google (uno de los cuales se fue a Facebook) trataron de encontrar nuevas formas de anonimizar grandes bases de datos de pacientes.

Los investigadores, la mayoría de los cuales estaban en Israel se centraron en lo que se conoce como "texto libre", o las notas que escriben los médicos y que no se pueden almacenar en un formato automatizado. El texto libre contiene muchas variables que pueden identificar al paciente, como nombres, nivel socioeconómico, y a menudo una gran parte de la historia del paciente, como su estilo de vida y preferencias, y el nombre de otra persona importante. Los informes de las imágenes de radiología, pruebas de laboratorio, correos electrónicos y llamadas telefónicas también pueden encontrarse como texto libre.

El texto libre jugó un papel en un caso reciente y controvertido que involucra un acuerdo de intercambio de datos de pacientes entre Google y la Universidad de Chicago (<https://www.statnews.com/2019/06/26/potential-class-action-lawsuit-accuses-the-university-of-chicago-of-sharing-identifiable-patient-data-with-google/>). En una demanda, se alegó que los datos que la universidad había entregado a Google incluían texto libre que no se había anonimizado adecuadamente, además de las fechas en que los pacientes habían acudido a recibir atención.

Los investigadores de Google experimentaron con cuatro formas diferentes de anonimizar los datos. Cada uno requería diferentes niveles de esfuerzo humano, y su objetivo general era encontrar opciones prácticas para que los sistemas de salud protegieran la privacidad del paciente. En algunos casos Google diseñó su propia herramienta para automatizar el trabajo de anonimizar; y en otros utilizó una herramienta automatizada existente.

Al final, incluso los métodos que más trabajo requerían por parte de los investigadores solo lograron anonimizar entre el 97% y el 99% de los datos. Para D'Avolio, que ya había trabajado en procesos de anonimizar con el Departamento de Asuntos de Veteranos y en la Universidad de Vanderbilt, esto no es suficiente.

"Ninguno de los responsables de la toma de decisiones institucionales o de políticas con los que hablé aceptaba un nivel de anonimizar del 99%", dijo.

El modelo que en este estudio aportó los mejores resultados requirió que seres humanos etiquetaran manualmente una gran cantidad de datos (aproximadamente 10.000 muestras). Luego, Google entrenó a un modelo de aprendizaje automático para anonimizar el resto. Incluso con eso, sin embargo, el desempeño de esta estrategia solo fue un poco mejor que el de otras herramientas de anonimizar existentes, que están disponibles en el mercado.

Dada la cantidad de trabajo que requiere un sistema como este, y dado que añade muy poco a lo que se logra con las herramientas existentes, los investigadores tenían una recomendación clara y simple para los hospitales: usen las herramientas automatizadas existentes antes de comprometerse a diseñar una herramienta totalmente personalizada como la que creó Google.

Google recomendó que los sistemas de salud que tienen suficientes recursos utilicen a seres humanos para etiquetar un subconjunto de los datos manualmente, y con ello personalizar parcialmente las herramientas que automatizan el proceso de desidentificación o anonimizar. Solo hay que etiquetar 20-80 muestras, concluyen en el documento, son suficientes para lograr que una herramienta personalizada funcione ligeramente mejor que una existente, y si se etiquetan 1.000 muestras se obtienen resultados parecidos a los que proporciona una herramienta totalmente personalizada.

Para D'Avolio, esto sugiere que no importa lo que hagan los investigadores, algunos datos de pacientes nunca serán verdaderamente anónimos. Eso coloca a los investigadores como él en una situación complicada.

"La desidentificación debe ser del 100%, y nunca podemos alcanzar el 100% porque es muy difícil para una computadora detectar todas las variaciones posibles", dijo D'Avolio.

Referencias

1. Franck Dernoncourt, Ji Young Lee, Ozlem Uzuner, Peter Szolovits, De-identification of patient notes with recurrent neural networks, Journal of the American Medical Informatics Association, Volume 24, Issue 3, May 2017, Pages 596–606, <https://doi.org/10.1093/jamia/ocw156>
2. Liu Z et al. De-identification of clinical notes via recurrent neural network and conditional random field. Journal of Biomedical Informatics 2017; 75: S34-S42 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532046417301223?via%3Dihub>
3. Neamatullah, I., Douglass, M.M., Lehman, L.H. et al. Automated de-identification of free-text medical records. BMC Med Inform Decis Mak 8, 32 (2008). <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-32>

Los ensayos clínicos pragmáticos y los hallazgos secundarios Salud y FÁRMACOS, 7 de abril de 2020

Se espera que haya un aumento significativo de ensayos clínicos pragmáticos, y en su transcurso puede surgir información, no relacionada con la pregunta del estudio, pero con implicaciones prácticas para los participantes, clínicos y sistemas de salud. Morain et al [1] exploran, desde el punto de vista ético, cómo y a

quién se deben informar estos resultados. Es una revisión de la literatura existente, por lo que incluye información muy general y de uso limitado para deliberar casos concretos. A continuación, presentamos algunos hallazgos y traducimos una tabla resumen.

Similitudes y contrastes éticos en la divulgación de resultados de los ensayos clínicos pragmáticos (ECP) con los que surgen en contextos parecidos

Contexto	Similitud con ECP	Contrastes con ECP
Atención clínica	Hay que considerar los posibles beneficios y daños de compartir la información (para los participantes, clínicos, y el sistema de salud)	La relación investigador-participante difiere de la médico-paciente. Las obligaciones del investigador podrían ser más limitadas En los ECP podría no haber consentimiento informado, por lo que es más difícil ajustar la información que se comparte con los valores y preferencias de los pacientes Podría ser que los hallazgos se descubrieran demasiado tarde para poder actuar
Mejoras en la calidad del servicio	Podría involucrar procesos similares y pocos riesgos adicionales Puede asumir que el participante tiene la obligación de participar, al menos en algunas circunstancias; puede omitir el consentimiento informado individual	Los programas de mejora de la calidad se hacen de forma rutinaria en una sola institución; los ECP suelen involucrar varios centros, alterando las obligaciones de los pacientes con los participantes sobre los que obtienen información Los ECP podrían representar un mayor riesgo, pudiendo requerir mayor reciprocidad entre los participantes y los investigadores
Investigación clínica	Los investigadores que hacen los hallazgos podrían tener menos responsabilidades con los participantes que los médicos tratantes La decisión de informar implica sopesar los beneficios y daños para los participantes, clínicos, sistemas de salud y para la investigación En la investigación con material biológico y de biobancos la relación entre el participante y el investigador podría ser distante, limitando la obligación de informar sobre los resultados; informar puede ser incomodo, sobre todo si los participantes desconocen que se está realizando el estudio	Los ECP forman parte de la práctica clínica, socavando el argumento de que los investigadores podrían tener menos obligaciones de informar que los médicos tratantes En los ECP podría no haberse solicitado el consentimiento informado de cada individuo, por lo que es más difícil respetar los valores y preferencias de los participantes con relación a conocer los hallazgos
Genómica poblacional	La información puede afectar a terceros, además de a los participantes; preocupa el riesgo de estigmatización La relación entre el investigador y el participante podría ser distante, limitando la obligación de informar sobre los resultados	En un ECP podría no haber consentimiento informado individual, por lo que es más difícil respetar los valores y preferencias de los participantes con relación a conocer los hallazgos
Investigación medioambiental	Los investigadores que hacen los hallazgos podrían tener menos responsabilidades con los participantes que los médicos tratantes La falta de recursos podría influir en las decisiones sobre revelar los resultados, ya que el número de participantes afectados puede ser enorme La identificación de hallazgos puede ser tardía, limitando la posibilidad de actuar	Los riesgos medioambientales pueden ser más fáciles de prevenir o controlar que los factores de riesgo internos identificados a través de ECP
Vigilancia de salud pública	La naturaleza de la investigación y el gran número de afectados puede impedir que se compartan los resultados	El objetivo de la actividad o investigación que se realiza (mejoras colectivas en lugar de individuales)

Una de las primeras preguntas que hay que responder es ¿cuál es la naturaleza del hallazgo? ¿requiere algún tipo de respuesta (ya sea de tipo preventivo, diagnóstico o de tratamiento)? ¿cómo puede esta información afectar el bienestar del participante? En general, se considera que todos los hallazgos que son graves, válidos y sobre los que se puede actuar deben compartirse con el participante. Hay quienes discuten si las obligaciones del investigador con el participante son las mismas que tiene el clínico con el paciente, los editores de Salud y Fármacos

pensamos que sí, pero no todo el mundo está de acuerdo, hay quien considera que el investigador tiene menos responsabilidades porque, en principio, los participantes se inscriben para que avance la ciencia y no para beneficiarse personalmente. Este razonamiento a veces se extiende al contexto en que se realiza la investigación, otorgando mayor responsabilidad por informar cuando la investigación se lleva a cabo en instituciones del sistema de salud que si se hace en centros de investigación.

Otra pregunta que hay que hacer es ¿cómo y cuándo se identificaron estos hallazgos secundarios? Por ejemplo, si se trataba de un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas, podría tratarse de información obsoleta sobre la que no se puede actuar. También es importante saber quién tiene acceso a la información, y qué relación tiene esa persona con el participante, porque podría ser que esos hallazgos ya fueran conocidos para el participante y su proveedor habitual de servicios de salud.

Referencia

1. Stephanie R. Morain, Kevin Weinfurt, Juli Bollinger, Gail Geller, Debra JH Mathews & Jeremy Sugarman (2020) Ethics and Collateral Findings in Pragmatic Clinical Trials, *The American Journal of Bioethics*, 20:1, 6-18, DOI: 10.1080/15265161.2020.1689031

El "consentimiento implícito" en el plan piloto de la vacuna contra la malaria de la OMS ¿Es éticamente permisible? (*Is "Implied Consent" Ethically Permissible in WHO's Malaria Vaccine Pilot Introduction?*)

Beatrice Brown

Bill of Health, 11 de marzo de 2020

<https://blog.petrieflom.law.harvard.edu/2020/03/11/is-implicit-consent-ethically-permissible-in-whos-malaria-vaccine-pilot-introduction/>

Traducido por Salud y FÁrmacos

Un artículo publicado recientemente en el BMJ [1] ha expuesto preocupaciones éticas por el proceso de consentimiento informado en el gran ensayo aleatorio, por conglomerados, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la primera vacuna contra la malaria que se ha comercializado en el mundo, RTS, S, conocida como Mosquirix. El estudio se está realizando en Malawi, Ghana y Kenia, y 720.000 niños recibirán la vacuna. De momento, el uso de la vacuna está restringido a este programa piloto porque en ensayos clínicos previos se detectaron problemas residuales de seguridad, incluyendo: una tasa de meningitis diez veces mayor en aquellos que recibieron la vacuna versus aquellos que no la recibieron, "aumento de los casos de malaria cerebral y una duplicación del riesgo de muerte en las niñas". En lugar del proceso tradicional de consentimiento informado, la OMS está utilizando un proceso de consentimiento implícito, lo que ha provocado que varios bioeticistas, incluyendo Charles Weijer, Christine Stabell Benn y Jonathan Kimmelman, expresen su preocupación.

En intercambios con el BMJ, la OMS ha defendido el uso del consentimiento implícito con el argumento de que "el estudio es un 'programa piloto' y no una 'actividad de investigación'". Un portavoz de la OMS explicó que, en el proceso de consentimiento implícito, "los padres reciben información sobre la inminente vacunación a través de la movilización y la comunicación social, que a veces incluye cartas dirigidas a los padres. Subsecuentemente, se considera que la presencia física del niño o adolescente, con o sin un padre o tutor acompañante, en la sesión de vacunación implica consentimiento". Sin embargo, como Weijer acertadamente señala, esto no es un verdadero consentimiento, ya que "no tenemos seguridad en que los padres, de hecho, hayan recibido la información sobre el estudio y mucho menos de que la hayan entendido". La OMS, tras la publicación del artículo original que la critica por no

respetar los estándares éticos internacionales para la investigación en seres humanos envió una respuesta al BMJ y la publicó en su propia página web; en ella afirma que este proceso de consentimiento implícito "se utiliza para todas las vacunas que se aplican a través del programa ampliado de inmunización" y que el estudio cumple con los estándares éticos internacionales. Aquí, exploro si ese proceso de consentimiento implícito es éticamente permisible para este ensayo específico, y lo hago analizando las guías que han desarrollado dos organizaciones.

El Comité de Revisión de Ética en Investigación (CEI) de la OMS, en el caso de investigaciones con participantes humanos sigue las guías establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). Según las guías éticas internacionales de CIOMS para la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos, "en un estudio aleatorizado por conglomerados, los investigadores deben obtener el consentimiento informado de los participantes a menos que un comité de ética en investigación otorgue una exención o recomiende una modificación al consentimiento". Para obtener esta exención se deben cumplir tres condiciones: (1) "la investigación no sería factible o no se podría realizar sin la exención o modificación"; (2) "la investigación es de gran valor social"; y (3) "la investigación no plantea más que riesgos mínimos para los participantes". Está claro que en el estudio RTS, S, el criterio (3) no se cumple: hay un aumento de la tasa de meningitis, de la incidencia de malaria cerebral y la tasa de mortalidad femenina se duplica; estos efectos son más graves que el riesgo mínimo. Tampoco está claro si se ha cumplido el criterio (1) porque, aunque si se utilizara el proceso de consentimiento informado tradicional podría ser más difícil reclutar participantes, es difícil determinar si la disminución en la tasa de participación socavaría la viabilidad o factibilidad del estudio. Dado que es seguro que el criterio (3) no se cumple y no está claro si se cumple el criterio (1), el estudio no cumple con las tres condiciones requeridas para recibir una exención del consentimiento informado, a pesar de que su valor social es considerable, según lo establecido por criterio (2) (la OMS informa que se estima que anualmente hay 228 millones de episodios de malaria y más de 400.000 muertes prematuras por malaria). Así, la OMS parece violar las pautas éticas de CIOMS al utilizar un proceso de consentimiento implícito en lugar del proceso de consentimiento informado tradicional.

Más allá de las pautas éticas de CIOMS para las exenciones de consentimiento informado, hay una consideración adicional: los participantes aquí son niños, que no pueden consentir por sí mismos y en su lugar confían en sus representantes (padres o tutores) para que otorguen el consentimiento en su nombre. CIOMS incluye consideraciones especiales para los niños. Según CIOMS, "Cuando la investigación incluye intervenciones o procedimientos que podrían beneficiar a niños o adolescentes, hay que minimizar los riesgos y se deben compensar con la posibilidad de recibir un beneficio individual". En este caso no parece que se hayan minimizado los riesgos, pero tal vez esta guía no sea lo suficientemente estricta para proteger adecuadamente a los participantes pediátricos. Según la Regla Común (la regulación de la investigación con participantes humanos en EE UU), la investigación que implica un riesgo mayor al mínimo, pero que podría aportar un beneficio directo a los niños involucrados, como el estudio considerado aquí, solo se considera ético si: (1) "el beneficio anticipado para los sujetos

justifica el riesgo"; (2) "La relación entre el beneficio anticipado y el riesgo es al menos tan favorable para el sujeto como las otras alternativas disponibles"; y (3) "Se toman las disposiciones adecuadas para solicitar el asentimiento de los niños y el permiso de sus padres o tutores". En el contexto de este estudio, no está claro que para estos niños los beneficios justifiquen los riesgos, ni se tomaron las medidas adecuadas para recibir el consentimiento de sus padres o tutores, ya que después de distribuir información se aceptó el consentimiento implícito. Cuando se involucra a los niños, los estándares de la Regla Común subrayan la necesidad de obtener el consentimiento informado adecuado, y el simple hecho de distribuir información a los padres, sin garantías de que realmente lo hayan leído y comprendido, no proporciona las protecciones adecuadas para el bienestar y la vida de estos niños.

El valor social inherente a la implementación de este estudio piloto por la OMS no debe socavar los estándares éticos que requiere la investigación, especialmente cuando participan niños y en ensayos clínicos previos se han documentado riesgos importantes. El consentimiento informado debe tomarse en serio, tanto para proteger a los participantes vulnerables como para mantener la integridad de la investigación; no podemos recurrir al consentimiento implícito simplemente porque es más conveniente. El riesgo de este estudio no solo socava la "confianza pública en las vacunas y en las autoridades sanitarias", como señaló Christine Stabell Benn, sino que también puede socavar la confianza del público en una organización tan crítica como la OMS y en la investigación en general.

Referencia

1. Doshi Peter. WHO's malaria vaccine study represents a "serious breach of international ethical standards" BMJ 2020; 368 :m734

Investigadores se apresuran a probar la vacuna contra el coronavirus en personas sin saber qué tan bien funciona en animales (*Researchers rush to test coronavirus vaccine in people without knowing how well it works in animals*)

Eric Boodman

Statnews, 11 de marzo de 2020

<https://www.statnews.com/2020/03/11/researchers-rush-to-start-moderna-coronavirus-vaccine-trial-without-usual-animal-testing/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores, en la carrera por probar una vacuna experimental contra el coronavirus, están alterando el protocolo habitual y no esperan a ver qué tan bien previene la infección en animales antes de probarla en seres humanos.

"No creo que probarla en un modelo animal sea un paso crítico para hacer un ensayo clínico", dijo Tal Zaks, director médico de Moderna, una empresa de biotecnología con sede en Cambridge, Massachusetts, que ha producido una candidata a vacuna para Covid- 19 a una velocidad récord. Le dijo a STAT que los científicos de los Institutos Nacionales de Salud están "trabajando en paralelo en investigación no clínica". Mientras tanto, el ensayo clínico comenzó a reclutar participantes sanos durante la primera semana de marzo.

Normalmente, los ensayos con vacunas no se hacen así. Los reguladores, antes de que un producto se utilice en humanos, exigen que el fabricante haya demostrado que es seguro, y aunque no está consagrado en la ley, los investigadores casi siempre verifican que la nueva pócima es efectiva en animales de laboratorio antes de exponer a los voluntarios humanos a posibles riesgos.

"Esto es muy inusual", explicó Akiko Iwasaki, microbiólogo de la Universidad de Yale que estudia la respuesta inmune a los virus. "Refleja la urgencia de desarrollar vacunas para contrarrestar la pandemia de Covid-19".

Para algunos, la extensión del brote es lo suficientemente importante como para justificar que se estén implementando simultáneamente etapas que normalmente se realizan de manera secuencial. Para otros, alterar el orden del proceso parece moralmente cuestionable, porque podría acarrear peligros potencialmente desconocidos y se desconoce qué tan efectiva es esta formulación en particular.

"Generalmente se requieren de 15 a 20 años para desarrollar una vacuna. En este caso eso no sería aceptable", dijo Mark Feinberg, presidente y CEO de la Iniciativa Internacional de Vacunas contra el SIDA, cuyo trabajo como jefe de salud pública y ciencia en Merck Vaccines contribuyó al desarrollo de la vacuna contra el ébola. "Cuando escuchas predicciones acerca de que, en el mejor de los casos, se tarda un año o año y medio en tener una vacuna disponible ... la única forma de acercarse a esos plazos es utilizando acercamientos diferentes".

Él sabe que es importante saber qué tan bien la nueva vacuna puede detener la infección en animales, pero para él, dada la emergencia actual, se justifica comenzar las pruebas de seguridad en humanos antes de finalizar esos estudios. "Personalmente, creo que eso no solo es apropiado; creo que esa es la única opción que tenemos", continuó Feinberg.

Sin embargo, los especialistas en ética no están tan seguros de que los eventuales beneficios de apresurar esta vacuna no probada y hacer los ensayos clínicos en humanos superen los riesgos. "Los brotes y las emergencias nacionales a menudo generan presión para suspender los derechos, estándares y / o reglas normales de conducta ética. A menudo, en retrospectiva, la decisión de haberlo hecho parece imprudente", escribió Jonathan Kimmelman, director de la unidad de ética biomédica de la Universidad McGill, en un correo electrónico a STAT.

La cuestión se complica por la novedad del acercamiento científico que se está utilizando. La tecnología que ha utilizado Moderna para fabricar una vacuna experimental tan rápidamente no se ha utilizado para ninguna de las vacunas que hasta ahora se han comercializado. Es una idea moderna: en lugar de inyectar a las personas un patógeno o proteínas debilitadas de la superficie de un patógeno, para que en el futuro nuestros cuerpos aprendan a combatir esas infecciones, los científicos apuestan por una especie de ataque genético, una pócima elaborada en un laboratorio que hace que el cuerpo produzca sus propios fragmentos de virus que luego el mismo cuerpo se irá entrenando a combatir.

En el centro de todo esto hay una molécula llamada ARN mensajero, o ARNm. Su función en nuestro cuerpo es transmitir las instrucciones de nuestro ADN a las fábricas de producción de proteínas celulares. En la receta de Moderna, el ARNm es sintético, programado para que nuestra maquinaria interna produzca ciertas proteínas similares al coronavirus, las mismas proteínas que el patógeno usa para ingresar a nuestras células. Una vez estas partículas caseras de virus ficticios están allí, se espera que nuestros cuerpos aprendan a reconocer y atacar el verdadero virus.

La mayor ventaja del método es su velocidad. El virus detrás del brote que comenzó en Wuhan, China, se identificó el 7 de enero. Menos de una semana después, el 13 de enero, los investigadores de Moderna y el NIH habían propuesto una secuencia para una vacuna de ARNm para combatirlo y, como la compañía escribió en documentos gubernamentales, "nos movilizamos para fabricarlo para su uso en clínica". El 24 de febrero, el equipo estaba enviando viales desde una planta en Norwood, Massachusetts, al Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), en Bethesda, Maryland, para hacer un ensayo clínico y probar su seguridad.

Aunque está patrocinado por NIAID, el primer experimento en humanos se está llevando a cabo en Seattle, en Kaiser Permanente Washington Health Research Institute. Los investigadores comenzaron a reclutar voluntarios sanos a principios de marzo. Su plan es inscribir a 45 personas entre 18 y 55 años, que recibirán dos inyecciones de la vacuna en investigación de Moderna, con un mes de diferencia. Para compensar a los participantes por los inconvenientes, se les entregarán US\$100 por cada visita al centro de investigación, por un total de US\$1.100.

Esto no significa que los científicos hayan superado por completo las pruebas con animales. Los virólogos del NIAID probaron la nueva vacuna en ratones de laboratorio el mismo día que el ensayo comenzó a inscribir a los participantes, dijo el instituto a STAT por correo electrónico. Posteriormente, Barney Graham, director del centro de investigación de vacunas del NIAID agregó que esos ratones mostraron el mismo tipo de respuesta inmune que genera una vacuna de ARNm similar contra MERS, otro coronavirus. "Ese nivel de respuesta inmune fue suficiente para proteger a los ratones de la infección por MERS CoV", escribió Graham.

El problema es que el ratón de laboratorio no parece susceptible al nuevo virus. Si bien el microorganismo detrás de Covid-19 no tiene problemas para cooptar moléculas en las células humanas para ingresar y comenzar a multiplicarse, no es tan bueno para engancharse en el equivalente del ratón. Aunque Graham puede decir que la respuesta producida en los ratones comunes es similar a la que ayudó a los ratones a combatir el virus cuando estaban infectados con MERS, todavía no puede decir lo mismo para el nuevo coronavirus, porque los ratones susceptibles a este patógeno no están listos.

