

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



Volumen 24, número 2, mayo 2021



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(1)

Globalización y Ensayos Clínicos	
La región de Asia y el Pacífico: ideal para los ensayos clínicos Mathini Ilancheran	1
Evitar la explotación en los ensayos de vacunas contra el Covid 19 Salud y Fármacos	2
Ensayos Clínicos y Ética	
La problemática de los ensayos de la vacuna del Covid-19 en tiempos de nacionalismo de las vacunas Raffaella Ravignetto	3
Minimizando el doble estándar Ruth Macklin	6
¿Más ensayos clínicos con placebo? Gustavo Ortiz Millán	10
Publicadas nuevas directrices en relación a las cuestiones éticas en los ensayos para la prevención del VIH Onusida	11
Pruebas y ensayos clínicos con la vacuna SARS-CoV-2 en población pediátrica: desafíos biológicos, éticos, de investigación e implementación Cooper DM, Afghani B, Byington CL et al.	12
Respuestas de los responsables a las víctimas de las investigaciones en Tuskegee y Guatemala y a los otros grupos afectados por esos abusos Salud y Fármacos	13
Comités de Ética en Investigación	
Estudios de desafío humano: necesidad y compensación para los sujetos Salud y Fármacos	14
Los conflictos de interés de los investigadores y el consentimiento informado Salud y Fármacos	16
Dilemas éticos cuando el investigador es a la vez el médico tratante Salud y Fármacos	17
Políticas, Regulación, Registro y Disseminación de Resultados	
Expertos en cáncer piden una reforma a los ensayos clínicos que enfatice los estudios independientes Sbarro Health Research Organization	18
Información de daños en los informes de estudios clínicos oncológicos presentados a la Agencia Europea de Medicamentos en comparación con registros y publicaciones de ensayos: una revisión metodológica Paludan-Müller AS, Créquit P, Boutron I.	19
Aspectos éticos y legales del seguro de responsabilidad civil para los ensayos clínicos Roitman AJ, Garau ML, Vukotich C.	19
Estados Unidos debe acabar con el secreto de los costos de los ensayos clínicos MSF	19

Mejorar el acceso a las inspecciones de la FDA Salud y Fármacos	20
Oncología: La FDA y la aceptación de medidas indirectas de impacto Salud y Fármacos	21
Declarados culpables de falsificar datos de ensayos clínicos Salud y Fármacos	21
Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes	
En India, muchos participantes en ensayos clínicos COVID pensaban que estaban siendo vacunados Salud y Fármacos	22
Selección justa de participantes en ensayos clínicos concurrentes relacionados con Covid 19 Salud y Fármacos	24
Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés	
Ensayos clínicos de no inferioridad: qué son y cuándo se deberían utilizar Butlletí d'informació terapèutica	25
Características de los placebos Salud y Fármacos	26
Evolución del ensayo clínico aleatorizado en la era de la oncología de precisión Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WM, et al.	26
Calidad de los grupos control en los ensayos aleatorios de mieloma múltiple que reclutaron en EE UU: revisión sistemática Mohyuddin GR et al	27
Cómo promover los ensayos descentralizados en oncología. Cómo aprender de las bases de datos de los ensayos COVID-19 FDA	28
Los 5 principales desafíos de los ensayos clínicos descentralizados y cómo superarlos James Streeter	29
El fracaso de los ensayos Fase III en reumatología Salud y Fármacos	31
La inteligencia artificial y el reclutamiento en ensayos clínicos Salud y Fármacos	32
Los aportes de COVID para el futuro de la industria biofarmacéutica Salud y Fármacos	33
Las historias clínicas electrónicas, las facturas, y la investigación clínica Salud y Fármacos	34
Perú: Los triplevacunados: una historia insólita en la experimentación médica con personas Renzo Gómez Vega	34

Globalización y Ensayos Clínicos

La región de Asia y el Pacífico: ideal para los ensayos clínicos (*The Asia-Pacific Region: A Hot Spot For Clinical Trials*)

Mathini Ilancheran

Clinical Leader, 2 de marzo de 2021

<https://www.clinicalleader.com/doc/the-asia-pacific-region-a-hot-spot-for-clinical-trials-0001>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: ensayos clínicos, costo de los ensayos clínicos, Singapur, Malasia, Filipinas, Hong Kong, India, China, CRO, FTE, costo de personal, costo transporte, suministros, plataformas electrónicas. COVID

Introducción

La región de Asia y el Pacífico se ha vuelto atractiva para la realización de ensayos clínicos porque es fácil adherirse a la normativa, el costo de los estudios es bajo, hay una población creciente de pacientes y establecimientos de salud de prestigio que cuentan con centros de investigación. Por ejemplo, las agencias reguladoras en China están trabajando para mejorar los procesos de los ensayos clínicos, a la vez que aceleran el proceso general de revisión y aprobación [1]

El costo del personal que realiza los ensayos clínicos representa alrededor del 30 o 35% del costo total del ensayo. Esto hace que el salario de un FTE* (full time equivalent, empleado de tiempo completo) para la investigación clínica sea un parámetro clave a considerar. Estos costos son generalmente más altos en los mercados desarrollados que en la región de Asia y el Pacífico, por lo que esta última se está convirtiendo en un lugar importante para realizar ensayos clínicos. Además, en todas las áreas y fases terapéuticas el costo por paciente es mucho menor en los países asiáticos que en los mercados desarrollados.