Estos roedores susceptibles a los patógenos fueron diseñados especialmente a raíz de otro brote de coronavirus: SARS, a principios de la década de 2000. Para facilitar su infección, los científicos adornaron sus células con la molécula humana que permite que ciertos coronavirus se deslicen y las penetren. Pero

cuando, entre los brotes, la investigación sobre los coronavirus se desaceleró, los científicos no pudieron justificar el gasto de mantener a muchos de ellos; consecuentemente, aunque estos ratones también parecen ser susceptibles al nuevo virus, actualmente no hay suficientes para comenzar los experimentos.

"Los ratones de EE UU se están reproduciendo para ampliar la colonia", explicó Graham, y agregó que "estarán disponibles para la experimentación en las próximas semanas".

Los investigadores no han dicho abiertamente que comenzarán a dosificar a humanos antes de obtener resultados que muestren qué tan bien funciona la vacuna en animales susceptibles al virus, pero cuando se les preguntó si lo harían, Graham respondió: "La seguridad y la integridad del producto son los criterios principales para comenzar un ensayo Fase I, y el ARNm se ha usado en varios ensayos clínicos y se ha demostrado que es seguro y bien tolerado".

Kaiser Permanente no respondió a la solicitud de STAT de que le enviaran el formulario de consentimiento informado que están firmando los participantes en el ensayo, que se supone que describe los riesgos que enfrentarán, y al igual que Moderna, remitió todas las preguntas sobre las pruebas preclínicas para esta vacuna al NIAID.

Para Holly Fernández Lynch, profesora asistente de ética médica en la Universidad de Pensilvania, comenzar experimentos en humanos antes de terminar todas las pruebas habituales en animales plantea una pregunta seria. "Es posible que no podamos minimizar los riesgos tanto como quisiéramos, porque tenemos la presión del brote", dijo. "Los riesgos restantes ¿son aceptables en relación con los beneficios de la investigación?"

Los beneficios potenciales son tener una vacuna contra Covid-19 lista para su uso generalizado lo antes posible. Esto tardará al menos un año. Ese calendario, continuó Lynch, es "increíblemente rápido", pero probablemente no será lo suficientemente rápido como para ayudar a frenar el brote actual.

Si esta investigación significara que la vacuna podría estar lista para este junio, dijo, la gente probablemente estaría dispuesta a considerar el obviar algunas etapas. "Si hablamos de que vamos a tener una vacuna en junio de 2021 en lugar de marzo de 2021, es un escenario mucho más incierto", dijo. "No debemos engañarnos a nosotros mismos pensando que omitir etapas nos va a permitir tener una vacuna la próxima semana o el próximo mes".

Incluso si los investigadores deciden que vale la pena seguir adelante y probar la seguridad de una nueva vacuna en las personas y al mismo tiempo determinar si funciona para prevenir infecciones en animales susceptibles, deben estar preparados para detener la prueba en humanos si los resultados en ratones no son buenos, ya sea porque hay efectos secundarios negativos o simplemente porque la inmunización no funciona, dijo Karen Maschke, académica del Centro Hastings, un grupo de expertos no partidista en Garrison, Nueva York, y editora de la revista *Ethics & Human Research*.

"Si no es eficaz, no se justifica poner a las personas en riesgo en un estudio", dijo, "aunque solo se trate del inconveniente de estar

en el estudio". No se debe incomodar a las personas para participar en un estudio si la intervención no va a ayudar".

Por otra parte, señaló, los estudios en animales a menudo son malos predictores de lo que es efectivo en el ser humano.

Moderna misma reconoce que la tarea es desalentadora, y este esfuerzo podría no tener éxito. "No hemos probado previamente nuestra capacidad de respuesta rápida y es posible que no podamos producir una vacuna que prevenga con éxito y oportunamente el virus, si es que logramos hacerlo", escribió la compañía en un documento presentado ante la Comisión de Bolsa y Valores.

Lo que la compañía no dice es que todavía no ha lanzado un solo producto al mercado, incluso en tiempos de no emergencia. La mayoría de las vacunas candidatas fallan. Si contra todo pronóstico, este proyecto apresurado funciona, entonces la

compañía debe monitorear cuidadosamente a las personas que la reciben, dijo Arthur Caplan, jefe de ética médica de la Facultad de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York.

"Cuanto más lo aceleras ... mayor es la obligación que tienes de rastrear lo que sucede cuando se incorpora en la práctica clínica".

No considera que sea inherentemente poco ético que los estudios de eficacia en animales y de seguridad en humanos sucedan al mismo tiempo, aunque dijo que los escépticos de las vacunas podrían usar esto como insumo.

Sin embargo, para los fabricantes de vacunas, Covid-19 puede ser simplemente un entrenamiento para otros brotes que pueda haber en el futuro. Como dijo Feinberg, de la Iniciativa Internacional de Vacunas contra el SIDA, "Este es un mundo en el que veremos enfermedades infecciosas que nunca hemos visto antes, y necesitamos ser realmente buenos para desarrollar vacunas contra ellas rápidamente".

Globalización y Ensayos Clínicos

Para reanudar los ensayos clínicos en Costa Rica

Salud y Fármacos, 31 d marzo de 2020

Se esperaría que la población costarricense, al tener acceso gratuito a todos los servicios de salud y a los medicamentos, tuviera menos interés en participar en ensayos clínicos. Sin embargo, ha sido uno de los países con mayor número de ensayos clínicos per cápita, precisamente porque su sistema universal de salud y la calidad de los recursos humanos e infraestructura sanitaria han atraído el interés de la industria farmacéutica.

En el artículo que resumimos a continuación [1] se hace un recorrido histórico de la regulación e implementación de los ensayos clínicos en Costa Rica, y de los procesos legislativos que culminaron en la aprobación de una ley de investigación biomédica en 2014. Los autores también incluyen algunas recomendaciones para facilitar su implementación. A continuación, presentamos un resumen.

El artículo distingue tres etapas: (1) los inicios de la investigación clínica (1962-1990); (2) el surgimiento de la industria de los ensayos clínicos (1990-2010) y (3) el desencuentro entre la industria de los ensayos, los sistemas legislativo y judicial y la aprobación de la ley.

El primer ensayo clínico en Costa Rica data de 1962; pero el primer decreto ejecutivo del Ministerio de Salud para regular la investigación en humanos no se aprobó hasta 1972 (decreto 2393). Este decreto creó el primer comité para la investigación clínica en humanos y estableció las bases para regular los ensayos clínicos. En 1974 se aprobó la Ley General de Salud, que incluye varios de los principios expresados en la Declaración de Helsinki (véase los artículos 26, 64-68 de la ley) y exige que los participantes en investigación clínica otorguen su consentimiento informado. Para operacionalizar estos principios, en 1975 el Ministerio de Salud aprobó el decreto 5463-SPPS, que regula la investigación y experimentación en humanos y crea el primer comité científico interinstitucional que se encargará de revisar todos los protocolos de investigación en humanos.

Sin embargo, este marco regulatorio no logró evitar que se violaran los derechos de los participantes. En 1976 la Asamblea Legislativa investigó los estudios realizados por el Centro Internacional de Investigación y Formación Médica (International Center for Medical Research and Training [ICMRT]), un instituto fundado conjuntamente por el Ministerio de Salud y la Universidad de Luisiana en 1962. Inicialmente fue financiado por los NIH, pero a mediados de la década de 1970s la mayor parte del financiamiento provenía de la industria farmacéutica multinacional. Se supo que el ICMRT, en uno de los estudios, administró a los niños vacunas de la gripe formuladas para adultos, sin el consentimiento de los padres. En otra ocasión administraron una vacuna para el virus sincitial también sin el permiso de los padres. Este estudio había sido aprobado por el Ministerio de Salud, pero reclutaron más niños de los que se habían aprobado. Una organización que trabajaba en defensa de los niños llevó al ICMRT a juicio, por violar la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki, pero como no había una ley que regulara la investigación clínica e impusiera castigos en caso de violarla, sino que solo había reglamentos, el ICMRT fue absuelto.

Durante 1976 y 1977, la Asamblea Legislativa redactó proyectos de ley para fortalecer la Ley General de Salud, obligar a los patrocinadores de los ensayos clínicos a obtener la aprobación del Ministerio de Salud y establecer castigos cuando se cometieran violaciones éticas en el transcurso de la investigación en humanos. Ningún proyecto de ley fue aprobado, dando paso a un periodo de forcejeo entre la Asamblea Legislativa, el Ministerio de Salud, la CCSS, las cortes y los investigadores, básicamente porque no se ponían de acuerdo en la mejor forma de proteger a los sujetos de investigación. Según los autores, en esta contienda, el Ministerio y los investigadores promovían los intereses de la industria y de los investigadores clínicos; la Asamblea tenía interés en proteger a los participantes y evitar que los bienes públicos fueran explotados por extranjeros. Los administradores de la CCSS también querían evitar que los recursos públicos fueran explotados para el beneficio de los investigadores y de las corporaciones. Sin embargo, muchos de

los médicos que trabajaban para la CCSS también eran investigadores, y para ellos investigar era una estrategia para avanzar su carrera profesional y al mismo tiempo enriquecerse.

Durante los 1990s aumentó mucho el número de ensayos clínicos financiados por multinacionales farmacéuticas en Costa Rica, muchos de ellos gerenciados por empresas privadas de investigación, pero realizados en la infraestructura pública. Este crecimiento atrajo el escrutinio de periodistas y auditores gubernamentales, quienes desvelaron violaciones éticas y pusieron en evidencia las debilidades regulatorias. En esa época, muchos de los ensayos clínicos se hacían en niños y en población vulnerable. Hubo efectos adversos, pero los contratos no especificaban que los responsables financieros eran los patrocinadores. Frente al escándalo, tanto el Ministerio como la CCSS desarrollaron sus propias iniciativas.

A pesar de todos estos problemas, en 1993 se inició un estudio en Guanacaste para determinar si el cáncer de cérvix se relacionaba con la infección por VPH, el estudio fue gestionado por el PEG (Proyecto Epidemiológico Guanacaste) y es el que después se ha especializado en los ensayos de la vacuna del VPH en Costa Rica. El PEG es un centro privado de investigación, pero en sus comienzos utilizó recursos personales y físicos del Ministerio y de la CCSS. Sin que la CCSS hubiera dado su consentimiento y violando las regulaciones que impiden el uso de los establecimientos y equipos de la CCSS para beneficio privado. En respuesta, la CCSS hizo una auditoría interna y la Asamblea Legislativa inició su propia investigación. A pesar de las dificultades para acceder a los documentos, incluyendo a los consentimientos informados, los auditores lograron identificar numerosos conflictos de interés entre los directivos de la CCSS, los investigadores y los responsables de hacer cumplir la regulación.

En 1998, la CCSS reglamentó la investigación clínica que se hacía en sus establecimientos y trató de impedir que se utilizaran los recursos públicos para el lucro privado. Unos meses más tarde, el Ministerio de Salud reemplazó el decreto de 1975 con el 27349-S4. A través de este reglamento se creó el CONIS, y se exigió que cada centro u hospital donde se hiciera investigación estableciera su propio comité de ética acreditado por el CONIS. En 2001, la CCSS estableció su propio consejo científico-ético y formó tres comités para monitorear las investigaciones que involucraran a: adultos; niños, embarazadas y lactantes; y a otras poblaciones vulnerables.

A pesar de toda esta actividad regulatoria, informes de prensa demostraron que los sistemas de vigilancia no funcionaban, y que los reguladores costarricenses parecían ignorar incluso los problemas que había identificado la FDA: falta de documentación y problemas con el consentimiento informado.

En 2003, el diputado José Miguel Corrales, frustrado por la incapacidad de la Asamblea Legislativa para solucionar estos problemas, interpuso en la Corte Suprema un recurso de inconstitucionalidad de los ensayos clínicos. El problema fundamental era que, en Costa Rica, los derechos humanos fundamentales tienen que estar protegidos por ley y no por decretos ejecutivos.

La CCSS volvió a emitir regulaciones en 2003 y 2005. La del 2005 creó comités de ética en investigación en todos los centros de salud y hospitales en los que se hiciera investigación, y los responsabilizó por aprobar y monitorear las investigaciones. El Ministerio a su vez emitió el decreto ejecutivo 31078-S, que entre otras cosas asignaba más responsabilidades al CONIS.

Durante la segunda parte de la década de los 2000 salieron a la luz una serie de problemas con los estudios de la vacuna del papiloma humano en Guanacaste, incluyendo el reclutamiento de sujetos antes de que el proyecto hubiera sido aprobado por el CONIS y la Universidad de Costa Rica, conflictos de interés entre el PEG y el Ministerio, problemas con el consentimiento informado y el envío al extranjero de más de un millón de especímenes biológicos sin haber respetado las salvaguardas establecidas.

A finales de esa década hubo varias actividades educativas para formar en la ética de la investigación clínica a los investigadores y a los miembros de comités de ética.

En 2010, la Sala Constitucional declaró que los ensayos clínicos eran inconstitucionales y no se podía autorizar ningún ensayo clínico hasta que la Asamblea Legislativa aprobara una ley. El impacto en la investigación fue inminente, y según uno de los centros privados de investigación clínica se perdieron US\$40 millones de ingresos y 200 puestos de trabajo, se autorizó que los ensayos que se estuvieran implementando se terminaran y se suspendió el inicio de 350 protocolos. Las empresas farmacéuticas trasladaron sus investigaciones a Panamá, Guatemala y República Dominicana.

La Asamblea Legislativa no logró aprobar una ley de investigación biomédica hasta 2014. Los autores de este artículo hacen una descripción muy somera de los diferentes artículos de la ley, y equivocadamente afirman que la Asamblea Legislativa aprobó la regulación de la ley en 2015. En Costa Rica, el ejecutivo es el que regula la ley, y los reglamentos llevan la firma del ministro de salud y del presidente, pero esos documentos no pasan por la Asamblea. Los autores también lamentan que la ley y el reglamento solo se refieren a investigación biomédica y no incluyen otro tipo de investigación en seres humanos, que las palabras confidencialidad y privacidad se consideren intercambiables, y que se enfatice la necesidad de formar en ética de la investigación sin especificar los contenidos.

El artículo concluye diciendo que los reguladores de la investigación en Costa Rica no tienen los recursos necesarios para cumplir con las regulaciones internacionales, ni con las exigencias de la ley de investigación biomédica de 2014. En junio de 2018 había 11 comités de ética que tenían que supervisar a más de 1500 investigadores acreditados por el CONIS (en febrero 2020 había más de 3.000 investigadores, incluyendo estudiantes). El comité de la Universidad de Costa Rica, entre 2016 y 2018, había revisado 533 protocolos. Para solucionar el problema, los autores abogan por aumentar el número de comités de ética, fortalecer la formación de especialistas en ética, y educar al público en general sobre los derechos de los participantes en investigación y los beneficios para la sociedad. Para ello sugieren: alianzas con otros centros con experiencia en este tipo de investigación; o bien promover la deliberación bioética utilizando los principios de Belmont; o

permitir que la industria promueva el establecimiento de comités de ética comerciales.

A los editores de Salud y Fármacos nos llama la atención que los autores no hagan referencia en ningún momento a los cursos de bioética que ha organizado la UNESCO, que según los profesores costarricenses de ética son los que mejor responden a las necesidades del país, y que en cambio promuevan los cursos de la escuela naval de Estados Unidos o la reflexión en torno a los principios de Belmont que han sido criticados por muchos filósofos latinoamericanos por no ajustarse a los valores de la región, ni a los valores democráticos y solidarios de Costa Rica. Todavía es más alarmante la promoción de los comités de ética comerciales establecidos y financiados por la industria, que han sido ampliamente criticados en América Latina y alrededor del mundo por sus obvios conflictos de interés.

Sí estamos de acuerdo en que la ley biomédica adjudica muchas responsabilidades al CONIS sin otorgarle los recursos ni la estructura organizacional que le permitiría cumplir con sus obligaciones. Pensamos que la ley tendría que distinguir más claramente entre experimentación clínica y la investigación en salud que involucra a seres humanos, y que el CONIS debería

dedicarse únicamente a supervisar la experimentación clínica, que es la que acarrea mayores riesgos para los participantes. Dada la creciente complejidad de los diseños de los ensayos clínicos nos parece que el país merece tener un comité de ética profesionalizado que se especialice en ese tipo de estudios, y que tenga la capacidad de recurrir a expertos temáticos cuando lo requiera. Pensamos que el CONIS no debería invertir sus limitados recursos acreditando o supervisando las investigaciones de los estudiantes, en general esas tareas pueden delegarse en las universidades, que son las que albergan a los expertos en esos temas.

El ejemplo de Costa Rica es interesante porque es el único país de la región que cuenta con una ley de investigación biomédica. Salud y Fármacos está haciendo un análisis del proceso porque pensamos que puede ser útil para otros países que tengan interés en proteger legalmente a los participantes en experimentación clínica.

Referencia

Householder, M., Solano-López, A.L., Muñoz-Rojas, D. and Rivera, S.M. (2019), Reviving Human Research in Costa Rica. *Ethics & Human Research*, 41: 32-40. doi:[10.1002/eahr.500004](https://doi.org/10.1002/eahr.500004)

Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Después de que un juez determinara que la norma de la FDA es ilegal, los patrocinadores de ensayos tendrán que informar una década de resultados antiguos (*Trial sponsors set to report a decade of old data after judge finds FDA rule unlawful*)

Nick Paul Taylor

FierceBioTech, 28 de febrero de 2020

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/trial-sponsors-set-to-report-a-decade-old-data-after-judge-finds-fda-rule-unlawful>

Traducido por Salud y Fármacos

Un juez federal dictaminó que los patrocinadores deben compartir una década de resultados de los ensayos clínicos. El fallo refleja la opinión del juez de que la interpretación que hace la FDA de la ley sobre informes de ensayos clínicos "es ilegal y debe dejarse de lado".

En 2007, el Congreso aprobó la Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDAAA) para exigir a los patrocinadores de los ensayos clínicos que compartieran los resultados, independientemente del éxito de los estudios. Sin embargo, la FDA, al interpretar la ley, solo exigió la presentación de informes exhaustivos de los resultados de los ensayos clínicos que concluyeron desde principios de 2017. Los patrocinadores de ensayos que finalizaron entre finales de 2007 y principios de 2017 solo tenían que informar resultados si el producto estudiado se comercializaba.

La interpretación que hizo la FDA de la FDAAA ocasionó la presentación de una demanda en 2018 (https://cspinet.org/sites/default/files/Seife_and_Lurie_v_HHS_Complaint.pdf). La demanda alegó que la regla final de la FDA "contraviene el claro mandato legal de divulgar los resultados" que exige la FDAAA, y pidió al juez que eliminara los aspectos de la interpretación de la agencia que eximieron a los patrocinadores de la necesidad de informar sus resultados.

La jueza Naomi Reice Buchwald aceptó el argumento presentado en la demanda, lo que la llevó a dictaminar que la FDAAA "inequívocamente" requiere que se informen los resultados de los estudios que se concluyeron antes de que la regla final de la FDA entrara en vigor en enero de 2017

(https://cspinet.org/sites/default/files/Seife_and_Lurie_v_HHS_Order_on_SJ.pdf).

"Esta es una victoria extraordinaria para pacientes e investigadores que hacen ensayos clínicos. El gobierno ahora tiene una obligación legal clara de hacer cumplir el requisito de informar", dijo Joseph Ross de la Facultad de Medicina de Yale en un comunicado. Como codirector del cuerpo docente de Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency, Ross ayudó a concebir y apoyar la demanda.

Al dictaminar que la regla final "es ilegal y debe dejarse de lado", Buchwald podría estar exigiendo a los patrocinadores que divulguen los resultados de una década de estudios. Si bien queda por ver cómo responde la FDA, la decisión de que la regla final es ilegal significa que los patrocinadores que terminaron los ensayos clínicos en la década afectada, pero que no compartieron los resultados, técnicamente no cumplen con los requisitos establecidos en la FDAAA.

El juez falló a favor de la FDA y de las otras agencias gubernamentales afectadas por el caso en un área. Específicamente, el juez rechazó la solicitud de que las agencias publicaran avisos de incumplimiento cuando los patrocinadores no cumplieran con los requisitos de presentación de informes. Las personas que presentaron el caso contra las agencias gubernamentales están considerando apelar esa decisión.

Funcionarios de la FDA y la MHRA enfatizan la importancia de la integridad de los datos en ensayos clínicos (FDA, MHRA officials stress the criticality of data integrity in clinical trials)

Zachary Brennan

Endpoints, 23 de enero de 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/1/fda-mhra-officials-stress-the-criticality-of-dat>

Traducido por Salud y Fármacos

Una de las tareas principales de las agencias reguladoras, a medida que se implementan las nuevas tecnologías y metodologías de ensayos clínicos, es asegurar la integridad de los datos y la seguridad de los participantes, escribieron los funcionarios de la FDA y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) en un artículo publicado esta semana en *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [1].

Debido al creciente número de sitios que participan en un mismo ensayo clínico, a que sus ubicaciones pueden estar fuera de las regiones en donde operan las agencias reguladoras y éstas tienen recursos limitados, y a que se han reducido los plazos que tienen los reguladores para revisar las solicitudes de comercialización, es cada día más importante que las agencias reguladoras colaboren entre ellas para asegurar la supervisión adecuada del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC) y la integridad de los datos.

En octubre de 2018, la FDA y la MHRA celebraron su primer taller conjunto de BPC para discutir estos fundamentos, y los autores señalaron: "A partir de estas discusiones, queda claro que es extremadamente importante asegurar la integridad de los datos en los ensayos clínicos".

La integridad de los datos ha sido un problema incluso para algunas de las compañías biofarmacéuticas más grandes, como Novartis (<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/8/novartis-makes-new-data-integrity-commitment>), y por eso la Organización Mundial de la Salud (OMS) acaba de publicar una guía (<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/11/who-drafts-guideline-on-data-integrity-for-pharmac>). Los problemas con la integridad de los datos también se mencionan con frecuencia en las cartas de advertencia de la FDA (como <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/fda-warns-spanish-firm-over-gmp-data-integrity-is> o <https://www.raps.org/news-articles/news-articles/2017/3/fda-warns-megafine-over-data-integrity-violations-at-second-facility>).

Un artículo reciente discute el problema del seguimiento a las auditorías, el cegamiento y la gestión de datos, además de la supervisión que hace el patrocinador de los sistemas electrónicos y las historias clínicas electrónicas que se utilizan en los centros de investigación, los datos de origen electrónico, las desviaciones al protocolo y la gestión de estas desviaciones, los nuevos diseños de ensayos clínicos y los desafíos para garantizar la calidad y la fiabilidad de los datos del estudio. Este año, la FDA y la MHRA realizarán otro taller conjunto de BPC para discutir más a fondo estos temas.

Como ejemplo de deficiencias en el seguimiento de las auditorías, los reguladores explicaron cómo la inspección a un

investigador clínico que estaba haciendo un estudio farmacocinético (PK) pivotal, aleatorizado, doble ciego, mostró que el regulador, al comparar los datos del informe del estudio clínico (en inglés clinical study report o CSR) con los documentos fuente, descubrió que durante el estudio varios participantes parecían haber recibido tratamientos opuestos (por ejemplo, fármaco activo en lugar de placebo), tratamientos mixtos (es decir, fármaco activo y placebo) o condiciones dietéticas opuestas (por ejemplo, recibió las dosis habiendo comido en lugar de en ayunas o viceversa).

"La agencia, preocupada por la confiabilidad de los datos del estudio, comunicó estas inquietudes al solicitante", escribieron los funcionarios de la FDA y la MHRA, aunque la revisión de los registros de auditoría luego verificó que durante el estudio se asignó correctamente el tratamiento, y la administración de la dosis se hizo bajo condiciones dietéticas correctas.

En términos de cegamiento, los autores utilizaron el ejemplo de inspectores que identificaron un sistema mal diseñado de tecnología de respuesta interactiva (IRT) que provocó el desenmascaramiento del ciego.

"El diseño IRT produjo informes cegados y no cegados, y aunque los controles de acceso para los dos informes se habían asignado y estaban restringidos al personal del estudio cegado o no cegado, según correspondiera, ambos informes contenían los números de lote IMP [medicamento en investigación] que podían utilizarse para romper el cegamiento del tratamiento asignado. Una revisión de los registros de acceso al sistema también reveló que el personal del estudio cegado había podido acceder y ver los informes IRT no cegados", dice el artículo.

Los inspectores también han observado regularmente que con frecuencia el desenmascaramiento es inapropiado, debido al manejo inadecuado de los datos, explican los autores.

Y aunque la colaboración internacional es clave para garantizar la seguridad de los ensayos clínicos, los autores también explican que hay algunas diferencias entre los reguladores.

"Por ejemplo, una diferencia clave es que las inspecciones de EMA se centran en los sistemas y procesos de BPC en los ensayos clínicos, y también califican cada hallazgo y para el incumplimiento de BPC citan ICH E6 (R2). Las inspecciones de la FDA, por otro lado, usan un acercamiento basado en los resultados, centrándose en listas de líneas de datos para verificar que coinciden con los datos que se incluyen en las solicitudes de comercialización y citan el Código de Reglamentos Federales (CFR) 21. Además, la FDA tiene un solo grupo de revisores de BPC y biodisponibilidad / bioequivalencia (BA / BE), que evalúan la confiabilidad de los datos, basada en los hallazgos de la inspección desde el registro de los ensayos y transmiten los hallazgos relevantes a los evaluadores o revisores en las divisiones de revisión".

Referencia

1. Khin NA, Francis G, Mulinde J, Grandinetti C, Skeete R, Yu B, Ayalew K, Cho S.-J, Fisher A, Kleppinger C, Ayala R, Bonapace C, Dasgupta A, Kronstein PD and Vinter S. (2020), Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop. Clin.

Pharmacol. Ther.. doi:[10.1002/cpt.1794](https://doi.org/10.1002/cpt.1794) disponible en inglés
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1794>

🌟Victoria para la transparencia médica: Europa mantiene el acceso a los informes de ensayos clínicos

(Victory for medical transparency: Europe upholds access to Clinical Study Reports)

Till Bruckner

Transparimed, 22 de enero de 2020

<https://www.transparimed.org/single-post/2020/01/22/Court-of-Justice-Clinical-Study-Reports>

Traducido por Salud y Fármacos

Hoy, en una decisión histórica sobre el acceso a la información de medicamentos, se confirmó el acceso de los científicos independientes a la información detallada sobre los efectos y daños de los medicamentos que consumen los pacientes en toda Europa.

Los documentos en cuestión son los Informes de Estudios Clínicos (IECs) en inglés Clinical Study Reports (CSRs), que proporcionan información muy detallada sobre el diseño, la realización, el análisis y los resultados de los ensayos clínicos, incluyendo la información sobre los efectos positivos y negativos experimentados por los pacientes. Por lo tanto, los IECs permiten tener una visión mucho más profunda de la metodología y los resultados de un ensayo que otras fuentes de información.

En el pasado reciente, se podrían haber evitado un gran número varios incidentes de daños a pacientes si, en ese momento, los datos de los informes de los ensayos clínicos hubieran estado disponibles (Ver ejemplos en inglés en este enlace https://media.wix.com/ugd/01f35d_0f2955eb88e34c02b82d886c528efeb4.pdf).

Una compañía farmacéutica llevó a la Agencia Europea de Medicamentos a los tribunales para evitar la publicación de los documentos, citando problemas de confidencialidad comercial, a pesar de que la información comercialmente sensible se tacha (redacta) antes de que se publiquen los IECs (<https://haiweb.org/wp-content/uploads/2019/06/Clinical-Trials-in-the-EU-A-Roadmap-to-Greater-Transparency.pdf>).

Al fallar el juicio, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea rechazó inequívocamente los argumentos a favor del secretismo.

El tribunal determinó que los IECs no están cubiertos por una "presunción general de confidencialidad" y que los CSR redactados no contienen información comercial confidencial.

La decisión también puede afectar el acceso a los IECs más allá de Europa, porque los IECs siguen un formato estandarizado a nivel mundial.

En todo el mundo, las compañías que quieren comercializar un nuevo medicamento deben presentar los IECs a los reguladores de medicamentos para su revisión, pero tradicionalmente esos reguladores han mantenido los IECs bajo llave.

La Agencia Europea de Medicamentos, al convertirse en el primer regulador mundial en otorgar acceso a los IECs, obtuvo el reconocimiento de los grupos de pacientes y de los grupos a

favor de la transparencia. Recientemente, Canadá también ha comenzado a divulgar los CSRs. La FDA aún se niega a proporcionar acceso a estos informes.

En 2017, Cochrane, Transparencia Internacional y TranspariMED, recomendaron que los reguladores de todo el mundo permitieran acceder a todos los informes de ensayos clínicos que tienen. Más recientemente, 43 grupos de pacientes y de salud pública han pedido que se mantenga el acceso a los IECs en Europa.

En los siguientes enlaces hay más información sobre los informes de los ensayos clínicos y por qué son importantes. (<https://www.transparimed.org/single-post/2019/10/09/Access-to-information-on-medicines-sold-in-Europe-under-threat>), (<https://www.transparimed.org/single-post/2019/12/19/EMA-policy-clinical-study-reports>) (https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf). El texto completo de la decisión de la corte está disponible en este enlace (<https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2020-01/cp200006en.pdf>).

🌟El regulador danés contempla sanciones, incluyendo tiempo en prisión, para los patrocinadores de ensayos que no publican resultados

(Danish regulator eyes sanctions — including prison time — against trial sponsors that fail to post results)

Ed Silverman

Statnews, 11 de marzo de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/03/11/denmark-clinical-trials-transparency-sanctions/>

Traducido por Salud y Fármacos

En su último esfuerzo por lograr una mayor transparencia en los ensayos clínicos, la Agencia Danesa de Medicamentos amenaza con aplicar sanciones, incluyendo multas y penas de prisión, contra las compañías farmacéuticas y universidades que no publiquen los resultados de sus estudios en una base de datos europea, como se les exige.

En Dinamarca, según la ley vigente, los patrocinadores de ensayos clínicos que no informen los resultados a tiempo pueden recibir multas o penas de prisión de hasta cuatro meses. Si bien algunos fabricantes de medicamentos y universidades respondieron a una advertencia recordatoria emitida el otoño pasado, la mayoría de los resultados de los ensayos aún no se han publicado de la forma requerida, por lo que la agencia se acercará al fiscal para pedir sanciones.

En noviembre pasado, la agencia observó que solo el 24% de los patrocinadores no comerciales, como las universidades, habían publicado los resultados de los ensayos. Esto fue después de que la Agencia Europea de Medicamentos y los Jefes de las Agencias de Medicamentos, que representan a 40 países de la Unión Europea, emitieran una carta en julio pasado recordando a los patrocinadores de los ensayos que debían publicar los resultados. En ese momento, el cumplimiento entre la industria era mucho mayor, un 77%.

Durante los últimos meses, ha habido algunas mejoras. A fines del año pasado, se debían informar un total de 90 ensayos a la agencia danesa, pero faltaban algunos resultados. Ahora, sin embargo, los patrocinadores han publicado los resultados de 30 de esos ensayos. No obstante, la agencia se ha impacientado con el ritmo de las universidades y las empresas para cumplir con este requisito.

“Ya estamos planeando el proceso. Ya hemos enviado un recordatorio a los patrocinadores y si no cumplen, investigaremos su caso y actuaremos de acuerdo con nuestro plan”, escribió Lene Grejs Petersen, asesora principal de ensayos clínicos en la agencia, en una publicación de blog para TranspariMED, un grupo de defensa de la investigación sin fines de lucro que trabaja por lograr una mayor transparencia en los ensayos clínicos.

“Esperamos que las acciones que hemos tomado dentro del marco legal existente, y que tomaremos en el futuro, conduzcan a una mejora significativa en los informes de los ensayos. Sin embargo, creemos que no resolverán completamente el problema. Por lo tanto, hemos formado un grupo de trabajo para explorar otras posibilidades. Una vez que hayamos decidido cómo proceder, publicaremos los detalles en nuestro sitio web”.

"El enfoque de la Agencia Danesa de Medicamentos de combinar el apoyo y la orientación a los patrocinadores de ensayos con sanciones para aquellos que rompen las reglas es fantástico. En Europa hay algunos reguladores nacionales que brindan poco apoyo a los patrocinadores, y se niegan a pedir cuentas a las instituciones que traicionan la confianza de los participantes en el ensayo, dañan a los pacientes y socavan la salud pública”, nos escribió Till Bruckner, quien dirige TranspariMed.

"Afortunadamente, el ejemplo positivo de la Agencia Danesa de Medicamentos servirá como llamada de atención, no solo para los patrocinadores de ensayos en Dinamarca, sino también para los reguladores de todo el mundo. La era de la impunidad en la investigación médica está llegando rápidamente a su fin". Señaló que el cumplimiento sigue siendo deficiente en Alemania, Austria, Finlandia, Noruega, Suecia y el Reino Unido, donde un miembro del Parlamento también ha pedido sanciones.

De hecho, la última advertencia se produce en medio de una controversia sobre la transparencia en los ensayos clínicos.

Los investigadores sostienen que, sin acceso a datos específicos, los resultados de los ensayos no se pueden duplicar fácilmente, lo que impide tener una mejor comprensión de cómo podrían funcionar los medicamentos. Y explican que esto, a su vez, puede afectar negativamente las decisiones de tratamiento y los costos de la atención médica. Sin embargo, los patrocinadores han dicho que divulgar ciertos datos comprometería la privacidad del paciente y podría perjudicar su posición competitiva.

El problema se ha repetido a lo largo de los años en ambos lados del Atlántico.

El mes pasado, por ejemplo, un juez de un tribunal de EE UU dictaminó que las universidades y los fabricantes de

medicamentos y dispositivos deben cerrar una brecha de 10 años, y hacer que la información esté disponible públicamente. Un abogado estimó que los datos de hasta 1.000 ensayos tendrían que publicarse en ClinicalTrials.gov.

Una investigación de STAT de 2015 informó que las agencias gubernamentales de investigación habían malinterpretado una ley que les exigía recopilar y publicar datos de ensayos clínicos y, consecuentemente hay cientos de inconsistencias en la forma en que las principales universidades informan los datos de los ensayos. Los Institutos Nacionales de Salud sostuvieron que las regulaciones de 2017, que todavía no estaban disponibles, ofrecen "una base más firme para tomar medidas de cumplimiento" contra las instituciones que no informen, pero nunca han amenazado o retenido los fondos de las becas. Y la FDA nunca ha impuesto una multa por no informar un resumen de los resultados y los datos de efectos secundarios.

Hace un año, un análisis encontró que, durante los últimos dos años, varias de las universidades más prestigiosas de EE UU no han dado a conocer los resultados de casi un tercio de cientos de ensayos clínicos, a pesar de ser un requisito de la ley federal. Según Universities Allied for Essential Medicines, una organización dirigida por estudiantes que se preocupa por el acceso a los medicamentos y TranspariMED no se habían publicado los resultados del 31%, o 140, de 450 ensayos cuyos resultados debían haberse divulgado en registros públicos, de acuerdo con los requisitos de transparencia en la Ley de Enmiendas de la FDA.

Mientras tanto, hace dos meses, el Tribunal de Justicia de Europea se puso del lado de la Agencia Europea de Medicamentos en su intento de proporcionar acceso a los datos de los ensayos. El tribunal estaba revisando las apelaciones presentadas por dos fabricantes de medicamentos que afirmaban que una mayor transparencia socavaría sus secretos comerciales. Se consideraba que estos casos eran un reto a las reglas de EMA, así como a la política que permite que la agencia publique ciertos datos de ensayos clínicos, mientras negocia con las empresas la información que se debe ocultar (redactar).

En el Reino Unido, el verano pasado, el presidente del Comité de Ciencia y Tecnología del Parlamento, renovó un llamado a sancionar a las compañías y a las universidades que no den a conocer los resultados. El año anterior, el mismo legislador emitió un informe abrumador criticando la falta de transparencia e instó a la Autoridad de Investigación Sanitaria del Reino Unido a hacer cumplir las normas e imponer sanciones a los patrocinadores e investigadores. Posteriormente, la Autoridad de Investigación Sanitaria realizó "consultas" para diseñar una estrategia de transparencia, pero no ha publicado nada.

Sin embargo, Bruckner nos escribió que se espera que el Reino Unido anuncie su estrategia de transparencia en las próximas semanas y controlará considerablemente la supervisión del gobierno sobre el registro de ensayos y la presentación de informes de resultados. La Autoridad de Investigación Sanitaria no pudo ser contactada para hacer comentarios.

Años más tarde, los datos sin procesar de los ensayos clínicos nos indican el alcance de los riesgos cardíacos de Avandia

(Years later, raw clinical trial data tells us the extent of Avandia's heart risks)

Ed Silverman

Statnews, 5 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/05/avandia-heart-attacks-glaxo-trial-data/>

Traducido por Salud y Fármacos

Archive esto en "La diferencia que puede representar el tener acceso a datos a nivel de paciente".

En 2007, surgió una controversia sobre la seguridad de un medicamento de uso frecuente para la diabetes llamado Avandia, ya que un análisis detectó un mayor riesgo de ataque cardíaco [1]. Los resultados provocaron audiencias en el Congreso sobre la supervisión regulatoria, la FDA exigió estudios más rigurosos para medicamentos similares, y se acusó a GlaxoSmithKline (GSK) de presuntamente manipular datos en un juicio concurrente por la seguridad del medicamento.

En una escala más amplia, el episodio, que inicialmente llevó a la FDA a endurecer las restricciones del medicamento, hizo que se cuestionara el acceso a los datos sin procesar de los ensayos. Ahora, un nuevo análisis ha confirmado en gran medida los hallazgos. Y aunque hay algunos matices que aclaran el alcance de los riesgos cardíacos que se detectaron en ese momento, el esfuerzo subraya el valor de contar con esos datos de los ensayos clínicos para identificar señales de seguridad importantes.

Específicamente, los últimos hallazgos, provenientes de un metaanálisis, indican que Avandia se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, especialmente de insuficiencia cardíaca. Los investigadores también concluyeron que el riesgo de ataques cardíacos entre los usuarios de Avandia era mayor cuando se analizaban los datos a nivel del paciente, en lugar de utilizar otros estudios que simplemente ofrecían resúmenes de los datos del ensayo.

Sin embargo, los investigadores dicen que este último análisis, que se publicó en BMJ [2], fue posible solo porque Glaxo, como parte de una iniciativa reciente de ampliar el acceso a los datos de los ensayos, facilitó el acceso a los datos a nivel de paciente. Y los investigadores subrayan que dicho acceso ha sido la clave para resolver los riesgos asociados con Avandia, pero unos años después.

"No hubiéramos podido estimar los riesgos cardíacos sin tener acceso a los datos sin procesar de los ensayos", dijo Joshua Wallach, uno de los autores del estudio, profesor asistente de epidemiología en la Escuela de Salud Pública de Yale.

"Hubiéramos tenido que depender del resumen de los datos, pero estudios anteriores han demostrado que esto puede producir informes erróneos o subregistro de señales de seguridad y eventos adversos".

A raíz de los escándalos reveladores sobre los datos de los ensayos y la seguridad de los productos, Glaxo lideró un esfuerzo para facilitar que los investigadores soliciten dicha información a varios fabricantes de medicamentos. En 2015, por ejemplo, Glaxo proporcionó datos sobre su antidepresivo Paxil, que los

investigadores independientes utilizaron para demostrar la imprecisión de sus optimistas afirmaciones de que el medicamento era seguro y efectivo para los jóvenes.

En cuanto a Avandia, los investigadores analizaron 33 ensayos para los que disponían de datos a nivel del paciente y otros 103 ensayos para los que no tenían ese detalle de información. En general, descubrieron que Avandia se asociaba con un riesgo elevado de ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, muertes cardiovasculares y criterios de valoración compuestos, que incluían todos los riesgos cardíacos, aunque los niveles de riesgo oscilaban.

Por ejemplo, encontraron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca a la informada previamente, y un riesgo elevado de ataques cardíacos, pero a un nivel inferior al informado anteriormente. "Si bien esto no necesariamente significa que el mayor riesgo observado no sea clínicamente relevante, simplemente dificulta concluir si estos hallazgos confirman o refutan la evidencia previa", dijo Wallach.

"En general, nuestro objetivo principal no era confirmar o refutar los riesgos cardiovasculares informados en estudios anteriores", continuó. "Nuestros análisis demuestran el impacto de evaluar la seguridad de los medicamentos utilizando los datos compartidos, y cómo el acceso a esta información puede mejorar nuestra capacidad para identificar y clasificar los eventos adversos".

No obstante, el Dr. Steven Nissen, director académico del Instituto del Corazón y Medicina Vasculare de la Clínica Cleveland, coautor del análisis de 2007 que provocó el escándalo sobre Avandia, dijo que los últimos análisis ratifican los resultados iniciales de su estudio.

"Nunca tuve dudas de que (Avandia) aumenta los eventos cardiovasculares", nos dijo. "Por eso no está disponible en Europa ni en muchos otros países, y apenas se prescribe en EE UU. En mi opinión, siempre tuvimos suficientes datos para concluir que un medicamento con este nivel de sospecha de aumentar el riesgo cardiovascular, cuyo único beneficio es reducir el nivel de azúcar en la sangre: no es un medicamento que deberían consumir los pacientes.

"Pero nunca me dieron acceso a los datos individuales de los pacientes. Los solicité a Glaxo y no los compartieron. Con esta iniciativa de transparencia, el medicamento se ve aún peor".

En definitiva, los últimos hallazgos pueden fortalecer la respuesta de la FDA, según el Dr. Joseph Ross, otro coautor del estudio y profesor de medicina y políticas de salud pública en Yale. Junto con el Dr. Harlan Krumholz, un cardiólogo de Yale que también fue coautor del estudio de Avandia, Ross, en 2009, tras analizar los datos a nivel del paciente publicó un artículo que muestra el riesgo de ataque cardíaco con el analgésico Vioxx [3].

"Creo que la FDA debería sentirse reivindicada", dijo Ross. "Fueron cautelosos y tomaron el enfoque correcto. Fortalecieron los pasos de seguridad después del análisis de 2007, y luego continuaron sopesando la evidencia. Pero si tenemos acceso a los datos correctos, a veces se puede facilitar todo el proceso".

Referencias

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471 DOI: 10.1056/NEJMoa072761 https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa072761?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
2. Wallach Joshua D, Wang Kun, Zhang Audrey D, Cheng Deanna, Grossetta Nardini Holly K, Lin Haiqun et al. Updating insights into

- rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: individual patient and summary level meta-analyses *BMJ* 2020; 368 :17078 <https://www.bmj.com/content/bmj/368/bmj.17078.full.pdf>
3. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1976-1985. doi:10.1001/archinternmed.2009.394

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes**Los riesgos que los pacientes con VIH/Sida están dispuestos a aceptar**

Salud y Fármacos, 2 de abril de 2020

Kratka et al (2019) entrevistaron a 22 pacientes con VIH/Sida para dimensionar los riesgos que estaban dispuestos a aceptar en caso de que se les ofreciera contribuir al desarrollo de un tratamiento que cure su enfermedad y prevenga la muerte de otros, pero no la suya propia. Entre los entrevistados había 16 hombres y seis mujeres, la edad media era de 49 años (rango:33-61), y eran VIH+ desde hacía entre 6 meses y 27 años.

Casi una cuarta parte de los entrevistados estaban dispuestos a arriesgar su vida entendida como “casi certeza de muerte (por ejemplo una probabilidad del 99-100%)” si con ello se lograba encontrar una cura. Las razones para aceptar este nivel de riesgo se agruparon en seis categorías:

1. Altruismo. “Yo estaría dispuesto a morir si 99 se curaran. Es humano, es la compasión humana”.
2. Nada que perder. “Tengo que saber que puedo morir, yo me conformaría con eso”.
3. Beneficios psicosociales. “La única razón por la que lo haría es por si la cura elimina el estigma de la enfermedad, para no sentirnos en desventaja ni estigmatizados”.
4. Evitar cambios futuros debidos a la infección por VIH: Creo que el VIH acortará mi vida.
5. Actitudes positivas frente a la investigación clínica: “Apoyo cualquier tipo de investigación en un 100%. Si no me beneficia, beneficiará a generaciones futuras y a otros”.
6. Múltiples riesgos de muerte. “Soy fuerte, pero no voy a vivir para siempre. Tiene que ver con el próximo hombre o la próxima mujer, y se debe tener la actitud de querer ayudar a la gente, y yo la tengo”.

Las razones por las que los participantes no estaban dispuestos a arriesgar sus vidas se pueden agrupar en cuatro categorías:

1. Actitudes negativas frente a la investigación en salud “No participo en ensayos clínicos, no soy cobaya”
2. La cura no lo merece. “En este momento, con la medicación, no tengo riesgo de muerte, ni estoy en riesgo de reinfectarme”
3. No quiere arriesgar la vida. “Sería maravilloso, pero pasar por todo y luego palmarla... no quiero arriesgarme”
4. Incerteza sobre los riesgos que quiere asumir. “Me daría miedo. Lo más probable es que no aceptara... porque todavía tengo una vida por delante”.

Los autores enfatizan que en este caso los participantes sí entendían que su riesgo de muerte era muy elevado, y destacan

que a pesar de eso casi una cuarta parte estaba dispuesta a asumir ese riesgo. Frente a esto, los autores sugieren que se deben adoptar estrategias que protejan a los participantes en ensayos clínicos de alto riesgo, incluyendo entender mejor las preferencias de los pacientes para asumir el riesgo; realizar entrevistas en profundidad como parte del consentimiento informado, e incluir un explicación, que incluya ejemplos empíricos, de los principios éticos: valor social, balance riesgo-beneficio, validez científica y monitoreo

Referencia

1. Kratka A, Ubel PA, Scherr K, et al. HIV cure research: risks patients expressed willingness to accept. *Ethics Hum Res.* 2019;41(6):23-34. doi: 10.1002/eahr.500035.