Descripción general del mercado de las CROs en Asia y el Pacífico

En 2021, el mercado de las CROs en Asia y el Pacífico está valorado en aproximadamente US\$7.600 millones y se prevé que alcance los US\$11.900 millones en 2025. Entre 2017 y 2025, gracias a la facilidad en recibir la aprobación regulatoria, el bajo costo de los salarios FTEs, la disponibilidad de un gran número de pacientes y la presencia proveedores, se espera que la región de Asia y el Pacífico experimente una tasa de crecimiento anual compuesta (tasa de crecimiento CAGR**) del 12%.

El impacto de COVID-19 impulsó una revolución digital que incluyó el análisis de las grandes bases de datos (data mining en inglés), el uso de inteligencia artificial y tecnologías que utilizan grandes bases de datos (Big Data) que promueven el diagnóstico basado en datos y la salud digital [2]. Esto ha provocado que alrededor del 65% de las actividades de las empresas farmacéuticas se subcontraten a CROs, una cifra que se espera que en el futuro alcance el 75%. A la vez, la demanda de productos farmacéuticos innovadores ha presionado a las empresas farmacéuticas a aumentar el gasto en I + D para poder ofrecer estos nuevos productos mientras controlan los costes [3].

Dado que uno de los componentes importantes del costo de los ensayos clínicos es el pago a la fuerza laboral, como se muestra en la Figura a continuación, el hecho de que los salarios de un FTE sean más bajos en Asia y el Pacífico la convierte en una región deseable para realizar ensayos clínicos. Sin embargo, los

salarios no son los mismos en toda la región de Asia y el Pacífico. Australia y Japón tienen los salarios más altos, seguidos de China, Hong Kong e India. Malasia y Filipinas tienen los salarios más bajos.

Figure 2: Clinical Study Cost Structure

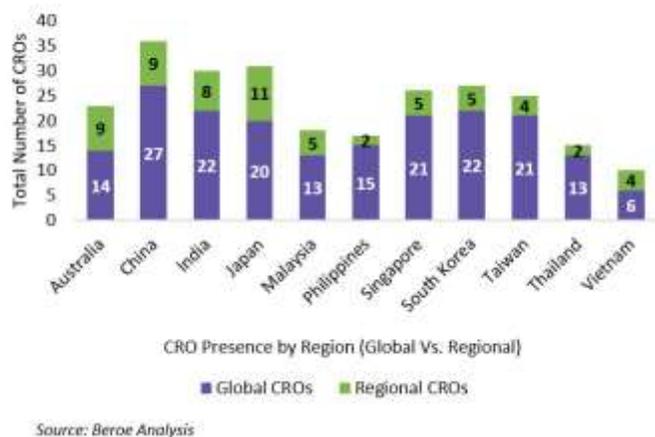


Además, el cambio hacia la realización de ensayos clínicos en países en desarrollo ha ido generando la experiencia necesaria para hacer ensayos globales en Asia. Personal del estudio global entrena al personal calificado de esos países, y se están adquiriendo conocimientos sobre las buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) en toda la región. El personal interactúa a nivel internacional, lo que significa que pueden realizar ensayos clínicos y utilizar los resultados para las presentaciones a la EMA y FDA. Aunque en el pasado algunas empresas detectaron problemas de calidad y un comportamiento ético cuestionable, con la implantación de regulaciones estrictas y de supervisión esto está cambiando en los países en desarrollo. Por ejemplo, Corea del Sur adoptó ICH-GCP en 2001, reemplazando su legislación local. Además, las notificaciones oficiales que emite la FDA tras las inspecciones han disminuido en la mayor parte de los países de Asia y el Pacífico. Esto se traduce en un aumento de la calidad de los datos provenientes de estos sitios [4].

Tendencias en la oferta de mercado

Las CROs globales como Covance, Icon, IQVIA, Paraxel, PPD, PRA, etc. tienen una presencia muy fuerte en Asia y el Pacífico, y sus ofertas de servicios son muy parecidas. Las CROs regionales tienen una presencia igualmente fuerte, debido a su experiencia local. También se estima que los costos de operación de los actores regionales son entre un 20 y un 40% más baratos que los globales, ya que tienen gastos generales más bajos y estructuralmente son menos complejos debido a la toma local de decisiones; por tanto, tienen mayor eficiencia. Los actores regionales clave como WuXi Apptec, Syngene, CMIC Group, TigerMed y Lambda CRO tienen buena participación en el mercado regional y se han asociado con las grandes compañías farmacéuticas para realizar ensayos clínicos.