☞ Muchos ensayos no son éticos, empecemos por mejorar el consentimiento informado

Salud y Fármacos, 2 de abril de 2020

Mark Yarborough [1] empieza su artículo afirmando que hay bastante evidencia de que anualmente miles de personas participan en ensayos clínicos que no se adhieren a los principios éticos vigentes. La evidencia existente apunta a que, con mayor frecuencia de la deseable, se inician ensayos clínicos en humanos en base a resultados de ensayos preclínicos problemáticos, incluyendo falsos positivos. Consecuentemente, se inscriben voluntarios sin tener evidencia para afirmar que los posibles beneficios justifican los riesgos. También se ha evidenciado que el ánimo de lucro, no declarado, de los patrocinadores contribuye a que muchos ensayos clínicos de fases avanzadas carezcan de valor social. En definitiva, muchas personas se inscriben en ensayos clínicos con problemas de diseño que producirán resultados sesgados, pudiendo llegar a concluir que un medicamento de inferior calidad y eficacia es superior a otro, o al tratamiento habitual. Luego, la industria promociona esos medicamentos nuevos y más caros para lograr captar una parte del mercado; y la población, incluyendo los mismos que han participado en los ensayos clínicos reciben tratamientos subóptimos.

Múltiples factores contribuyen a que la investigación clínica financiada por la industria tenga problemas éticos, pero hay dos cosas que sirven de escudo a la industria: miles de voluntarios han firmado un consentimiento informado aprobado por los comités de ética en investigación (CEIs), y los CEIs han aprobado la implementación de estos ensayos problemáticos. El autor reconoce que, dada la elevada prevalencia de ensayos no éticos, se debería impedir la realización de ensayos clínicos hasta que estos se puedan realizar de la forma deseada. Sin embargo,

señala que solucionar estos problemas no es fácil y no se pueden implementar de inmediato. Por ejemplo, hay que mejorar la forma como se dan a conocer los resultados de los estudios preclínicos; los CEIs, para hacer un buen análisis del balance riesgo-beneficio requieren información interna de los patrocinadores (por ejemplo, las estrategias de marketing y las comunicaciones internas sobre el diseño); y los gobiernos no parecen estar muy dispuestos a cambiar su forma de regular los ensayos y los CEIs. Teniendo en cuenta el contexto, Yarbrough concluye que las únicas soluciones que se pueden implementar de inmediato son las que están bajo el control de los CEIs, y una de esas cosas es mejorar el consentimiento informado, a sabiendas que esto no solucionará todos los problemas de fondo.

Hasta ahora los CEIs han exigido que el consentimiento informado cumpla con las regulaciones, y no se han preocupado tanto de que incluya toda la información que se requiere para que los participantes puedan tomar una decisión informada. La revisión actualizada del *Common Rule* que rige la investigación que se realiza con apoyo del gobierno federal de EE UU, dice que el consentimiento informado debería incluir toda la información clave que una persona razonable podría desear conocer antes de aceptar participar en un ensayo clínico, y como no define en qué consiste esa información clave, los CEIs pueden establecer estos parámetros. Desde el punto de vista del autor, lo que dice el código de Nuremberg sobre el consentimiento informado y otros cuatro puntos que mencionamos a continuación podrían constituir la base de lo que se considera información clave.

El código de Nuremberg va mucho más allá de lo elementos básicos que según el *Common Rule* y las directivas europeas y canadienses se deben incluir. Dice textualmente:

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es **absolutamente esencial**. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el **suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos** para que pueda tomar una **decisión consciente**. Esto último requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto que va a ser sometido al experimento hay que explicarle la **naturaleza**, duración y **propósito** del mismo, el método y las formas mediante las cuales se llevará a cabo, todos los inconvenientes **y riesgos** que pueden presentarse, y **los efectos sobre su salud o persona** que puedan derivarse de su participación en el experimento. (Énfasis del autor [1])

Además, hay cuatro elementos importantes que se deberían incluir en los consentimientos informados y que generalmente no se mencionan: (1) la magnitud de la posibilidad de que el ensayo clínico sea exitoso; (2) la calidad de la investigación previa que se utiliza para establecer las bases científicas que justifican el ensayo clínico y la evaluación de sus riesgos y beneficios; (3) el posible valor social del ensayo clínico; y (4) el objetivo comercial de los ensayos clínicos. Además, hay que tener en cuenta que el optimismo de los investigadores puede ocasionar que al comunicarse con el paciente exageren los beneficios.

El artículo describe en detalle cada uno de los elementos, e ilustra sus afirmaciones con ejemplos conocidos y haciendo referencia a artículos recientes. Dice, por ejemplo, citando a Harrison [2] que más del 90% de los ensayos fase I fracasan, y la mitad de los estudios de Fase II y Fase III no logran demostrar eficacia y otro 25% fracasan por problemas de seguridad. Además, señala que lo que se aprende de estos ensayos no siempre se comparte con otros, porque no todos los resultados de los ensayos clínicos se publican.

Señala también la importancia de explicar lo que se sabe sobre los efectos de los productos a testar, y reconoce que esto puede suponer revelar muchos vacíos en investigación. Los estudios preclínicos suelen ser exploratorios, y por eso muchas veces aportan resultados falsos. Es importante que se hagan estudios preclínicos confirmatorios. Además, se han detectado muchos problemas con el diseño de los ensayos en humanos: muestras demasiado pequeñas, constructos inapropiados y problemas de validez interna y externa. Aunque resulte incómodo, los posibles participantes en el estudio y los CEI deben conocer todos estos detalles sobre el proyecto en el que van a participar.

Por otra parte, la mayoría de los consentimientos informados no incluyen detalles sobre el verdadero objetivo del estudio. Muchos de los ensayos clínicos siembra tendrían dificultades para reclutar pacientes si el consentimiento informado dijera que el objetivo del ensayo es promover el medicamento. O si cuando se comparan dos medicamentos de dos empresas diferentes que tratan un mismo problema se dijera que está financiado por una de las empresas, es decir el objetivo es ampliar su dominio en el mercado.

Alguien podría objetar que la inclusión de toda esa información alargaría todavía más los consentimientos informados, que ya son demasiado largos. Sin embargo, los elementos que ha destacado Yarbrough son esenciales para que el voluntario pueda evaluar los riesgos y beneficios de participar en un ensayo clínico, y se pueden transmitir sin emplear muchas palabras. Son elementos que dan mucho que pensar a los CEIs que aprueban esos ensayos, y la participación de sus miembros en el proceso de toma de consentimiento informado podría contribuir a aliviar el engaño terapéutico.

Para Salud y Fármacos este artículo es importante, no solo por su contenido sino también por las referencias. Lo que no discute el autor es que, como Gabriela Minaya et al [3] documentaron en Perú, muchos participantes no leen el consentimiento informado o lo leen después de haber firmado, pues durante el proceso de reclutamiento hay una inducción indebida, además de que muchos participantes creen que a través de los ensayos clínicos recibirán la mejor atención clínica disponible (engaño terapéutico). En este escenario, sería importante que el CEI tuviera en cuenta los elementos propuestos por Yarbrough cuando delibera la aprobación de un ensayo clínico, y se hiciera responsable de participar en la obtención del consentimiento informado para asegurar que no hay inducción indebida y que los participantes conocen y han valorado adecuadamente los riesgos y los posibles beneficios del ensayo, su valor social, así como los compromisos que adquieren al participar. Aunque Yarbrough no lo menciona, el valor social de investigar productos que la industria comercializará a precios inasequibles es cuestionable. Se puede sugerir que los CEIs deben exigir que la industria

revele el precio al que piensa vender el producto, si resulta ser exitoso, y que esa información se incluya también en la forma de consentimiento informado. Es más, si se determinara que el precio propuesto por la industria lo convierte en inasequible, los CEIs no deberían aprobar la realización del ensayo.

Referencia

1. Yarborough, M. Rescuing Informed Consent: How the new “Key Information” and “Reasonable Person” Provisions in the Revised U.S. Common Rule open the door to long Overdue Informed Consent Disclosure Improvements and why we need to walk Through that door. *Sci Eng Ethics* (2019). <https://doi.org/10.1007/s11948-019-00170-8>
2. Harrison, R. Phase II and phase III failures: 2013–2015. *Nat Rev Drug Discov* 15, 817–818 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.184>
3. Minaya, G. E., Fuentes-Delgado, D. J., Ugalde, A., & Homedes, N. (2017). A Missing Piece in Clinical Trial Inspections in Latin America: Interviews With Research Subjects in Peru. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 12(4), 232–245. <https://doi.org/10.1177/1556264617720756>

🌿 Ensayos clínicos fase I y consentimiento informado

Salud y Fármacos, 3 de abril de 2020

En este resumen nos referiremos a los ensayos clínicos Fase I en pacientes oncológicos y en voluntarios sanos.

Halpern et al [1] afirma que el 94% de los participantes en ensayos oncológicos de Fase I esperan obtener beneficios médicos, a pesar de que, históricamente, las posibilidades de que eso ocurra son muy bajas. A su vez, los diseños de los ensayos clínicos están evolucionando, y si bien los estudios oncológicos de Fase I solían evaluar seguridad, y la eficacia se estudiaba en fases posteriores, los ensayos más recientes – especialmente los que usan inmunoterapia o edición de genes – pueden incorporar indicadores de eficacia/efectividad en los ensayos Fase I.

Cuando se trata de ensayos oncológicos y de participantes desesperados por encontrar una solución a su problema de salud, preocupa que las expectativas terapéuticas exageradas sobre el beneficio terapéutico del nuevo tratamiento interfieran con su consentimiento informado. Las expectativas exageradas pueden consistir en: (1) engaño terapéutico [cuando piensan que están recibiendo tratamiento clínico, en lugar de ser parte de un experimento]; (2) estimación terapéutica incorrecta [saben que están en un experimento pero sobreestiman la posibilidad y la magnitud de los beneficios, y subestiman los riesgos]; y (3) optimismo no realista [cuando el participante sobreestima los beneficios personales de participar en el experimento en relación a los que pueden recibir otros participantes].

Los autores sostienen que para determinar si estas expectativas exageradas interfieren con el consentimiento informado hay que ver cómo se relacionan con su motivación para participar en el ensayo, y proponen que se tenga en cuenta uno de los componentes de la toma de decisiones – la apreciación del paciente. Por apreciación se entiende el nivel de comprensión que tiene el paciente de lo que para él significan ambas cosas: la información clínica existente y la experiencia de participar en el ensayo clínico. Afirman que explorar la apreciación del paciente durante el proceso de consentimiento informado mejorará su validez.

El que un paciente quiera participar por la posibilidad de obtener un beneficio terapéutico no significa que no haya valorado sus riesgos. El problema surge cuando el paciente toma decisiones en base a información o creencias incorrectas. Es decir, lo importante es la información y las creencias que lo motivan a participar. Si sabe que tienen muy pocas posibilidades de curarse y quieren asumir el riesgo, no hay problema. En cambio, si deciden participar porque tienen grandes expectativas de curación, sí hay un problema ético. Por eso es importante que el investigador explore la información y las creencias que motivan al paciente a participar en el ensayo.

A nivel práctico, los autores sugieren que el investigador se pregunte ¿podría ser que las falsas expectativas terapéuticas del participante estén impidiendo que valore los inconvenientes de participar en el ensayo clínico? Proponen lograr que los participantes sean capaces de expresar a qué renuncian cuando deciden participar en un ensayo clínico (además de lo que desean obtener). Cuando hablan de apreciación, se refieren precisamente a que el participante evalúe como se va a ver personalmente afectado por participar en la intervención, que no es lo mismo que poder describir los riesgos y beneficios de un experimento. Otras preguntas que se pueden hacer para ayudar al paciente a apreciar lo que para él puede significar participar en el experimento incluyen ¿cómo será su vida durante el experimento? ¿Cómo será su vida después del ensayo? Y si el ensayo fracasa ¿habrá valido la pena participar?

En definitiva, si el paciente se inscribe porque espera un beneficio terapéutico, pero es consciente de que las posibilidades de obtenerlo son bajas y de los sacrificios y costo personal asociado a su participación en el ensayo, nos está indicando que no ha habido ningún problema con el consentimiento informado. En cambio, si el paciente se inscribe porque tiene expectativas terapéuticas exageradas y no es consciente del costo personal de participar en el ensayo, hay un problema con el consentimiento, aunque el paciente pueda responder a preguntas sobre el protocolo y objetivo del ensayo.

Los autores recomiendan que la toma del consentimiento informado se haga lo más cerca posible del lugar en donde se va a realizar el ensayo, para que el paciente pueda apreciar mejor cómo puede afectarle esa experiencia. Incluso proponen que haya dos tomas del consentimiento informado: uno fuera del lugar de experimentación, y otro en el centro de experimentación (antes de iniciar el estudio o al poco tiempo de haberse iniciado).

Fisher et al [2] han realizado 178 entrevistas semi-estructuradas con voluntarios sanos que participan en ensayos clínicos Fase I. Los participantes en este estudio se reclutaron en siete clínicas que se dedican a este tipo de ensayos y están ubicadas en diferentes partes de EE UU. El objetivo era documentar como los voluntarios eligen los ensayos en los que quieren participar y como analizan los riesgos de las diferentes intervenciones. La mayoría de los participantes fueron de sexo masculino (73,6%), el 32% eran blancos, 40,4% negros, 21,3% hispanos, y el resto de otras razas (asiáticos, indios americanos, mezclas). Solo el 15% tenían un ingreso familiar anual superior a US\$50.000; el 41% estaban desempleados/jubilados y solo el 20,8% habían terminado sus estudios en la universidad. Solo el 21% estaba

participando en su primer ensayo, y el 25,8% habían participado en entre 11 y 200 estudios.

Como estos participantes suelen concatenar los ensayos clínicos en los que participan y suelen estar internados mientras dura el ensayo, acaban siendo bastante conocedores de este tipo de industria, no solo por sus propias experiencias sino a través de las de los otros participantes con quienes interactúan. Es especialmente importante asegurar que los que participan en ensayos clínicos Fase I entiendan y puedan analizar sus riesgos porque: (1) no se verán compensados por ningún beneficio, excepto el económico; y (2) les permitirá elegir mejor en que ensayos quieren participar (mayor pago y menor riesgo).

El interés por participar en el ensayo responde siempre a los incentivos económicos, pero no están dispuestos a asumir todo tipo de riesgos. Por ejemplo, no tienen inconveniente en aceptar efectos adversos parecidos a cualquier otro problema que puedan experimentar cuando no están participando en un ensayo, pero no aceptan riesgos que puedan poner en peligro su vida. En este tipo de participantes, la percepción de riesgo no depende únicamente de lo que diga el consentimiento informado, sino que también influyen las opiniones de los otros voluntarios, y a veces consultan con los empleados de la clínica.

En general, los participantes consideran que los estudios de bioequivalencia son de menor riesgo, aunque acarreen efectos secundarios. Cuando se trata de estudios de seguridad en los que se va aumentando paulatinamente la dosis, unos prefieren ser de los primeros en recibirlo porque las dosis serán más bajas, y otros opinan que hay mayor seguridad cuando ya se lo han administrado a otros, aunque la dosis sea más alta.

Otro aspecto que suelen tener en cuenta son los procedimientos a los que se van a someter. La obtención de muestras de sangre y orina no suele presentar problemas, pero no todos están dispuestos a someterse a pruebas más invasivas: biopsias, tomas de líquido cefalorraquídeo o broncoscopias. En algunos casos, la renuencia a aceptar pruebas invasivas se debe a las experiencias de otros participantes con esos procesos.

La mayoría de los voluntarios expresan mucha incerteza entorno a los efectos a largo plazo de haber participado en estos experimentos; ya que si los consentimientos informados incluyen los posibles efectos a largo plazo serán especulativos. Esta aprehensión se exacerbaba cuando el entrevistado había participado en varios ensayos (por posibles efectos acumulativos), o si el ensayo testaba un tratamiento para una dolencia de algún miembro de su familia, pues temían que el producto causara la enfermedad en ellos mismos. Unos pocos creían que los ensayos Fase I nunca podían tener efectos a largo plazo.

En cuanto a las áreas terapéuticas, los voluntarios eran más reacios a participar en ensayos para VIH/Sida, cáncer y psicotrópicos, por considerarlos más riesgosos. En cuanto al tratamiento del dolor, las opiniones fueron muy contrastadas, mientras para unos eran casi inocuos (los asociaban con los medicamentos de venta libre) otros los relacionaban con la adicción, y por lo tanto los clasificaban como riesgosos.

Otros factores fueron el monto de la dosis y la frecuencia de administración, y en general consideraban que las dosis únicas eran menos riesgosas que las más frecuentes. Y, aunque la compensación económica no debe relacionarse con el riesgo (sino más bien en el tiempo y los inconvenientes del ensayo, aunque no hay estándares), la mayoría de los participantes pensaban que los ensayos mejor retribuidos eran también más riesgosos.

El hecho de estar internados confortaba mucho a los participantes porque pensaban que, al estar vigilados, si algo ocurría lo resolverían rápido. Tenían mucha confianza en que los investigadores solucionarían cualquier tipo de incidente.

Según los autores, los CEIs podrían contribuir a fortalecer el proceso de consentimiento informado para lograr que futuros participantes tengan toda la información necesaria para evaluar mejor los riesgos de cada estudio y así poder elegir el que más les interese. Las lagunas que este estudio permitió identificar incluyen:

1. No aclarar que el riesgo depende de la naturaleza del producto y no de la dosis
2. Omitir que los investigadores responsables del experimento no pueden revertir todos los problemas que puedan surgir en el transcurso de un ensayo clínico
3. Permitir que los participantes asocien el riesgo del estudio con la compensación económica
4. Permitir que el participante evalúe el riesgo según el tipo de dolencia a tratar
5. No ofrecer información más detallada sobre efectos adversos a largo plazo.

Referencias

1. Halpern J, Paolo D, Huang A. Informed consent for early-phase clinical trials: therapeutic misestimation, unrealistic optimism and appreciation. *Journal of Medical Ethics* 2019;45:384-387.
2. Fisher, J.A., Monahan, T. & Walker, R.L. Picking and Choosing Among Phase I Trials. *Bioethical Inquiry* 2019;16, 535-549. <https://doi.org/10.1007/s11673-019-09946-w>

Cómo informar sobre la suspensión de un ensayo clínico a los participantes

Salud y Fármacos, 9 de abril de 2020

La decisión de interrumpir un ensayo clínico ya sea porque el producto no aporta beneficios como o por sus efectos adversos, no es fácil. Los patrocinadores y/o investigadores tienen que encontrar el equilibrio entre el bienestar de los participantes y los futuros beneficios para la sociedad; y para los voluntarios puede representar una tragedia, pues es acabar con su última esperanza. Informar a los participantes y/o a sus familiares es más difícil de lo que a primera vista se espera. Largent y Karlawish [1] proponen una estrategia para mejorar la comunicación con los afectados.

Los autores utilizan el ejemplo de la reciente interrupción de los ensayos clínicos con aducanumab para el Alzheimer, donde algunos participantes se enteraron del fracaso del ensayo a través de los médicos de comunicación. Aunque parezca inhumano, cuando el patrocinador es una empresa que cotiza en la bolsa de valores no hay muchas alternativas. La Comisión Nacional de

Mercados de Valores de Estados Unidos exige que se informe primero a los inversionistas, y esto se debe a la exigencia legal que impide que estas empresas oculten información a los que tienen intereses financieros en las compañías. Para transmitir esa información se pueden usar diferentes estrategias, incluyendo los comunicados de prensa, y con frecuencia otros medios divulgan ampliamente esos comunicados. Esto impide que los centros de investigación, por rápidos y bien intencionados que sean, puedan informar a los participantes antes de que se entere la prensa.

La solución que sugieren estos autores es modificar el consentimiento informado y los comunicados de prensa para que los participantes sepan que eso puede pasar y tengan la información necesaria cuando eso ocurra. Los autores también tienen recomendaciones para el patrocinador y para el personal del centro de investigación.

Sugieren que, durante el proceso de obtener el consentimiento informado, y en la misma forma del consentimiento, se mencione la posibilidad de que se interrumpa el ensayo. Esto es especialmente importante cuando hay antecedentes de haber suspendido muchos ensayos en esa área terapéutica, como en el caso del Alzheimer. También se puede aprovechar ese proceso para explicar que, si se discontinuara el ensayo, el patrocinador tiene la obligación legal de informar a los inversionistas antes de comunicarse con los participantes y centros de investigación; y se les pueden preguntar si quieren recibir el comunicado de prensa tan pronto como se emita, y antes de que ellos tengan la posibilidad de reunirse con el equipo de investigación.

Los comunicados de prensa podrían modificarse para incluir un agradecimiento a los participantes y algunas instrucciones que minimicen la incerteza de los participantes, como por ejemplo que recibirán una llamada del centro de investigación para agendar una cita.

Además, aunque no hay una obligación legal, desde el punto de vista ético, las compañías farmacéuticas deberían compartir los resultados del ensayo con los participantes. El personal de los centros de investigación, con quienes los participantes han establecido vínculos de confianza, deben manejar el cierre de un ensayo clínico como si se tratara de un evento adverso, es decir, haciendo llamadas y preocupándose por el bienestar de los participantes durante el período posterior al anuncio.

Referencia

1. Largent EA, Karlawish J. Rescuing Research Participants After Alzheimer Trials Stop Early: Sending Out an SOS. *JAMA Neurol*. Published online February 03, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4974

La FDA fomenta la inclusión de pacientes mayores en ensayos de cáncer (*FDA encourages inclusion of older patients in cancer trials*)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 9 de marzo de 2020 |

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/fda-encourages-inclusion-of-older-patients-in-canc>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA quiere alentar a los fabricantes de medicamentos a incluir a más pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos

oncológicos, para garantizar que los participantes en esos estudios reflejen mejor a la población de pacientes que acuden a la práctica clínica.

"Un principio importante de la investigación clínica es inscribir en los ensayos clínicos a pacientes que representen a diversas poblaciones, porque facilita la comprensión de los beneficios y riesgos del medicamento para la población de pacientes que probablemente consume el medicamento. Dado que la incidencia de cáncer aumenta con la edad, y que la población estadounidense está envejeciendo, es ahora más importante que nunca garantizar que los adultos mayores también se inscriben en ensayos clínicos oncológicos", dijo Richard Pazdur, director del Centro de Excelencia Oncológica de la FDA.

Específicamente, la guía pide a los patrocinadores que intenten inscribir a pacientes de 65 años o más en ensayos clínicos para tratamientos contra el cáncer, desde los estudios de etapas tempranas hasta en los ensayos pivotaes.

"Los adultos mayores, incluyendo los frágiles, se deben inscribir en todas las fases de los ensayos clínicos, siempre y cuando se haga de manera segura y ética", escribe la FDA, y señala que los patrocinadores deben considerar la demografía etaria de la población de pacientes objetivo desde el principio.

La guía complementa otra guía reciente de la FDA que tiene como objetivo garantizar que las poblaciones menos representadas se inscriban en ensayos clínicos. Además, en marzo 2019, emitió cinco guías destinadas a ampliar la elegibilidad para los ensayos clínicos oncológicos, y en junio 2019 un borrador de guía sobre la necesidad de mejorar la diversidad en los ensayos clínicos.

Una de esas guías, la de inscribir a pacientes con disfunción orgánica o tumores malignos previos o concurrentes, "es particularmente relevante para los adultos mayores", dice la FDA, ya que los problemas que discute tienden a aumentar con la edad.

Recomendaciones

Las recomendaciones que hace la FDA en el borrador de la guía de seis páginas se desglosan según las etapas de desarrollo, y la agencia ofrece recomendaciones específicas para el desarrollo clínico temprano, los ensayos clínicos y para recopilar información sobre pacientes de edad avanzada en el entorno poscomercialización.

Durante el desarrollo clínico temprano, la FDA dice que los pacientes mayores deben inscribirse "para obtener información sobre seguridad, exposición y respuesta, y así informar mejor el diseño del estudio y la selección de las dosis para los estudios de fase posterior".

La FDA también dice que los patrocinadores deben evaluar las interacciones farmacológicas desde el principio, para en los ensayos posteriores excluir a menos pacientes por el uso concomitante de medicamentos.

La FDA ofrece algunos acercamientos para facilitar la inscripción de pacientes mayores en los ensayos clínicos, incluyendo la estratificación por edad y la inscripción de

pacientes de edad avanzada en un brazo paralelo independiente en un estudio de seguridad abierto.

En algunos casos, la FDA dice que sería apropiado que los brazos del estudio con pacientes mayores empiecen a reclutar activamente en el momento en que se presenta una solicitud para comercializar un medicamento (NDA) o un producto biológico (BLA).

La FDA también dice que los patrocinadores, para facilitar la inscripción y ayudar a identificar medidas de impacto significativas, deben tener en cuenta las perspectivas de los pacientes mayores y sus cuidadores, así como las de los clínicos y de los grupos de defensa de los pacientes.

También recomiendan que los patrocinadores desarrollen estrategias de reclutamiento específicas para inscribir a pacientes mayores, especialmente a aquellos de 75 años o más, por ejemplo, haciendo investigación en entornos comunitarios.

La FDA dice que, en el caso de los adultos mayores, los patrocinadores deben considerar recopilar información adicional como su estado funcional y las medidas de fragilidad, así como una "evaluación integral de las comorbilidades". La guía también

sugiere que los patrocinadores consideren medidas adicionales de monitoreo y manejo de eventos adversos para pacientes mayores.

Según la FDA, los patrocinadores también deberían considerar informar los resultados según grupos de edad más limitados, como subgrupos de pacientes de 65 a 74 años y mayores de 75 años.

Si bien la FDA dice que sería ideal reunir información adecuada sobre pacientes mayores antes de la comercialización, la agencia reconoce que esto no será siempre así. Como tal, la FDA dice que los patrocinadores deben desarrollar un plan para recopilar datos sobre pacientes de edad avanzada en el entorno poscomercialización, a través de estudios poscomercialización o de la recopilación de datos de la práctica clínica.

Nota de Salud y Fármacos: Tal como reconoce esta nota, las respuestas de las personas mayores a ciertos tratamientos puede verse alterada por otras comorbilidades y por el funcionamiento de sus órganos vitales. Dada la toxicidad de muchos tratamientos oncológicos, algunos de estos participantes podrían estar incurriendo en riesgos significativos, por lo que habría que maximizar el uso de información observacional recopilada durante el periodo de poscomercialización.

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

Los eventos adversos en los ensayos clínicos Fase I *Salud y Fármacos*, 4 de abril de 2020

Los ensayos clínicos Fase I en voluntarios sanos se hacen para conocer la tolerancia y seguridad de las moléculas experimentales. Sin embargo, la literatura indica que no hay claridad en cómo se informan y gestionan las reacciones adversas. Las regulaciones establecen que "riesgo mínimo" se refiere a los riesgos de la vida diaria, pero no hay forma de dimensionarlos. Las opiniones de los CEIs en relación con los riesgos que se consideran aceptables y cuando hay que aplicar estrategias de mitigación son divergentes. En definitiva, aunque informar sobre eventos adversos es una parte importante de la estrategia para proteger a los participantes en ensayos clínicos, los estándares normativos son inciertos.

Cuando se trata de ensayos clínicos de Fase I, se deben declarar todos los signos, síntomas o problemas médicos que experimenten los voluntarios durante el experimento como eventos adversos; es decir cualquier cambio corporal, independientemente de su gravedad y de si es atribuible o no al medicamento. La relación causal entre el evento adverso y el producto la determina el investigador o el patrocinador al concluir el ensayo clínico.

Los metaanálisis de ensayos Fase I indican que son bastante seguros, pero los eventos adversos son frecuentes. Se ha documentado que hasta el 65% de los participantes experimentan al menos un evento adverso, muchos de ellos se consideran leves y pasajeros, como el dolor de cabeza o los problemas gastrointestinales. Sin embargo, estos metaanálisis no indican la intensidad del dolor de cabeza, ni su duración, ni el nivel de incomodidad que causan los problemas gastrointestinales. También hay que reconocer que alguna vez ha habido muertos o

voluntarios que han sufrido lesiones irreversibles. Es decir, los eventos adversos abarcan desde eventos leves o de riesgo mínimo, a severos e incluso catastróficos.

McManus et al [1] se propusieron documentar como los participantes en ensayos clínicos Fase I experimentan sus eventos adversos y los de sus compañeros. Para ello realizaron entrevistas semi-estructuradas a 131 participantes en ensayos clínicos Fase I que se habían implementado en siete clínicas distribuidas en todo el territorio de EE UU. La mayoría eran hombres (76%), pertenecientes a minorías étnicas (65,6%), mayores de 30 años (81%), poco más de una tercera parte tenían un trabajo de tiempo completo (35,9%) y el ingreso familiar de la mayoría era inferior a US\$50.000 (85%). En concreto, los investigadores solicitaron que los participantes reflexionaran y compartieran su percepción de la frecuencia de eventos adversos (que ellos o sus compañeros habían experimentado), y las razones por las que se produjeron.

Los investigadores encontraron que, independientemente de los eventos adversos que hubieran sufrido, prácticamente todos los entrevistados tendieron a minimizarlos, negarlos o los atribuyeron a otras circunstancias, rechazando la idea de que pudieran estar relacionados con el producto en investigación. El análisis de las entrevistas indica que esta tendencia a negar o disminuir la importancia de los eventos adversos responde a varios factores incluyendo:

- Los participantes consideran que sus eventos adversos son mucho menos importantes que los que hubieran podido experimentar, teniendo en cuenta la información que aparece en el consentimiento informado.
- Atribuyen algunos eventos adversos al hecho de estar internados, por ejemplo, si tienen dolores de cabeza es porque en la clínica no consumen nada de caféina y experimentan un

síndrome de abstinencia, si tienen dolor de espalda lo atribuyen al cambio de cama, los problemas gastrointestinales al cambio de dieta etc.

- Los eventos que experimentan son leves comparados con los que han experimentado sus compañeros (aunque estos estén participando en otro ensayo clínico).
- Asignan menos importancia a los efectos adversos porque saben que el centro no les dejará salir hasta que se encuentren bien.
- La tendencia a negar los eventos adversos se relaciona con el número de ensayos en los que han participado.
- Algunos clasificaron a los eventos adversos como insignificantes porque no eran desagradables (por ejemplo, pesadillas o euforia)
- Algunos dudaban de si habían experimentado un evento adverso o se lo habían imaginado, inventado o era psicósomático. En parte esto se debe a que los empleados de las clínicas no proveen retroalimentación, ni confirman o niegan la legitimidad de los síntomas.
- Algunos no dan crédito a los eventos adversos de sus compañeros, creen que lo hacen para que los saquen del estudio y puedan cobrar como si hubieran estado participando hasta el final.
- Algunos pensaban que los efectos adversos que experimentaban otros se debían a que habían ocultado información sobre su historia clínica o su participación en ensayos clínicos anteriores.

Los autores de este artículo concluyen que la tendencia de los participantes a minimizar la importancia de los eventos adversos se debe principalmente a dos cosas: (1) las condiciones en las que se realizan este tipo de ensayos y (2) la necesidad que tienen los participantes de justificar que pueden seguir ofreciéndose como voluntarios en otros ensayos y eludir la reconsideración de si debieran seguir participando.

Los hallazgos de este estudio plantean varios dilemas éticos para los investigadores y para los responsables de proteger a los pacientes utilizando estrategias de la mitigación y gestión de los eventos adversos. Además de cuestionar si el consentimiento informado comunica adecuadamente los riesgos, teniendo en cuenta que los participantes minimizan la posibilidad de que estos riesgos se traduzcan en daños corporales, también es probable que los participantes no informen los eventos que consideran insignificantes o imaginarios a los coordinadores del estudio. Es decir, los informes de eventos adversos no son confiables, lo que dificulta la protección de los participantes y pone en duda la confiabilidad de los resultados de los ensayos clínicos.

Los autores sugieren ayudar a los participantes a identificar los eventos adversos que se deben reportar, y proponen que una vez concluido el estudio se les provea información sobre los eventos adversos atribuibles al producto en experimentación. Esto podría ayudar a que los voluntarios identificaran mejor los eventos adversos en ensayos subsecuentes.

Estudios sobre los eventos adversos en los ensayos Fase I con productos oncológicos han aportado resultados parecidos, pero en ese campo un reporte bajo puede deberse a la dificultad de identificar si el evento adverso se debe a la evolución de la

enfermedad, al producto en experimentación o a otras comorbilidades o a una combinación de todos estos factores [2].

Referencias

1. McManus, L., Davis, A., Forcier, R. L., & Fisher, J. A. (2019). Appraising Harm in Phase I Trials: Healthy Volunteers' Accounts of Adverse Events. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 47(2), 323–333. <https://doi.org/10.1177/1073110519857289>
2. Strzebonska, K., & Waligora, M. (2019). Underestimation of Harms in Phase I Trials. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 47(2), 334–335. <https://doi.org/10.1177/1073110519857290>

Hay que asegurar que los ensayos clínicos escogen bien la atención habitual

Salud y Fármacos, 6 de abril de 2020

El American Journal of Bioethics publicó en enero un artículo de Ruth Macklin y Charles Natanson [1] que utiliza tres estudios de caso para demostrar que muchos ensayos clínicos de eficacia comparativa, cuyo objetivo es comparar dos o más tratamientos clínicos de uso habitual para resolver el mismo problema, con frecuencia incluyen tratamientos que no son habituales. A continuación, resumimos sus hallazgos y recomendaciones.

Nadie duda de que estos estudios de eficacia comparativa podrían contribuir a maximizar la calidad de la atención médica. En estos ensayos, al menos un brazo del estudio debe incluir lo que se considera atención o tratamiento habitual, es decir las pautas de tratamiento que habitualmente utilizan los médicos al abordar ese problema de salud. Estos protocolos, para que sean útiles, deben demostrar que lo que se va a estudiar es el tratamiento habitual (en inglés: *usual care*). Cuando el diseño es incorrecto, no solo se altera la calidad de la ciencia y se producen guías clínicas defectuosas que pueden dañar a futuros pacientes, sino que también puede aumentar el riesgo para los participantes. Además, tanto los comités de ética (CEIs) como los participantes podrían pensar que los riesgos del mal-llamado tratamiento habitual son mínimos y son conocidos.

Según los autores, identificar inadecuadamente lo que constituye “tratamiento habitual” puede ocasionar, entre otras cosas que: (1) se saquen conclusiones incorrectas; (2) no se supervise adecuadamente la seguridad de los pacientes; (3) el consentimiento informado sea inadecuado.

Los tres estudios de caso (los ensayos ARMA, TRICC, SUPPORT) que presentan Macklin y Natanson [1] demuestran que los ensayos que incluyen tratamientos habituales no siempre son seguros. Hay que tener en cuenta que los tres ensayos se relacionan con cuidados intensivos (donde los médicos ejercen cierto nivel de discreción y cambian algunos aspectos del tratamiento según la evolución del paciente), se realizaron en centros prestigiosos, con los mejores clínicos, algunos contaban con financiamiento de los Institutos Nacionales de Salud, y todos fueron aprobados por CEIs competentes.

Las razones por las que en estos ensayos se han incluido tratamientos no habituales, incluyen:

1. Los investigadores se equivocaron al recabar o utilizar fuentes imprecisas o inadecuadas para establecer lo que se considera tratamiento habitual.

2. Las poblaciones en estudio incluyeron a subpoblaciones que requieren otro tratamiento.
3. Las dificultades para identificar lo que se consideraba tratamiento habitual.
4. La rápida evolución de la práctica clínica y los cambios que ocurrieron antes de que se aprobara e implementara el estudio.
5. Los investigadores se fiaron de las opiniones de expertos, en lugar de buscar fuentes objetivas y actualizadas de información.

Estudio ARMA (Acute respiratory distress syndrome network lower tidal volume trial). Los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria requieren respiración asistida, pero si la presión en las vías aéreas alcanza niveles demasiado altos se pueden dañar las mucosas internas y los alveolos, empeorando su situación. Se aleatorizaron 861 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria para recibir un volumen de aire constante (alto o bajo) y analizar su impacto en el daño pulmonar y la muerte. Los investigadores consideraron que el tratamiento habitual era el que utilizaba volúmenes altos, y por eso, tanto el protocolo como el consentimiento informado lo catalogaron como “tratamiento habitual”.

Sin embargo, los hospitales que participaron en el estudio solo utilizaban volúmenes altos en 10-15% de las ocasiones. De hecho, cuando se aleatorizaron los pacientes, se tuvo que aumentar el volumen de aire para el 80% de los pacientes en ese grupo. Según los autores, en la práctica habitual, los médicos no hubieran administrado volúmenes tan altos como los que se utilizaron en este ensayo sin tener una buena razón para hacerlo.

En este ensayo también se dio seguimiento a 2.587 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y estaban siendo tratados por los mismos médicos y en las mismas unidades de cuidados intensivos que los pacientes inscritos en el ensayo. En este caso, los médicos fueron ajustando el volumen de aire a las necesidades de los pacientes. El objetivo era comparar estos resultados con los resultados de los pacientes inscritos en el ensayo.

Al final del estudio, la mortalidad fue significativamente más alta entre las personas que recibieron los volúmenes de aire más altos (40% vs 31% en el ensayo clínico; y 31,7% entre los pacientes no inscritos en el ensayo). Es más, todos los subgrupos de pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión también experimentaron niveles inferiores de mortalidad. Como el diseño del estudio no incluyó un brazo tratado con el tratamiento habitual que reciben los pacientes, el comité de monitoreo y seguridad (DSMB) no tuvo una medida objetiva para parar el ensayo cuando detectaron que los volúmenes más altos ocasionaban mayor mortalidad.

Tras publicarse los resultados, los investigadores iniciaron otro estudio con el mismo problema de diseño: sin brazo que recibiera el tratamiento habitual. Todo esto desató una gran discusión, y los investigadores de ARMA reconocieron que los volúmenes altos eran los que se consideraban habituales cuatro años antes de que se iniciara su estudio.

Estudio TRICC. Este estudio analizó dos estrategias para decidir cuando hay que hacer una transfusión sanguínea: la liberal y la restrictiva. La liberal utilizaba un umbral de

hemoglobina más alto, por lo que se hacían más transfusiones. La idea era comprobar si ambos umbrales eran igual de seguros, ya que de ser así se podría recomendar el uso del umbral inferior y reducir el número total de transfusiones.

Antes de iniciar el ensayo, los investigadores encuestaron a 193 intensivistas para determinar la práctica habitual en los dos subgrupos de pacientes que se habían incluido en el ensayo. Solo el 3% dijeron que utilizarían el umbral bajo para pacientes con enfermedad cardiovascular, y solo el 12% que utilizarían el umbral alto en pacientes jóvenes sanos que estuvieran experimentando un evento agudo. Sin embargo, el diseño de ensayo clínico no incorporó estos resultados. Este ensayo clínico también carecía de un grupo control que recibiera el tratamiento individualizado que se utilizaba en los hospitales que participaban en el ensayo, o el que recomendaban las guías de tratamiento vigentes. Consecuentemente, ninguno de los dos brazos del estudio estaba aplicando el tratamiento habitual.

En este ensayo se aleatorizaron 838 pacientes, y se detectaron tasas de mortalidad más altas en el grupo que recibió transfusiones de forma más liberal, concluyendo que era mejor utilizar el acercamiento más restrictivo.

Sin embargo, este y otros ensayos subsecuentes sobre el mismo tema no permiten extraer recomendaciones generalizables. Hay que hacer análisis de subgrupos. En este caso, los pacientes con antecedentes cardiovasculares que se sometieron al plan más restrictivo de transfusiones tuvieron una mortalidad más elevada que el grupo que las recibió de forma más liberal. En cambio, entre los pacientes sin enfermedad cardiovascular, especialmente entre los más jóvenes, ocurrió lo opuesto. En realidad, el ensayo confirmó lo que los intensivistas que trabajaban en esos hospitales ya sabían; y los investigadores hubieran tenido que integrar esa información en el diseño del estudio.

Estudio SUPPORT (financiado por los National Institutes of Health NIH). A muchos niños prematuros hay que tratarlos con oxigenoterapia, pero si la cantidad de oxígeno es demasiado alta se puede producir ceguera, y si es demasiado baja hay un riesgo de que sufran daño neurológico y muerte. En este estudio se aleatorizaron 1.316 recién nacidos, prematuros, de bajo peso para determinar el nivel de saturación de oxígeno que se debería lograr.

En este caso, los investigadores utilizaron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Pediatría para establecer los brazos de tratamiento; y para justificar su diseño utilizaron datos sobre lo que se estaba haciendo en Inglaterra 10 años antes. Al terminar el ensayo se constató que los niveles más altos de oxigenoterapia eran consistentes con la práctica habitual, sin embargo, los niveles más bajos se utilizaban muy raramente. En este caso, solo uno de los brazos del estudio utilizaba los parámetros de tratamiento habituales, aunque los investigadores no reconocieron que los niveles inferiores eran experimentales. En ese ensayo, la mortalidad fue más elevada entre los niños que recibieron las dosis más bajas de oxigenoterapia.

A partir de la controversia que generó este estudio, algunos críticos dijeron que la forma de consentimiento informado debería haber incluido el mayor riesgo de muerte con las dosis bajas de oxígeno, ya que era una de las medidas de impacto.

Los tres ensayos tienen problemas de diseño que se hubieran podido evitar. TRICC utilizó umbrales fijos de transfusión, pero en la práctica clínica estos umbrales dependen del problema de salud subyacente que sufre el paciente crítico. ARMA aumentó los volúmenes de aire y los mantuvo constantes cuando en la práctica habitual se van ajustando a la situación del paciente; y SUPPORT utilizó pautas obsoletas de tratamiento. Desafortunadamente, los errores cometidos en ARMA y TRICC se siguieron cometiendo en 4 y 16 ensayos posteriores, respectivamente.

Para evitar estos problemas de diseño, los investigadores deben definir adecuadamente las pautas de tratamiento habitual que están vigentes en el momento de hacer el estudio. Cuando no se hace, aumenta el riesgo para los participantes. Los autores hacen las siguientes recomendaciones:

1. Los investigadores tienen que analizar los datos sobre las características de los pacientes y sus cuidadores para establecer lo que se considera práctica habitual en esa comunidad, clínica o centro hospitalario.
2. La investigación debe empezar en los centros en donde se realizará el estudio. En esos centros se puede hacer revisión de historias, encuestas a los proveedores de salud, análisis de los controles que se han utilizado en ensayos clínicos recientes o de los estudios observacionales. Cuando se trate de estudios multicéntricos, especialmente los internacionales, lo que se considere práctica habitual puede ser distinto, y el diseño del estudio debe reconocer esta variabilidad.
3. El protocolo debe explicar en detalle todos los pasos que han seguido los investigadores para definir lo que se considera práctica habitual. Los métodos que han utilizado para establecerlo (revisión de historias, revisión sistemática, estudios observacionales, encuestas de profesionales etc.). Si no se puede identificar una práctica habitual, deben justificar los tratamientos que han elegido para cada brazo del estudio y las medidas que han adoptado para proteger al paciente.
4. Los financiadores deben exigir que los protocolos expliquen lo que se considera práctica habitual.
5. Los CEIs y los comités científicos deben revisar la calidad de la información que se utiliza para justificar lo que se considera tratamiento habitual y verificar que la información esté completa.
6. Los entes gubernamentales deben proveer guías para que los CEIs puedan aprobar los proyectos relacionados con el tratamiento habitual, incluyendo la necesidad de justificar la selección de tratamiento habitual en las intervenciones que estén evaluando.
7. Los que hacen revisiones por pares y los editores de revistas deben evaluar si los tratamientos que se han comparado incluyen el tratamiento habitual.

Este artículo suscitó una serie de comentarios. Por ejemplo, Annas y Annas [2] dijeron que en el estudio SUPPORT, los mismos investigadores podrían haber tenido dificultades en reconocer que había un brazo experimental, y que esos niños tenían un mayor riesgo de muerte, pues se trataba de niños muy vulnerables. Un mecanismo de defensa de esos médicos, asumimos inconsciente, es pretender que se están comparando dos terapias habituales. Estos autores comparan lo que hubiera podido suceder entre estos neonatólogos a lo que ocurre entre los

militares: dinámica de pensamiento grupal. En este caso, los que apoyaban el ensayo, incluyendo los 23 CEIs no ejercieron adecuadamente sus funciones de supervisión; y cuando saltó la controversia acusaron a los críticos de estar en contra del progreso. Además, Annas y Annas afirman que ni los investigadores ni los CEIs están muy preocupados por preservar la dignidad de los participantes. En este caso, al obtener el consentimiento informado, es indispensable reconocer la dignidad de los padres y del recién nacido. Obtener el consentimiento informado en el entorno de una unidad neonatal de cuidados intensivos no es fácil, y en esos casos puede ser necesario obtener un consentimiento informado antes del nacimiento y otro después. Es probable que los padres sean renuentes a inscribir a sus hijos en un ensayo clínico a sabiendas que uno de los brazos de la intervención conlleva un mayor riesgo de muerte.

Cowan [3], amplió el horizonte detallando otros ejemplos de estudios en salas de emergencias en donde no se identifica correctamente lo que se considera tratamiento habitual. Goldstein y Weijer [4] comentaron que los ensayos de tratamiento habitual siempre deben ser revisados por un CEI porque los participantes no se benefician del tratamiento individualizado que generalmente ofrecen sus médicos, tienen que recibir la intervención a la que han sido asignados, sin posibilidad de hacer modificaciones. Quizás el problema más importante con los estudios descritos es que no había *equipoise* [4], es decir, uno de los tratamientos era superior al otro. Los CEIs tienen que prestar atención a como los consentimientos informados describen el tratamiento habitual porque de lo contrario los participantes podrían subestimar los riesgos. Macklin y Natanson [5] estuvieron de acuerdo con las críticas, pero insistieron en que además de cumplir con ese criterio ético, los investigadores deben identificar lo que constituye tratamiento habitual porque al hacerlo podrían percatarse de que un tratamiento es superior al otro, no hay *equipoise* , y por lo tanto no debe hacerse.

Kane et al [6] comentaron la ambigüedad que rodea al concepto de “riesgo mínimo”. Muchos consideran que los estudios que aleatorizan pacientes a intervenciones que podrían recibir habitualmente en la práctica clínica son de riesgo mínimo, y consecuentemente se pueden someter al proceso de aprobación acelerada por el CEI y puede no ser necesario obtener el consentimiento informado. Según estos autores, asumir que la aleatorización para recibir tratamientos estándar no acarrea ningún riesgo responde a cuatro errores conceptuales:

1. Cómo se elige la “clase de referencia”, es decir la serie de eventos que se seleccionan para determinar el riesgo. Por ejemplo, si la clase de referencia es la población, significa que antes de que se inicie el ensayo no hay ningún elemento que lleve a pensar que el grupo de pacientes que participara en el ensayo tendrá peores resultados que aquellos que no participen. Es decir, los daños que puedan sufrir los pacientes en un brazo del estudio se verán compensados por las mejores condiciones de vida de los pacientes en el otro brazo del estudio. El problema es que en la ética de la investigación la clase de referencia es el paciente individual. La pregunta que hay que hacer es si ese paciente individual saldrá perjudicado por participar en el ensayo.
2. La naturaleza contrafactual del riesgo. Por definición, los riesgos asociados con una intervención se miden en relación

con lo que sucedería si no se hiciera nada o se hiciera de otra forma. Por ejemplo, el riesgo para un individuo de participar en un ensayo clínico vs lo que sucedería si no participara en el ensayo. Es decir, hay que responder si la aleatorización puede perjudicar a los pacientes.

3. La combinación de aleatoriedad con arbitrariedad. Los que dicen que no hay riesgo defienden que la aleatorización es consistente con la práctica clínica porque el tratamiento que recibe el paciente es cuestión de suerte. Sin embargo, la práctica clínica no es aleatoria, si el tratamiento dependiera de la suerte, en lugar de ensayos clínicos se podrían hacer estudios observacionales. Hay muchos factores contextuales que influyen en el tratamiento que recibe el paciente (religiosos, de prestigio, lugar geográfico, historia, entrenamiento, etc.).
4. Como se relaciona el riesgo con *equipoise*. Para que un ensayo aleatorio sea ético, la comunidad científica no puede tener evidencia de que un tratamiento sea mejor que otro, y la incerteza tiene que ser suficiente para merecer la realización de un ensayo clínico.

Según Kane et al, en estos ensayos no se debe eludir el consentimiento informado, y estos deben decir que el paciente podría verse perjudicado por participar en el ensayo clínico en lugar de recibir la atención habitual.

Referencias

1. Ruth Macklin, Charles Natanson. (2020) Misrepresenting “Usual Care” in Research: An Ethical and Scientific Error. *The American Journal of Bioethics* 20:1, pages 31-39.
2. George J. Annas & Catherine L. Annas (2020) “Unusual Care”: Groupthink and Willful Blindness in the SUPPORT Study, *The American Journal of Bioethics*, 20:1, 44-46, DOI: 10.1080/15265161.2019.1687787
3. Ethan Cowan, Kate Sahan & Mark Sheehan (2020) Misuse of “Usual Care” in Emergency Care Research: A Call for Adapting Rules Governing Exception from Informed Consent (EFIC) Studies, *The American Journal of Bioethics*, 20:1, 59-61, DOI: 10.1080/15265161.2019.1687782
4. Cory E. Goldstein & Charles Weijer (2020) It Does Not Matter Whether Research Interventions Are Usual Care, *The American Journal of Bioethics*, 20:1, 47-48, DOI: 10.1080/15265161.2019.1687779
5. Ruth Macklin & Charles Natanson (2020) Response to Open Peer Commentaries on “Misrepresenting ‘Usual Care’ in Research: An Ethical and Scientific Error”, *The American Journal of Bioethics*, 20:1, W12-W14, DOI: [10.1080/15265161.2019.1700680](https://doi.org/10.1080/15265161.2019.1700680)
6. Patrick Bodilly Kane, Scott Y. H. Kim & Jonathan Kimmelman (2020) What Research Ethics (Often) Gets Wrong about Minimal Risk, *The American Journal of Bioethics*, 20:1, 42-44, DOI: 10.1080/15265161.2019.1687789

Estimaciones del éxito de los ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 7 de abril de 2020

Un nuevo estudio [1] estima las probabilidades de éxito de los ensayos clínicos (PEES) utilizando una muestra muy superior a las que se habían analizado hasta ahora, procedente de una base de datos con menos probabilidades de sesgo que las utilizadas anteriormente. En total, se analizaron datos de 185.994 ensayos clínicos de 21.143 compuestos, realizados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de octubre de 2015 que se habían incluido en

Citeline, una base de datos de todo el mundo que combina la información de *Trialtrove* y *Pharmaprojects*. Para procesar esta enorme cantidad de datos, los investigadores utilizaron un algoritmo automatizado.

Trialtrove provee datos individualizados de los participantes en ensayos clínicos y *Pharmaprojects* contiene datos de aprobación de medicamentos. Además, Citeline incorpora datos de otras fuentes, incluyendo *clinicaltrials.gov*, comunicados de prensa, informes financieros, informes de estudios, solicitudes de permisos de comercialización, y otros datos secundarios como informes de analistas y consultores. Los autores estimaron las tasas agregadas de éxito, las tasas de finalización, la probabilidad de que un compuesto avance a la fase siguiente y la duración de los ensayos.

Este artículo es de libre acceso, por lo que recomendamos ver los cuadros en

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409418/>. El primer cuadro compara los PEES que se han informado en la literatura. Estos autores documentaron que el 13,8% de los programas de desarrollo ensayos clínicos terminan en la aprobación de un medicamento, esta cifra es superior a la tasa que han informado otros autores.

El cuadro dos presenta los PEES por área terapéutica, y el rango de éxito va de 3,4% en oncología (inferior a lo que se había informado anteriormente) a 33,4% en vacunas. Cuando el análisis se restringe a las indicaciones más importantes, los PEES son superiores, pero las tendencias por áreas terapéuticas mantienen el mismo orden, la PEES para la indicación principal en oncología alcanza el 11,8% y el de vacunas sigue siendo la más alta con 31,7%.

Los ensayos que utilizan biomarcadores para estratificar a los pacientes (Ver cuadro 3) tienen el doble de probabilidad de éxito (PEES) comparado con los que no usan biomarcadores (10,3% vs 5,5%). La mayoría de los estudios con biomarcadores eran de oncología y los datos de las otras áreas terapéuticas no son tan confiables.

La tasa de éxito de los ensayos clínicos para enfermedades huérfanas es del 6,2%; y la mayoría de estos proyectos están en el área de oncología (Cuadro 4). Si se excluyen los oncológicos la tasa de éxito alcanza 13,6%.

Los investigadores también documentaron que las PEES disminuyeron entre 2005 (11,2%) y 2013 (5,2%), pero a partir del 2013 fueron aumentando.

Las tasas de finalización de los ensayos son de 91,4%, 81,1%, 84,9% y 87,2% para las fases 1-4, respectivamente; y por cada producto aprobado se hicieron 1,7 estudios de fase I, 2 de fase 2, 2,8 de fase 3, y 3, 2 de fase 4. La mediana de la duración de los ensayos clínicos de fase I es de 1,6 años, de los de fase 2: 2,9 años y de los de fase 3 3,8 años; y la duración total de los ensayos clínicos (fases 1-3) en oncología es mayor (13,1 años) que en las otras áreas terapéuticas (rango 5,9-7,2 años).

Los autores concluyen, que dado que sus PEES son superiores, el costo de desarrollar un nuevo medicamento debería ser inferior al estimado por otros autores.

Referencias

1. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters [published correction appears in *Biostatistics*. 2019 Apr 1;20(2):366]. *Biostatistics*. 2019;20(2):273–286. doi:10.1093/biostatistics/kxx069 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409418/>

Mejoras a la notificación de eventos adversos graves (SAE) durante los ensayos clínicos (*Improving serious adverse event (SAE) reporting in clinical trials*)

Karen Outten, Merck

Clinical Leader, 10 de marzo de 2020

<https://www.clinicalleader.com/doc/improving-serious-adverse-event-sae-reporting-in-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

La seguridad del paciente es de suma importancia en la investigación clínica y es una parte crítica del ensayo clínico. Tener buenos mecanismos de recopilación y monitoreo continuo de los datos de seguridad de los participantes en ensayos clínicos protege a los pacientes de riesgos innecesarios, y respalda la detección de señales de seguridad importantes y el desarrollo de un buen perfil de seguridad. Todo esto contribuye a la evaluación de los riesgos y beneficios, y a la información de seguridad que se deberá incluir en la etiqueta/ficha técnica de un nuevo medicamento, producto biológico o dispositivo.

Uno de los aspectos importantes para salvaguardar el bienestar del paciente y la calidad de la atención durante la investigación clínica es la recopilación y la notificación de eventos adversos graves (EAG). Según el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), un evento adverso es cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable o no intencional que se asocia temporalmente con el uso de un medicamento, ya sea que el evento esté o no relacionado con el producto en sí [1,2]. La FDA considera que un evento adverso es grave si resulta en cualquiera de los siguientes resultados: muerte, una amenaza para la vida del paciente, hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, una incapacidad persistente o significativa, o una interrupción sustancial de la capacidad para realizar funciones normales de la vida, o una anomalía congénita o un defecto de nacimiento [3]. Ciertos eventos médicos también pueden considerarse graves cuando ponen en peligro al paciente o requieren intervención médica para prevenir uno de los resultados mencionados anteriormente [1,3]. Estos eventos se informarían como otros eventos médicamente importantes.

En la industria farmacéutica, los datos de seguridad del paciente que se recopilan durante los ensayos clínicos pueden ser muy diferentes, dependiendo de quién patrocina el ensayo. Si bien la regulación exige que todos los patrocinadores informen a las autoridades sanitarias, no se han estandarizado todos los campos de datos que deben incluir los formularios para informar EAG, ni en los informes de casos, ni en los informes por escrito. Esta diversidad puede generar ambigüedad entre los investigadores que realizan ensayos clínicos para múltiples patrocinadores, generando demoras e incertidumbre en el proceso de recopilación de un conjunto de datos de seguridad del paciente que permita tener una imagen clínica completa de los EAG. Hay una clara oportunidad para identificar un conjunto de datos básicos para

incluir en los informes EAG, para mejorar su calidad y exhaustividad, y para trabajar con una empresa que establezca estándares para la industria para que facilite el desarrollo de dicho estándar.

Para abordar esa oportunidad, TransCelerate lanzó la Iniciativa de campos comunes para los EAG (Common SAE Fields Initiative), que se centró en la evaluación de los campos de datos básicos que se suelen recopilar e informar cuando ocurre un EAG. El equipo estaba formado por expertos en la materia que representaban a una variedad de disciplinas, incluyendo médicos, expertos en farmacovigilancia, expertos en operaciones clínicas y expertos en informes de ensayos clínicos y gestión de datos.

Para garantizar el desarrollo de la lista base de campos EAG que se debieran incluir y que tuvieran valor para las partes interesadas, el equipo utilizó un enfoque multifásico para ir agregando a su lista básica de campos EAG. Primero, el equipo analizó el panorama regulatorio para comprender las pautas y regulaciones vigentes.

Después de evaluar el marco regulatorio, cada miembro del equipo proporcionó una copia del formulario para informar EAG que estaba utilizando su empresa a un consultor externo. El consultor recopiló, cegó y agregó todos los campos de datos en una lista maestra, que incluyó 1.238 campos de datos. En otras palabras, entre las empresas miembros participantes, a pesar de que aparentemente recopilan los mismos datos para informar a los mismos reguladores, se utilizan 1.238 campos con nombres diferentes, un resultado sorprendente que muestra la magnitud del desafío. Esto no solo destacó la falta de coherencia entre los patrocinadores de los ensayos, sino también los desafíos que enfrentan los investigadores que trabajan con múltiples patrocinadores de ensayos clínicos.

El equipo realizó una evaluación de lo que tenían en común los 1.238 campos incluidos en la lista maestra. Tras agrupar los campos de datos similares, el equipo los dividió en nueve categorías. Evaluaron los campos de datos según su similitud y relevancia. Por ejemplo, se agruparon todos los puntos de datos relacionados con la recolección de información sobre el consumo concomitante de medicamentos.

Al final de este enfoque multifásico, la lista maestra de 1.238 campos de datos se convirtió en una lista de 133 campos de datos únicos que bastarían para informar los EAG frecuentes y proporcionarían una imagen clínica completa de un EAG. La lista final de 133 campos de datos se comparó con la guía y las regulaciones de la industria que se analizaron durante la evaluación inicial del panorama regulatorio para garantizar que cumple los requisitos de los informes de seguridad reglamentarios, sin sacrificar la calidad o la integridad de los datos recopilados.

En agosto de 2019, el equipo de la Iniciativa TransCelerate Common SAE Fields se preparó para entregar los resultados de su trabajo al equipo del Consorcio de Estándares de Intercambio de Datos Clínicos (CDISC), para que CDISC estableciera los estándares para la recopilación y presentación de datos EAG para la industria. La transición a CDISC se completó en octubre de 2019. Cinco miembros del equipo del equipo TransCelerate SAE Common Fields se unieron al equipo CDISC, como voluntarios,

para servir como expertos en la materia. El equipo Estándar EAG, parte del grupo Armonización de Estándares de Adquisición de Datos Clínicos (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization CDASH) de CDISC, ha procedido con el desarrollo de un estándar para la industria para la recopilación de datos de EAG, que se espera que finalice en marzo de 2021. Eventualmente, este estándar servirá como actualización del existente CDASH SAE Suplemento v1.0. Al igual que con cualquier estándar fundamental de CDISC, CDISC continuará manteniendo y actualizando el estándar EAG a medida que la industria publique nuevas guías y regulaciones.

Se espera que el desarrollo y la adopción de un estándar de la industria en torno a la recopilación de datos EAG agregue valor inherente para los pacientes, los sitios de investigación, los patrocinadores y las autoridades sanitarias. Se espera que un estándar de la industria optimice la recopilación de los datos de seguridad que surgen durante los ensayos clínicos y mejore la eficiencia de los procesos de recopilación de datos e informes EAG, incluyendo el potencial de reducir la cantidad de versiones de casos EAG requeridos para obtener un informe integral EAG. La disponibilidad anticipada de informes EAG completos de alta calidad protegerá a los pacientes de riesgos innecesarios y respaldará la detección de señales de seguridad importantes y el desarrollo de un perfil de seguridad sólido.

Además, estos esfuerzos subrayan la importancia de la colaboración, cuando es apropiada. La capacidad de las compañías farmacéuticas, los investigadores y las autoridades sanitarias para colaborar y sacar nuevos medicamentos al mercado en beneficio de los pacientes y de la salud humana es una misión crítica que todos podemos respaldar. El desarrollo de un proceso estándar sólido para la presentación de informes EAG para apoyar la seguridad del paciente es una forma significativa de ayudar a lograr este objetivo.

Referencias:

1. ICH E2A – Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>
2. ICH E6 (R2) – Good clinical practice <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
3. FDA 21 CFR 312.32 – IND safety reporting <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.32>

Empresa implementa el consentimiento informado electrónico

Salud y Fármacos, 5 de mayo de 2020

Clinical Ink ha añadido un módulo, eConsent, a su plataforma eSource para facilitar el acceso a los datos y poderlos compartir más cómodamente. Según su presidente y cofundador de Clinical Ink, Doug Pierce, el manejo del consentimiento informado es demasiado complicado para dejarlo en manos de los funcionarios de los centros de investigación. Por ejemplo, tienen que asegurarse de que los participantes firmen la última versión, y de que actualicen su firma cuando se utilizó un formato previo. Hasta ahora, la compañía había tercerizado el consentimiento electrónico.

La plataforma electrónica verifica automáticamente que el participante haya firmado la última versión y también permite obtener el consentimiento informado de forma virtual, cuando los participantes no están en el centro. La plataforma de Clinical Ink incluye otros módulos donde se pueden recabar los resultados, incluyendo los resultados clínicos electrónicos y la información que proporcione el paciente. Esto permite que los investigadores supervisen remotamente, y de forma más rápida, sin tener que depender de las visitas de los monitores.

Nota de Salud y Fármacos. Se espera que el uso de este tipo de tecnologías aumente, pero preocupa que el consentimiento informado se convierta aún más en un trámite administrativo. No parece que las plataformas eConsent verifiquen que el participante ha entendido los riesgos, beneficios y obligaciones que se derivan de participar en el ensayo clínico; tampoco se sabe si tienen la posibilidad de hacer preguntas aclaratorias. Es difícil pensar en que la misma forma de consentimiento informado pueden ser suficiente para los participantes en ensayos clínicos de diferentes niveles socioeconómicos y culturas. Los Comités de Ética de Investigación deben estar encargados de obtener el consentimiento informado después que se aseguran que el participante ha entendido los derechos y obligaciones que ha adquirido y los peligros a los que se expone. Los investigadores principales ni las empresas promotoras deben participar en la obtención del consentimiento informado.

Referencia

1. Jenni Spinner. Clinical Ink expands data access on eSource platform Outsourcing, 2 de marzo de 2010 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2020/03/02/Clinical-Ink-expands-data-access-on-eSource-platform>

Evidencia de la práctica clínica: los ahorros en costos y tiempo atraen a los patrocinadores mientras las dificultades persisten (RWE: Cost and time savings entice sponsors as pitfalls linger)

Zachary Brennan

Regularly Focus, 14 February 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/2/rwe-cost-and-time-savings-entice-sponsors-as-pitf>

Traducido por Salud y Fármacos

A principios de esta semana, el *New England Journal of Medicine* [1] publicó un artículo que cuestiona el uso de la evidencia observacional procedente de la práctica clínica, y cómo parte de este impulso hacia el uso de estudios no aleatorios para evaluar los efectos de los tratamientos se justifica en la complejidad y el costo de realizar ensayos clínicos aleatorios.

La publicación del artículo coincide con que, Stephen Hahn, el comisionado de la FDA recientemente señaló la importancia de los datos de la práctica clínica y dijo: "Creo que el uso efectivo y la integración de datos a nivel de paciente o de los datos de la práctica clínica como las historias médicas electrónicas, ensayos clínicos, estudios médicos y registros de pacientes son muy promisorios".

Y la FDA ahora tiene guías para la presentación de datos de la práctica clínica sobre medicamentos y productos biológicos, así como sobre dispositivos, y en 2018 lanzó un marco para la utilización de los datos de la práctica clínica (<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/12/fda-will-allow-observational-studies-to-support-ef>), en respuesta a la Ley de Curas del Siglo 21 de 2016. Y aunque la agencia, hasta el momento, solo ha hecho un uso limitado de la evidencia de la práctica clínica (se han aprobado al menos ocho nuevas indicaciones para tratamientos que habían sido previamente aprobados), la promesa de los datos de la práctica clínica está claramente en la agenda de la FDA y de los desarrolladores de medicamentos.

Y no se trata solo de la FDA. Incluso el instituto de revisión clínica y económica (Clinical and Economic Review ICER) dijo que, como parte de la actualización de su plan de trabajo 2020-2023, los que investigan la costo-efectividad de los medicamentos implementarán un programa piloto para generar información procedente de la práctica clínica, para informar la actualización de sus evaluaciones de las terapias aprobadas por la FDA por la vía de aprobación acelerada.

El objetivo del piloto de ICER será complementar la base de evidencia comparativamente limitada que a menudo acompaña a estas aprobaciones, que se basan en medidas indirectas de impacto, con datos de la práctica clínica para proporcionar a las partes interesadas una comprensión más integral de los primeros impactos de estas terapias.

Rebecca Wood, ex asesora principal de la FDA y actual líder de regulación de alimentos, medicamentos y dispositivos médicos en la firma de abogados Sidley Austin, explicó a Focus que esto es el comienzo de la adopción del uso de los datos de la práctica clínica antes y después de la comercialización de los productos.

Wood dijo que los datos de la práctica clínica pueden reducir el número de ensayos necesarios, que requieren mucho tiempo, "la pregunta no es si se puede obtener la certeza necesaria, sino si se actualizara la ciencia y el marco legal".

En cuanto a sus posibles usos, apuntó a utilizar bases de datos para diseñar mejor los ensayos clínicos, especialmente para las terapias novedosas en poblaciones más pequeñas, y para facilitar el proceso de reclutamiento de los pacientes adecuados.

Mientras tanto, el artículo publicado en el NEJM [1], titulado "La magia de la aleatorización versus el mito de la evidencia del mundo real", y escrito por el profesor de la Universidad de Oxford Rory Collins y otros, señala que "debido a los posibles sesgos inherentes a los estudios observacionales, generalmente no se puede confiar en esos estudios, sobre todo cuando, como suele suceder, los efectos del tratamiento de interés son nulos o solo moderados (es decir, una diferencia de menos del doble en la incidencia del resultado de salud entre usar y no usar el tratamiento).

"En estas circunstancias, los grandes estudios observacionales pueden generar asociaciones engañosas de un tratamiento con resultados para la salud que son estadísticamente significativos pero no causales, o que erróneamente se consideran nulos cuando

el tratamiento realmente tiene efectos clínicamente importantes", escriben.

Los autores dijeron además que la solución a los problemas que generan "las cargas burocráticas" impuestas a los ensayos aleatorios en los últimos 25 años "no es reemplazar la aleatorización con análisis de bases de datos no aleatorios no confiables".

Referencia

1. Rory Collins, Louise Bowman, Martin Landray, Richard Peto. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence) *New England Journal of Medicine* 2020; 382:674-678 DOI: 10.1056/NEJMs1901642 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1901642>

Comentario de Salud y Fármacos: El debate de utilizar datos de la práctica clínica va a seguir en un futuro inmediato. En teoría parece racional que estas fuentes se utilicen ya que ofrecen una cantidad enorme de información a un costo mucho más económico y en un tiempo mucho más corto que los ensayos clínicos aleatorios. La cantidad de datos y el tiempo son dos variables muy importantes para las empresas farmacéuticas que quieren reducir costos e incrementar ganancias. Lo que de momento no se ha cuestionado es la calidad de esta fuente. Se sabe que muchos pacientes no informan a sus médicos que no siempre siguen sus recomendaciones, o si lo hacen, no siempre siguen todas las instrucciones. No informan correctamente, porque no es fácil, sus prácticas conductuales de dietas, ejercicios, etc. Hay numerosos estudios sobre la falta de entendimiento que tiene el paciente de las recomendaciones que recibe en la consulta. Tampoco se ha estudiado la calidad de los informes de los médicos. Por ejemplo, en EE UU hay médicos que ajustan la historia clínica para que las aseguradoras o los programas del gobierno cubran sus servicios o las pruebas complementarias, o no anotan con exactitud las condiciones del paciente, o no las actualizan; también hay errores de enfermería en la toma de las constantes básicas. El número de pacientes es tan elevado, que a veces los informes de cada consulta no se escriben hasta el final del día, o se escriben rápidamente durante la misma consulta cuando están obligados a hacerlo en programas computarizados, lo cual además de interrumpir el diálogo entre el paciente y el médico, no permite incluir detalles importantes.

Las evaluaciones de la precisión de las historias clínicas (comparándolas con las facturas) que se han hecho en EE UU con las bases de datos del sistema público, señalan tasas de error de alrededor del 30%. La relación entre médico y paciente en los ensayos clínicos es mucho más íntima, el personal auxiliar más numeroso y con más tiempo, los chequeos más continuos. Por eso es raro encontrar un paciente que no de una visión muy positiva del trato que recibe durante el ensayo. Un ensayo clínico es un experimento y por tanto todo se maneja más cuidadosamente que en la práctica clínica. Aun así, hay muchos estudios que documentan fallos también significativos durante los ensayos, pacientes que no cumplen con las recomendaciones, equivocaciones en las dosificaciones que se les entrega a los pacientes, problemas con aparatos no calibrados, etc.

No parece ético que en el proceso de presionar para lograr salir lo antes posible al mercado se utilicen historias de calidad

desconocida, y por exponer al riesgo de que se comercialicen medicamentos cuya eficacia y seguridad no tienen una base científica calificada. Hay que tener en cuenta que la rapidez, contrario a lo que se afirma, no es para ofrecer lo antes posible un producto que beneficie a los pacientes. La verdadera razón es conseguir un periodo más largo de exclusividad de las ventas del medicamento al precio más alto que el comprador esté dispuesto a pagar, y lógicamente si lo que se paga es por una extensión a la vida o una reducción del dolor, el comprador está dispuesto a pagar lo que se le pida. La información que sigue confirma algunos de estos comentarios, aunque también describe los esfuerzos que se están haciendo las empresas para desplazar los ensayos clínicos.

Las empresas y el análisis de las bases de datos de las clínicas y hospitales

Salud y Fármacos, 5 de mayo de 2020

El Wall Street Journal, publicó en diciembre 2019 [1] un artículo explicando como la industria ha estado utilizando datos de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados y ambulatorios para los procesos regulatorios, y lo resumimos a continuación. Según el artículo, se habla mucho de que los datos de la práctica clínica reemplazarán a los ensayos clínicos aleatorizados, y con ello el proceso de desarrollo sería mucho más corto y barato. En lugar de inscribir a pacientes en un ensayo clínico, los investigadores obtendrían la información de las historias clínicas de pacientes que están tomando los productos que les interesa estudiar, y podrían ver como el medicamento afecta las diferentes medidas de impacto (por ejemplo, los niveles de presión arterial o el tamaño del tumor). Sin embargo, los detractores dicen que las historias clínicas contienen errores, y aun si no los tuvieran, no tienen toda la información que generalmente se utiliza para evaluar un medicamento, y la información no se recopila con el mismo rigor.

En este momento, parece poco probable que los datos de la práctica clínica se puedan utilizar para lograr la aprobación regulatoria de medicamentos o productos nuevos. Generalmente, los datos de la práctica clínica se utilizan como brazo control, es decir, comparando los datos de los pacientes que están utilizando un medicamento experimental, con los datos históricos de los pacientes que utilizaron los tratamientos estándar o ningún tratamiento. Por lo que, hasta ahora, solo se han utilizado para solicitar la aprobación de medicamentos para segundos usos; por ejemplo, para ampliar el uso de los tratamientos para el cáncer de mama, de vejiga y la leucemia.

Amy Abernethy, subcomisionada de la FDA y ex-ejecutiva en la empresa de datos Flatiron, dijo que “los datos de la práctica clínica no se deben usar para bajar los estándares de la FDA sino para mejorar la eficiencia en la recopilación de información manteniendo los estándares de calidad”.

Durante los últimos años ha aumentado mucho el uso de información digital de salud. Iqvia, que rastrea las recetas médicas, tiene una docena de proyectos; y Amazon y Apple están entrando en el mundo de las historias clínicas electrónicas.

Roche ha invertido US\$5.000 millones en la compra de dos compañías de gestión de datos de salud. Flatiron provee historias clínicas electrónicas a centros oncológicos y los ayuda a analizar los datos; y Foundation Medicine estudia las mutaciones genéticas de los pacientes oncológicos y agrega los resultados para facilitar la investigación de medicamentos.

Flatiron analizó los defectos genéticos de pacientes con cáncer y Roche incluyó esa información en la solicitud de comercialización de un medicamento que actúa sobre esos defectos, Rozlytrek, que la FDA aprobó en agosto de 2019.

Amgen presentó datos de historias clínicas de pacientes con leucemia y los comparó con los datos de un estudio en que todos los pacientes recibieron el tratamiento para la leucemia Blicyto. En 2019, la FDA utilizó estos datos para aprobar Blicyto para tartar a pacientes en remisión pero que tienen algunas células cancerosas que los exponen al riesgo de recaída. Utilizando esta metodología, Amgen logró reducir la muestra de su ensayo a la mitad (no tuvo que reclutar a pacientes para el grupo control).

Johnson & Johnson usó a Flatiron y Foundation Medicine para identificar a los pacientes con cáncer de vejiga que tenían cierto rasgo genético y no se habían beneficiado significativamente de ciertos medicamentos inmunoestimulantes. Este análisis sirvió para apoyar los datos de otro ensayo clínico con pacientes con el mismo rasgo genético que experimentaron beneficios con Balversa de Johnson & Johnson. La FDA, en base a la presentación conjunta de esos datos, aprobó Balversa en abril de 2019.

Ibrance se utiliza para tratar el cáncer de seno en mujeres y algunos médicos lo utilizaron fuera de indicación para tratar el cáncer de seno en hombres. Pfizer contrató a Flatiron para que, usando las historias clínicas, comparara la evolución de los hombres con cáncer de mama que habían usado Ibrance versus los que no lo usaron. Por otra parte, Iqvia revisó las recetas de Ibrance y descubrió que los pacientes masculinos con cáncer de seno permanecieron en Ibrance por más tiempo que aquellos que tomaron otros medicamentos. LA FDA aprobó el medicamento para los hombres y Pfizer logró ampliar su indicación en un año, y a muy bajo costo. Si hubieran tenido que hacer ensayos clínicos aleatorios probablemente habrían tardado 4-5 años y les hubiera costado decenas de millones de dólares. Sin embargo, en este caso los revisores de la FDA tuvieron las siguientes objeciones: (1) las muestras que proporcionó Flatiron eran demasiado pequeñas; (2) los dos grupos de pacientes no estaban bien balanceados en términos de variables como edad, por ejemplo; y (3) los datos de Iqvia no indicaban si el aumento en la duración de la prescripción se tradujo en mayor supervivencia o retraso en la progresión de la enfermedad.

Referencia

1. Peter Loftus *Companies are mining hospital and doctor files for cases where patients already took a drug in routine medical care*) *The Wall Street Journal*, 23 de diciembre de 2019

<https://www.wsj.com/articles/drugmakers-turn-to-data-mining-to-avoid-expensive-lengthy-drug-trials-11577097000>

Una nueva tendencia en el desarrollo de medicamentos: aprovechar los datos del acceso ampliado (*A new trend in drug development: Leveraging data from expanded Access*)

Christina Bennett

Cancer Therapy Advisor, 2 de marzo de 2020

<https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/general-oncology/cancer-drug-data-development-new-trend-leveraging-expanded-access/>

Traducido por Salud y Fármacos

El acceso ampliado es una vía, supervisada por la FDA, que permite que los pacientes con afecciones graves, como el cáncer, que no tienen opciones de tratamiento o tienen opciones limitadas, reciban productos en investigación fuera del entorno tradicional de los ensayos clínicos.

Si bien su objetivo sigue siendo ayudar a los más necesitados, ha surgido otro propósito: los datos de eficacia y seguridad de los programas de acceso expandido se recopilan y se pueden incluir con los documentos que se envían a las agencias reguladoras como datos provenientes de la práctica clínica.

Alison Bateman-House, profesora asistente en la división de ética médica en NYU Langone Health y copresidenta del Grupo de Trabajo sobre el uso compasivo y el acceso previo a su aprobación, dijo durante una entrevista con *Cancer Therapy Advisor* "Es un hecho, que las compañías tienden cada vez más a recopilar [estos] datos".

Erika Segear, directora asociada de asuntos regulatorios en la oficina de asuntos regulatorios y de calidad de la Facultad de Medicina de la Universidad de Duke, explicó a *Cancer Therapy Advisor* que ha habido un cambio "grande", y un cambio de mentalidad, a favor de tratar de capturar estos datos, para informar el uso más amplio de ese producto en los servicios de salud.

Este cambio de mentalidad no ha pasado desapercibido a las autoridades reguladoras. El 19 de noviembre de 2018, la FDA organizó una reunión pública para hablar sobre cómo se pueden "aprovechar" los datos de los protocolos de acceso ampliado. En el informe de la reunión, se mencionaron varias opciones, como por ejemplo utilizarlos en la revisión regulatoria como complemento a los datos de ensayos clínicos, para informar el uso fuera de etiqueta e impulsar las ampliaciones de las etiquetas/fichas técnicas. En última instancia, como se indica en el informe, los datos de acceso ampliado "representan una oportunidad" para recopilar evidencia de la práctica clínica [1].

Los esfuerzos por recopilar estos datos están comenzando a salir a la luz a medida que las empresas los divulgan en congresos médicos. Por ejemplo, los datos de 11 pacientes que recibieron selitrectinib (anteriormente LOXO-195) bajo el protocolo de acceso ampliado por un solo paciente de la FDA se presentaron junto con los datos de 20 pacientes inscritos en el estudio de fase I (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03215511) en 2019, en el congreso anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR), celebrada en Atlanta, Georgia [2].

Además, los datos de pacientes con enfermedades y neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr que recibieron tabellecleucel

bajo un protocolo de acceso ampliado (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02822495) se presentaron recientemente en el Congreso de Trasplante y Terapia Celular 2020 celebrada en febrero en Orlando, Florida [3] (Aunque comúnmente figuran en ClinicalTrials.gov, los programas de acceso ampliado técnicamente no son ensayos clínicos).

Aunque todavía no se ha hecho, los datos de pacientes con cáncer de páncreas avanzado o sarcoma que reciben la terapia genética en investigación, DeltaRex-G, a través del programa de acceso ampliado (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04091295) se pueden presentar en próximas reuniones médicas, dijo Erlinda Gordon, presidenta de la Fundación Aveni, a *Cancer Therapy Advisor*.

¿Un modelo "futuro"?

Las compañías farmacéuticas no solo informan estos datos en reuniones médicas, sino que también los usan en presentaciones para persuadir a las agencias reguladoras para que aprueben su medicamento en investigación. A principios de este año, se presentó un estudio que ilustra esta práctica en la Tercera Cumbre Anual de Acceso Ampliado, celebrada en enero de 2020, en Washington, DC [4].

Tobias Polak, estudiante de doctorado en la Universidad Erasmus en Rotterdam, Países Bajos, que presentó el estudio y sus colegas revisaron miles de documentos regulatorios de la FDA y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y finalmente identificaron 39 aprobaciones de medicamentos entre 1993 y 2018 que se basaban en datos de eficacia de programas de acceso ampliado, la mayoría de los cuales - 23 aprobaciones - ocurrieron entre 2015 y 2018. De estas 39 aprobaciones, 25 fueron aprobaciones de la FDA y 24 aprobaciones de la EMA (10 fueron aprobaciones de la FDA y la EMA). Las aprobaciones abarcaron innumerables condiciones, desde enfermedades que utilizaban antibióticos hasta cáncer [4].

"Sorprendentemente, había mucho más de lo que creo que la mayoría de nosotros, que somos algo activos y concedores de estos temas sabíamos", dijo el Dr. Segear, quien asistió a la presentación.

Entre las 39 aprobaciones, 13 se basaron principalmente en datos de programas de acceso ampliado, lo que significa que se utilizaron datos de acceso ampliado además de los datos de ensayos clínicos. La aprobación del oxodotreótido de lutecio, por ejemplo, se basó en datos de 229 pacientes en un ensayo clínico aleatorizado y 558 pacientes de un programa de acceso ampliado [4].

Y entre los 13 medicamentos que obtuvieron su aprobación principalmente en la base a los datos de acceso ampliado, están los medicamentos oncológicos: dinutuximab β para neuroblastoma, que fue aprobado por la EMA en 2017; oxodotreótido de lutecio para tumores neuroendocrinos, que fue aprobado por la FDA en 2018 y EMA en 2017; glucarpidasa para el tratamiento de la toxicidad al metotrexato, que fue aprobado por la FDA en 2012; y triacetato de uridina para la sobredosis de quimioterapia, que fue aprobado por la FDA en 2015 [4].

Un total de 4 aprobaciones se basaron solo en datos de programas de acceso ampliado, lo que significa que no se

incluyeron datos de ensayos clínicos en el envío. El triacetato de uridina, por ejemplo, fue aprobado sobre la base de 2 programas de acceso ampliado, uno de los cuales tenía 75 pacientes y el otro, 60 pacientes [4].

Un manuscrito que detalla este estudio está bajo revisión en el *British Journal of Clinical Pharmacology*. El estudio fue financiado con una subvención sin restricciones de myTomorrows, una compañía global que conecta a los pacientes con programas de acceso ampliado y ayuda a las compañías farmacéuticas a recopilar datos de estos programas. Polak es un líder de datos de la práctica clínica en myTomorrows.

Una razón por la cual la recopilación de datos de acceso ampliado puede ser la única ruta para lograr la aprobación del medicamento es porque puede no ser ético hacer un ensayo clínico, como en el caso del triacetato de uridina. "No se puede sobredosificar deliberadamente a una persona y luego tratar de deshacer la sobredosis", dijo la Dra Bateman-House. "Solo se pudieron recolectar datos del programa de acceso ampliado".

Otra razón, una que se está siendo más frecuente en oncología, es cuando se trata de enfermedades raras. A medida que se van definiendo subtipos de cáncer, el número de cánceres raros aumenta y, dado este aumento, la forma en que se evalúan los medicamentos debe cambiar, según Carin Uyl-de Groot, profesora de evaluación de tecnología de salud en la Universidad de Erasmus, Rotterdam, Países Bajos. Ella ayudó en la investigación presentada en la Cumbre de Acceso Ampliado y le dijo a esta publicación que el uso de datos de acceso ampliado en las presentaciones regulatorias podría ser un "futuro modelo" para obtener los permisos de comercialización.

No tan rápido

A pesar del posible valor de analizar los datos de los programas de acceso ampliado, el hecho sigue siendo: el acceso ampliado nunca se utilizó para hacer investigación; solo se lanzó con el propósito de ofrecer tratamiento. Consecuentemente, solo se recopiló una cantidad muy limitada de datos y cualquier esfuerzo por recopilar más datos o complicar el proceso podría representar una carga excesiva para el paciente y el médico y, en última instancia, retrasar el acceso a un medicamento. La Dra. Bateman-House dijo que esta tendencia es "tan nueva" que tomará un tiempo definir la mejor forma de hacerlo.

Además, a diferencia de los datos de los ensayos clínicos, que deben informarse (aunque no todos los patrocinadores cumplen con esta regla), los datos de los programas de acceso ampliado no se tienen que publicar. "En este momento, depende completamente de si la empresa quiere publicar los datos de acceso ampliado", dijo la Dra. Bateman-House. Sin embargo, dijo que, si se requiere transparencia, es "probable que disminuya el interés de la compañía".

La FDA está tratando de mantener cierto nivel de transparencia para los datos de acceso ampliado que se utilizan para respaldar las aprobaciones de medicamentos. Un portavoz del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA dijo a Cancer Therapy Advisor que una nueva solicitud de medicamento debe incluir "todos" los datos de acceso ampliado o toda la evidencia que respalde la conclusión de que los "datos

parciales" que se proporcionen no introducen sesgos en la evaluación de seguridad o eficacia.

References

1. Reagan-Udall Foundation for the FDA. [Leveraging real-world treatment experience from expanded access protocols](#). Public meeting report. November 19, 2018. Accessed February 20, 2020.
2. Hyman D, Kummar S, Farago A, et al. [Phase I and expanded access experience of LOXO-195 \(BAY 2731954\), a selective next-generation TRK inhibitor \(TRKi\)](#). Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. Abstract CT127.
3. Susan E Prockop SE, Reshef R, Tsai DE, et al. [Long-term outcomes of patients with Epstein-Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplant or allogeneic hematopoietic cell transplant treated with tabellecleucel in a multicenter expanded access program study](#). Presented at: at the 2020 Transplantation & Cellular Therapy Meetings; February 19-23, 2020; Orlando, FL. Abstract 81.
4. van Rosmalen J, Uyl-de Groot C, Polak T. RWD from EA Programs: An overview of FDA and EMA approvals. Third Annual Expanded Access Summit; January 27–29, 2020; Washington, D.C.

Repensar los ensayos clínicos para medicamentos contra el cáncer de próxima generación (*Rethinking clinical trials for next-generation cancer drugs*)

Stephen Ornes

Knowledge Magazine, 21 de febrero de 2020

<https://www.knowablemagazine.org/article/health-disease/2020/next-generation-cancer-drugs-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

Las terapias adaptadas a los marcadores genéticos de un tumor son prometedoras, pero descubrir quién tiene más probabilidades de beneficiarse presenta nuevos desafíos para los científicos.

Los tratamientos contra el cáncer siempre se han relacionado con una parte específica del cuerpo: estos medicamentos para el cáncer de seno y aquellos para el cáncer de pulmón. O al menos así solían ser.

La situación cambió en mayo de 2017, cuando la FDA emitió su primera aprobación para un medicamento contra el cáncer que es "independiente del sitio". El medicamento, Keytruda, había sido aprobado previamente para el melanoma avanzado y algunos otros tipos de cáncer. Pero la nueva aprobación fue notable porque significaba que cualquier persona con un biomarcador genético específico, sin importar el sitio inicial del cáncer, puede usar el medicamento.

Tomar decisiones de tratamiento basadas en las variaciones genéticas de un tumor es un cambio histórico en la forma de abordar el cáncer. Ese cambio ha obligado a los investigadores a repensar la forma de estudiar los tratamientos nuevos. La aprobación de Keytruda fue una de las primeras en seguir un tipo de ensayo clínico emergente, llamado ensayo de canasta, que evalúa un medicamento que tiene un objetivo molecular específico en muchos tipos diferentes de cáncer. Estos ensayos agrupan a los pacientes en "cestas" según el lugar donde se encuentren sus tumores, por lo que un solo ensayo podría incluir una cesta para el cáncer de pulmón, otra para el cáncer de tiroides y una tercera para el cáncer de mama.

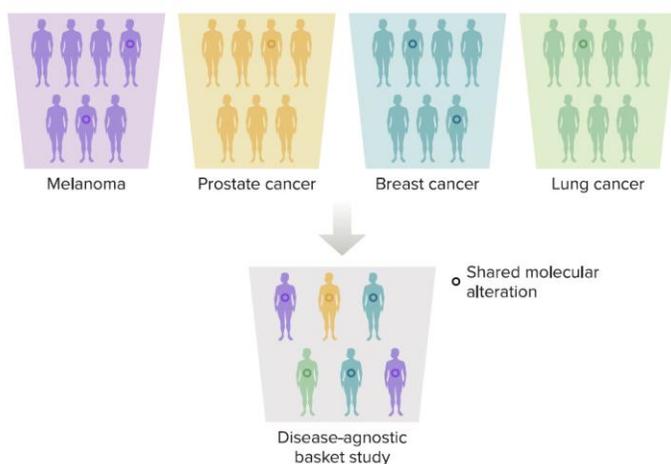
Los ensayos de canasta son uno de los primeros diseños que se han adaptado para probar la idea de usar perfiles genéticos para emparejar a los pacientes con los medicamentos que tienen mayor probabilidad de ayudarlos. En el proceso, estos ensayos han contribuido a responder preguntas sobre cómo las mutaciones genéticas raras contribuyen al cáncer, dice el oncólogo Gary Doherty en los Hospitales de la Universidad de Cambridge en el Reino Unido.

Aunque la visión de la terapia dirigida contra el cáncer se ha mantenido en gran medida fuera del alcance [1], un número creciente de investigadores considera que los ensayos de canasta son una forma de mejorar las probabilidades de éxito. Algunos de los primeros ensayos canasta han aportado tratamientos importantes, como Keytruda, para algunos pacientes. Otros no han logrado convertirse en nuevos tratamientos, pero Doherty y otros dicen que incluso esos ensayos han reforzado nuestro conocimiento sobre la sorprendente complejidad del cáncer, enfatizando la diversidad de sus bases moleculares y su obstinada resistencia al tratamiento.

Nuevos tipos de ensayos

Hay más de 700 mutaciones genéticas que se relacionan con la aparición o el crecimiento del cáncer. En cualquier tumor, cuatro o cinco, estas variaciones genéticas pueden llevarlo por el mal camino. Algunas mutaciones impulsan el crecimiento de un tumor; otras paralizan las defensas naturales del cuerpo. Podría haber millones de combinaciones de mutaciones, posiblemente miles de millones, detrás del desarrollo de un cáncer. Esa complejidad puede ayudar a explicar por qué las tasas de supervivencia de las personas con muchos tipos de cánceres avanzados apenas han cambiado en los últimos 50 años. Pero al mismo tiempo, esos cientos de genes ofrecen una solución tentadora: más oportunidades para que los medicamentos dirigidos se concentren en las vulnerabilidades del tumor de un paciente.

Grouping patients in baskets



SOURCE: J.J. TAO ET AL / *AR MEDICINE* 2017

KNOWABLE MAGAZINE

In a basket clinical trial, participants are selected based on the genetic sequence of their tumor, not on the type of cancer they've been diagnosed with.

En un ensayo clínico tipo canasta, los participantes se seleccionan según la secuencia genética de su tumor, no según el tipo de cáncer que se les ha diagnosticado.

Los ensayos clínicos convencionales investigan los efectos de un nuevo tratamiento en pacientes con cáncer en un órgano o tejido específico. Algunos científicos temen que cuando la mayoría de los pacientes no tienen la mutación genética a la que se dirige el medicamento, tales ensayos puedan enmascarar los beneficios de los medicamentos dirigidos, ya que no responderán al medicamento. Una posible solución, reclutar solo a pacientes que alberguen la mutación, a menudo rara, en un tejido en particular, termina siendo ineficiente y costosa.

Usando este enfoque, "es difícil inscribir en un ensayo clínico a suficientes pacientes para llegar a una conclusión", dice Robert Beckman, oncólogo y bioestadístico del Centro Médico de la Universidad de Georgetown. "Si solo hay 15 pacientes en el mundo con una enfermedad, ¿cómo puede llegar a saber con significancia estadística que una terapia está funcionando?" Beckman lidera un grupo internacional de aproximadamente 200 investigadores enfocados en generar nuevos diseños de ensayos clínicos que mejoren la eficiencia en el desarrollo de fármacos.

Un ensayo de canasta ofrece a los investigadores la oportunidad de estudiar directamente el efecto de un medicamento agrupando a los pacientes con cánceres según la genética de su tumor, independientemente de su localización. "Cuando emprendes un ensayo canasta, básicamente estás diciendo que la información genética es más importante que el sitio del tumor", dice Beckman.

Otra ventaja de los ensayos de canasta es la posibilidad de aprovechar el éxito de una terapia en un tipo de cáncer para tratar otros tumores malignos. El gen BRAF, por ejemplo, está mutado en aproximadamente la mitad de los casos de melanoma, y en aproximadamente 5 a 10% de los cánceres de colon. También se han encontrado mutaciones BRAF en algunos cánceres de pulmón, cánceres de cerebro y linfoma no Hodgkiniano. (Un ensayo clínico planificado de fase II ahora está investigando una combinación de medicamentos en múltiples cánceres con una rara mutación BRAF).

"Si tiene un medicamento para un tipo de cáncer con cierta característica molecular, ¿se puede usar para tratar otros tipos de cáncer?" pregunta el oncólogo Keith Flaherty de la Facultad de Medicina de Harvard y el Centro de Cáncer Dana-Farber en Boston, que ha ayudado a diseñar ensayos clínicos para responder a esta pregunta.

Señales y factores de confusión

Los expertos señalan que el ensayo de Keytruda, el primer medicamento aprobado en 2017 que se utiliza para tratar cánceres independientemente de su localización fue un éxito rotundo. Keytruda desactiva los frenos de las células inmunes del cuerpo, capacitando a las propias defensas para detectar y atacar las células cancerosas. En 2013, tras obtener resultados prometedores que sugerían que el medicamento podía extender la vida de las personas con melanoma, un cáncer de piel a menudo mortal con pocas opciones de tratamiento, los investigadores estaban ansiosos por probarlo en otros tipos de cáncer. Sus esfuerzos dieron sus frutos: los estudios posteriores sugirieron que los pacientes con algunos cánceres de pulmón, de riñón y de vejiga podrían vivir más tiempo con la terapia.

Esa evidencia provocó que se hiciera un ensayo de canasta que involucró a 149 pacientes con un total de 15 tipos diferentes de cáncer. Para calificar, los pacientes debían tener mutaciones asociadas con una deficiencia de reparación de los errores de emparejamiento (MMR), una condición que impide que una célula pueda corregir adecuadamente las mutaciones de ADN relacionadas con el crecimiento del cáncer. Alrededor del 40% de los pacientes se beneficiaron de Keytruda, proporcionando evidencia suficiente para que la FDA le otorgara una aprobación acelerada, un proceso por el cual un medicamento puede estar disponible para los pacientes antes de que se hayan analizado todos los datos de supervivencia.

"Ese medicamento es tan espectacular, y la necesidad insatisfecha era tan grande, que la FDA realmente no requirió el

mismo rigor que exigen a otros medicamentos", dice Beckman. "Era muy evidente que estos medicamentos eran muy útiles".

A este le siguió otro éxito. A fines de 2018, la FDA aprobó un segundo oncológico que actuaba independientemente de la ubicación del cáncer, Vitakvi, para pacientes que han agotado otras opciones de tratamiento y cuyos tumores sólidos tienen lo que se llama fusión de genes NTRK, donde un gen llamado NTRK se separa de un cromosoma y se une a otro. El proceso produce las llamadas proteínas TRK, que pueden promover el crecimiento del cáncer. Esa aprobación se basó en los resultados en 55 pacientes, que representaron 12 tipos diferentes de cáncer, y participaban en tres pequeños ensayos canasta en curso. A las ocho semanas, en 12 pacientes habían desaparecido por completo todos los signos observables de cáncer; en otros 29 pacientes, los tumores disminuyeron de tamaño.

Resultados de los primeros ensayos canasta con medicamentos dirigidos a moléculas

Medicamento testado	Molécula objetivo	Biomarcador	Enfermedades	Tasa de respuesta
Vitakvi (larotrectinib)	Receptor TRK	Fusión de genes, mutación NTRK	12 tipos distintos de cáncer	75%
Keytruda (pembrolizumab)	Receptores PD-1 (en las células inmunitarias)	MMR	15 tipos distintos de cáncer	40%
Zelboraf (Vemurafinib)	Mutación de la proteína BRAF	Mutación BRAF V600	Cánceres no melanoma (unos 20, pero algunos solo incluyeron 1 paciente)	15%
Dabrafenib and trametinib	Mutación de la proteína BRAF	Mutación BRAF V600	Melanoma, cáncer de tiroides, cancer de pulmón de células no pequeñas	61-66% y en curso
Gleevec (imatinib)	Cinasas de tirosina sensible a imatinib	Cinasas de tirosina	40 cánceres	13%
Capivasertib (experimental)	Proteínas AKT	Mutaciones AKT1	Al menos seis	24%
Nerlynx (neratinib)	Cinasa HER	Mutaciones en los genes HER 2 y HER 3	21 tipos diferentes de cáncer	11%
Lynparza (olaparib)	PARP Poly ADP-ribose polimerasa	Mutación de la línea germinal BRCA 1/2	Cáncer de ovario avanzado, cáncer peritoneal y/o de las trompas de Falopio	26%
Taselisib (experimental)	Cinasa PIK3Ca	PIK3Ca	45 tipos diferentes de cáncer	Ninguna

Fuente: GL Doherty et al/AR Biochemistry 2019; A Drilon et al/ NEJM 2018; Clinical Trials.gov/A Hazim & V Prasad /EJC 2018; IE KROP et al/ J Clin Oncol 2018; DM Hyman et al/ J Clin Oncol 2017; DM Hyman et al/ NEJM 2015; MC Heinrich et al/Clin Cancer Res 2008; ecancer.org;FDA.gov

Usando la estrategia de ensayo de canasta, ahora se están probando una serie de medicamentos diferentes, que se dirigen a cambios moleculares específicos involucrados en numerosos tipos de cáncer, para una variedad de tumores.

Sin embargo, no todos los ensayos de canasta han aportado medicamentos efectivos, dice el oncólogo Aaron Mansfield de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. De hecho, ha habido algunos fracasos frustrantes.

En 2012, los investigadores franceses lanzaron el ensayo SHIVA, un ensayo canasta, aleatorio, diseñado para medir si los medicamentos dirigidos contra el cáncer, utilizados fuera de etiqueta, podían extender la supervivencia sin progresión (la cantidad de tiempo que transcurre después del tratamiento hasta que el cáncer empeora). Se inscribieron más de 700 pacientes y se les secuenciaron los tumores. Alrededor de 200 pacientes con mutaciones que eran blanco de medicamentos existentes se

dividieron en dos grupos. Aproximadamente la mitad recibió la atención estándar, y el resto recibió un medicamento que no había sido aprobado para su tipo de enfermedad pero que fue diseñado para atacar una de sus mutaciones genéticas.

Los resultados de este gran ensayo de alto perfil fueron pésimos. Después de 11 meses, los pacientes a los que se les habían recetado medicamentos dirigidos tenían la misma probabilidad que los demás de tener síntomas recurrentes relacionados con el cáncer y más probabilidades de experimentar efectos secundarios graves o incluso mortales. Esto hizo que los investigadores del estudio desalentaran, en general, el uso de las terapias dirigidas fuera de etiqueta.

"No pasó nada" ninguno de los medicamentos que se probaron funcionó, dice Flaherty.

Sin embargo, SHIVA no fue una pérdida total, dice Doherty, quien recientemente fue coautora de un artículo en la Revisión Anual de Bioquímica sobre el tratamiento del cáncer en la era de la genómica. "Los resultados nos dijeron que incluso si el mismo biomarcador genómico de un tejido está presente en otro, no quiere decir que se pueda actuar sobre ambos", dice. En otras palabras, una mutación en un tumor podría estar impulsando el crecimiento y la propagación de la enfermedad, mientras que la misma mutación en otro podría no desempeñar un papel tan importante.

También aportó resultados mixtos el estudio canasta más grande hasta la fecha, mejor descrito como un estudio canasta de canastas: el ensayo de National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice, o NCI-MATCH. Flaherty es el investigador principal, y el estudio fue diseñado para encontrar fármacos prometedores para una variedad de sitios tumorales.

Empezó en 2015, desde entonces ha inscrito a más de 6.000 pacientes, y ha secuenciado genéticamente todos sus tumores. A principios de 2020, se estaban formando casi una docena de grupos de tratamiento independientes, cada brazo del estudio probaba el efecto de un medicamento dirigido sobre una mutación específica. Mientras SHIVA asignó aleatoriamente los medicamentos dirigidos a los pacientes simplemente porque tenían una sola mutación en común, en el ensayo MATCH solo se administraron medicamentos a los pacientes si estudios previos en el laboratorio y en animales sugirieron que podrían ser beneficiosos.

En noviembre de 2018, los investigadores informaron que el tratamiento con capivasertib, un medicamento que interfiere con una vía de señalización celular que promueve el crecimiento del cáncer, hasta ese momento había llevado a la contracción del tumor en 8 de los 35 pacientes que lo tomaron, hallazgos lo suficientemente prometedores como para justificar futuros estudios. Pero en otro brazo del estudio, ninguno de los 65 pacientes tratados con tasesisib, un medicamento experimental que parecía prometedor en estudios de laboratorio y animales contra una mutación en un gen llamado PIK3Ca experimentaron una reducción de sus tumores. Otros brazos han tenido resultados igualmente débiles.

de Aquiles que los ensayos preclínicos sugirieron que sería, pero "incluso una tasa de respuesta del cero por ciento le dice algo", dice Flaherty.

Canasta mixta

Los investigadores no están de acuerdo en cómo interpretar estos resultados mixtos. Una posibilidad es que algunas de las primeras pruebas de canasta tuvieran fallas de diseño. Muchos expertos culpan a los hallazgos en SHIVA en la incapacidad de recopilar suficiente evidencia de estudios preclínicos en animales para justificar el uso de los medicamentos testados.

En términos más generales, debido a la forma en que se agrupan los datos de los diferentes brazos de tratamiento, los ensayos de canasta pueden no ser estadísticamente tan sólidos como los ensayos convencionales de fase II. También pueden ser más vulnerables a falsos positivos o a inflar erróneamente los beneficios. Y no revelan el significado biológico de las

mutaciones ni muestran por qué los participantes en una canasta responden mientras que los de otra no.

Pero Doherty cree que muchos de los obstáculos pueden superarse. Dice que experiencias pasadas han demostrado que un buen ensayo de canasta necesita tener suficientes participantes para que los hallazgos sean confiables, un diseño claro, que incluya objetivos bien definidos y evidencia preclínica que sugiera que el medicamento funcionará en los pacientes que alberguen una mutación específica.

Flaherty dice que los ensayos de canasta, junto con la información de otros análisis genéticos, pueden llenar vacíos importantes en la comprensión que tienen los investigadores de qué mutaciones hacen qué, cuándo y en qué tipos de cáncer. Y espera que estos estudios revelen las formas óptimas de aportar tratamientos nuevos a tantos pacientes como sea posible.

Referencia

1. Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1093–1098. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1660

La nueva compañía de "evidencia en la práctica clínica" aprovecha las sociedades médicas para producir datos para la industria farmacéutica (*New 'real world evidence' company leverages medical societies to produce data for pharma*)

Matthew Herper

Statnews, 5 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/2020/02/05/verana-health-data-medical-societies/>

Traducido por Salud y Fármacos

Hace dos años, Roche gastó US\$1.900 millones para comprar una startup, Flatiron Health, que utiliza datos de los historias clínicas electrónicas para estudiar mejor los medicamentos contra el cáncer. Ahora, muchos de los mismos inversores están respaldando una nueva firma que tendrá como objetivo hacer investigación similar en enfermedades oculares y neurología.

La novedad: la nueva compañía, Verana Health, obtiene sus datos asociándose con sociedades médicas, incluida la Academia Estadounidense de Oftalmología (AAO), la organización más grande de oftalmólogos y la Academia Estadounidense de Neurología.

Verana anunció el miércoles que recaudó US\$100 millones de inversionistas, incluyendo GV, el área de búsqueda de la gigante empresa de riesgo Alphabet, Bain Capital y Casdin Capital. Eso eleva el total recaudado por la empresa a US\$130 millones, una cantidad sorprendente para una compañía de 85 personas. Verana, con sede en San Francisco, también cuenta con una de las principales figuras del capital de riesgo, Brook Byers, socio fundador de Kleiner Perkins. Verana también dijo que está comprando la tecnología y el equipo detrás de la firma de análisis de datos PYA Analytics de Knoxville, Tenn.

La emoción, y el dinero, fluyen hacia un campo llamado "evidencia de la práctica clínica", que intenta obtener datos para la investigación clínica de las historias clínicas electrónicas o de las bases de datos existentes de manera que se pueda acelerar o

incluso reemplazar el estándar de oro de la medicina: el ensayo aleatorio controlado, en el que los pacientes son asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento u otro (o, a veces, un placebo), para ver cuál es el mejor.

El CEO de Verana, Miki Kapoor, dijo que la compañía está tratando de resolver los problemas creados por la adopción generalizada de las historias clínicas electrónicas hace una década, que resultó en datos fragmentados y aislados.

"Todo lo relacionado con la atención médica se optimizó en torno a una transacción, ya sea una factura o un código de facturación o datos de prescripción que se estaban surtiendo en la farmacia minorista", dijo Kapoor. "Y esas transacciones crearon un sistema en el que los datos del paciente se dividieron en un millón de piezas. Verana participa porque Verana se da cuenta de que podemos convertirnos en el agente integrador de esos millones de piezas, que tenemos la oportunidad de unirnos para crear una visión realmente coherente de la salud humana".

Desde una perspectiva comercial, eso significa vender la investigación resultante a las compañías farmacéuticas. (No es coincidencia que Roche, uno de los mayores fabricantes de medicamentos del mundo, haya comprado Flatiron). Ya, dijo Kapoor, Verana puede proporcionar a las empresas una idea de cómo los médicos usan medicamentos específicos. Puede ayudar a identificar a pacientes que podrían inscribirse en estudios de investigación, reduciendo sus costos y ahorrando tiempo. Y Kapoor cree que sus datos pueden usarse incluso para nuevas investigaciones que podrían generar nueva información sobre medicamentos. Los mayores fabricantes de medicamentos para los ojos ya son clientes, dijo Kapoor.

Yumin Choi, un capitalista de riesgo en Bain, dijo que estaba impresionado por la "estrategia de salida al mercado" de Verana. La mayoría de las compañías que ofrecen evidencia de la práctica clínica en realidad tienen una pequeña cantidad de datos, dijo, pero Verana tiene datos de más del 70% de las oficinas de oftalmología.

"Todo el mundo dice que tienen algo único y usted sabe, han establecido alianzas con un hospital o un grupo". Todavía es bastante pequeño", dijo Choi. "Es significativo porque si estás tratando de ver varios componentes de medicamentos en el sector de oftalmología, observando la base de pacientes, observando los efectos secundarios, observando los resultados, necesitas ese tipo de volumen".

¿Por qué los grupos de profesionales médicos, que son organizaciones sin fines de lucro, se asocian con una empresa nueva tecnológica con fines de lucro? David Parke, director ejecutivo de la Academia Estadounidense de Oftalmología (AAO), dijo que en 2013 su organización decidió iniciar lo que se conoce como un registro para rastrear cómo les fue a los pacientes y permitir a los médicos monitorear su propio desempeño. Ese era el propósito original del registro de AAO, y Verana, dijo Parke, está poniendo más dinero y tecnología de lo que la organización podría haber imaginado.

"Lo que cada miembro obtiene de esto es un conjunto de datos que les permite hacer algo que nunca habían hecho: comparar su propio desempeño", dijo Parke. "Quiero decir, los médicos son

individuos con personalidad tipo A. Ninguno de nosotros fue a la facultad de medicina para ser mediocre".

Parke y su contraparte en la Academia Americana de Neurología, Catherine Rydell, forman parte de la junta directiva de Verana

Conservar la información extraída de las historias clínicas electrónicas significa que los científicos de datos analizarán la información de los pacientes. Los ejecutivos de Verana dijeron que, en términos de proteger la privacidad de los pacientes y los médicos, y para asegurarse de que tiene consentimiento para todo lo que hacen, están superando las exigencias legales. En una era donde se reacciona violentamente en Facebook, y los consumidores se preocupan cada vez más de que si no son el comprador, son el producto, el modelo de negocio aún podría ser delicado.

El socio de GV, Krishna Yeshwant, un médico que respaldó a Flatiron y ahora a Verana, dijo que le preocupa más que los datos de los pacientes no se usen para la investigación.

"Como comunidad, todos los días producimos datos en el contexto de ver pacientes y escribimos todo esto", dijo Yeshwant. "Y supongo que me molesta como clínico y como paciente que esos datos simplemente se queden en nada".

Los capitalistas de riesgo generalmente están ansiosos por invertir en medicamentos contra el cáncer porque, aunque las tasas de fracaso son altas, los ensayos clínicos pueden realizarse rápidamente, agregó. Otras áreas que requieren estudios gigantes, como la cardiología o la diabetes, son riesgosas, dijo, "no podemos permitirnos esos estudios". Espera que las compañías de evidencia en la práctica clínica puedan hacer que esos estudios sean más rápidos y baratos, con lo que los capitalistas de riesgo estarán más dispuestos a invertir.

El posible uso de blockchain en los ensayos clínicos Salud y Fármacos, 6 de mayo de 2020

Blockchain es una tecnología digital que facilita la trazabilidad a todo lo que sucede cuando se transfieren, en este caso datos, de unas a otras divisiones o a otras empresas. La tecnología blockchain que podemos traducir como tecnología de transmisión controlada capta la información a medida que va sucediendo y nadie la puede modificar. Como en el diseño y la implementación de ensayos clínicos participan muchos actores, se ha sugerido que la tecnología blockchain podría ser de gran utilidad.

Ben Hargreaves escribió en el blog Outsourcing [1] que el valor de la tecnología blockchain para el sector de las ciencias de la vida se estima en US\$3.000 millones y para el 2025 podría ser de US\$5.100 millones (<https://www.prescouter.com/inquiry/blockchain-healthcare-life-sciences/>, requiere registro). Esta tecnología, también permite establecer diferentes niveles de acceso, por lo que se puede preservar la confidencialidad y privacidad de los pacientes.

Según Hargreaves, aunque desde el punto de vista teórico, esta tecnología ofrece grandes ventajas, entre ellas impide la manipulación de los datos, todavía hay aspectos de propiedad

intelectual que podrían impedir su adopción, y también se desconoce si las agencias reguladoras estarían dispuestas a adoptar la tecnología.

A pesar de ello Boehringer Ingelheim se ha asociado con IBM para explorar su uso en Canadá (<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/02/14/Boehringer-Ingelheim-and-IBM-bring-blockchain-to-clinical-trials>), y Alten Calsoft ha lanzado la iniciativa BioPharma Ledger (<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/07/11/As-transformational-as-the-internet-Alten-adds-blockchain-initiative>), para permitir que las empresas utilicen la plataforma para la implementación de ensayos clínicos con datos de la práctica clínica.

Referencia

1. Ben Hargreaves. The potential of blockchain for clinical trials. Outsourcing, 29-Jan-2020 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2020/01/29/Utilizing-blockchain-in-clinical-trials>

¿Cuáles son las compañías biofarmacéuticas que están contratando a las CROs? PPD lo explica en una OPI por US\$100M (*What are biopharma companies hiring CROs for these days? PPD spells it out in bid for \$100M IPO*)

Amber Tong

Endpoints, 10 de enero de 2020

<https://endpts.com/what-are-biopharma-companies-hiring-cros-for-these-days-ppd-spells-it-out-in-bid-for-100m-ipo/>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de ocho años después de que PPD se convirtiera en empresa privada en un acuerdo de US\$3.900 millones, la organización de investigación por contrato (en inglés CRO) de 35 años se está preparando para volver a salir al mercado público con una oferta pública inicial (OPI) de US\$100 millones.

Después de haber trabajado con las 50 principales compañías biofarmacéuticas del mundo, y más de 300 nuevas pequeñas empresas de biotecnología, los archivos de PPD destacaron el papel arraigado que desempeñan las CROs en una industria que persigue un retorno a la inversión decreciente siempre exigiendo plazos más rápidos y enfrentado la resistencia de quienes pagan terapias costosas

PPD destacó cinco tendencias clave que cree que impulsarán una mayor demanda de sus servicios:

- Crecimiento en el gasto en I + D: entre 2008 y 2018, los presupuestos de I + D aumentaron alrededor del 3,3% anual, según PPD;

- Aumento de los niveles de subcontratación: "La penetración de la subcontratación como porcentaje del gasto total de las compañías biofarmacéuticas en el desarrollo aumentó de aproximadamente un 36% en 2007 a aproximadamente un 49% en 2018";
- Mayor complejidad en el desarrollo clínico: las nuevas modalidades terapéuticas, el desarrollo de fármacos más específicos y los nuevos requisitos reglamentarios han hecho que los ensayos clínicos sean más difíciles de diseñar y también sea más difícil reclutar, destacando la necesidad de expertos;
- Crecimiento del sector biotecnológico: con más de US\$150.000 millones de capital recaudado para empresas de biotecnología en los últimos tres años, hay muchos recursos para que las nuevas empresas realicen sus proyectos de I + D;

Mayor importancia a demostrar el valor de las nuevas terapias: la evidencia de la práctica clínica está siendo cada vez más importante para cada programa de medicamentos.

Por supuesto, no es la única empresa que aprovecha esta demanda. Como principales competidores para el desarrollo clínico, que representa aproximadamente el 80% de sus ingresos, mencionó a IQVIA, ICON, Parexel, PRA Health Sciences, LabCorp (negocio Covance), Syneos Health y MedPace. En cuanto a los servicios de laboratorio, citó como principales rivales a LabCorp, Syneos, Q2 Solutions, ICON, Eurofins Scientific, WuXi AppTec, BioAgilytix y SGS.

A diferencia de las empresas que de I & de medicamentos para quien PPD trabaja, su OPI no está diseñada para financiar ninguna expansión de servicios o capacidades, eso lo harán con sus ingresos, que alcanzaron US\$3.000 millones en septiembre de 2019, sino que para canjear bonos emitidos como parte de una recapitalización diseñada por sus mayores patrocinadores de capital privado en 2017.

Hellman & Friedman y Carlyle Group, los dos actores responsables de retirar la PPD del Nasdaq en 2011, siguen siendo los principales accionistas. El primero tiene la mayor parte, el 56,7%, mientras que el segundo mantiene el 23,8%. Después de lanzarse en la recapitalización de 2017, Blue Spectrum y GIC, invirtiendo en nombre de Singapur y Abu Dhabi, respectivamente, cada uno reclamó el 9,2% de las acciones, para volver al Nasdaq como \$PPD

David Simmons, el veterinario de Pfizer que tomó el mando de PPD en 2012, tiene un 1,1%. Su paquete de compensación para 2019 totalizó US\$6,2 millones, el doble que en 2018, principalmente gracias a la entrega de opciones. El ex alumno de Pfizer y el Oficial Principal de Finanzas Christopher Scully obtuvieron US\$1,2 millones mientras que el Director de Operaciones William Sharbaugh recibió US\$1,7 millones.