Presencia de CROs por region (Global vs Regional)



Conclusión

Los menores costos en salarios, transporte y tarifas regulatorias permiten ahorrar alrededor del 30 al 40% del costo de los ensayos que se realizan en la región de Asia-Pacífico en comparación con el precio en los mercados desarrollados. Los sistemas de atención médica de Singapur, Taiwán, Corea y Hong Kong son avanzados, y muchos médicos de estos países se han capacitado en EE UU o Europa. La pandemia de COVID-19 ha logrado que se hagan inversiones para utilizar las plataformas digitales y evitar interrupciones en los ensayos clínicos, permitiendo que los médicos monitoreen a los pacientes de manera remota y eficiente. Con una oferta de mercado favorable y una fuerte presencia de CROs globales y regionales con

experiencia local, las compañías farmacéuticas consideran que la región de Asia-Pacífico es un mercado atractivo para la realización de ensayos clínicos.

Referencias

1. M. Baruah, "China and the evolving regulatory landscape," European Pharmaceutical Review, September 2019. [Online]. Available: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/98200/china-and-the-evolving-regulatory-landscape/>. [Accessed February 2021].
2. BiopharmaTrend.com, "The Evolving Pharma R&D Outsourcing Industry: A Bird's-eye View," Biopharma Trend, February 2020. [Online]. Available: <https://www.biopharmatrend.com/post/146-the-evolving-pharma-rd-outsourcing-industry-a-birds-eye-view/>. [Accessed February 2021].
3. Brown Gibbons Lang & Company, "BGL Healthcare Life Sciences Insider," August 2020. [Online]. Available: <https://www.bglco.com/wp-content/uploads/2020/08/BGL-Healthcare-Life-Sciences-Insider-August-2020.pdf>. [Accessed February 2021].
4. B. V. Nostrand and C. Tournerie, "How and Where to Conduct your Global Trials in APAC: A Regional Market Analysis," Xtalks, June 2019. [Online]. Available: <https://xtalks.com/webinars/how-and-where-to-conduct-your-global-trials-in-apac-a-regional-market-analysis/>. [Accessed February 2021].

Notas de los editores del Boletín:

* Salarios FTE (equivalente a tiempo completo): significa la cantidad a pagar por equivalente a tiempo completo de proveedor de servicio que tenga un contrato anual.

** Tasa de crecimiento de CAGR compuesta: es la tasa de rendimiento que se requeriría para que una inversión crezca desde su saldo inicial hasta su saldo final, asumiendo que las ganancias se reinvierten al final de cada año de vida útil de inversión.

Evitar la explotación en los ensayos de vacunas contra el Covid 19

Salud y Fármacos, 8 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: ensayos clínicos Covid, reclutamiento en extranjero, ética en la realización de ensayos clínicos, globalización ensayos clínicos, pandemia

Ahora que hay vacunas contra el Covid 19 en los países de altos ingresos será más difícil lograr que sus residentes se inscriban en ensayos clínicos con otras vacunas contra el Covid, especialmente si incluyen un brazo control. Es probable que los nuevos ensayos tengan que realizarse en países de bajos y medianos ingresos (PMBI) donde el acceso a las vacunas sigue siendo limitado. Las limitaciones de acceso son fruto de la distribución injusta de la riqueza y de una acumulación excesiva de dosis en los países con capacidad adquisitiva.

Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud [1] dicen que responder a la injusta distribución de las vacunas impidiendo la realización de ensayos con otras vacunas Covid en PBMI no sería apropiado porque impediría el descubrimiento de otras vacunas, algunas de las cuales podrían responder mejor a las necesidades de los PBMI, y privaría a posibles participantes de recibir una vacuna. Para evitar la explotación de los residentes en PBMI en futuros ensayos clínicos multinacionales de vacunas Covid, estos expertos hacen las siguientes recomendaciones:

1. Los ensayos clínicos deben responder a las necesidades de los países en donde se realizan (por ejemplo, vacunas más baratas, más fáciles de administrar o de distribuir, más eficaces contra las variantes locales)
2. Las vacunas que resulten ser seguras y efectivas deben estar disponibles en los países donde se han realizado los ensayos clínicos – se debería otorgar prioridad de acceso a esos países que han contribuido al desarrollo de las vacunas. Si las vacunas no son efectivas, los países que han facilitado los ensayos clínicos deberían beneficiarse de otra forma, por ejemplo, con mejoras a la infraestructura.
3. Participar en el ensayo clínico no debería perjudicar a los participantes, por lo que se les debería informar sobre la posibilidad de recibir el placebo y la necesidad de protegerse y evitar comportamientos riesgosos durante el ensayo. Si se enferman, deben recibir servicios médicos de calidad y se les deben solucionar todos los problemas relacionados con el experimento de forma gratuita. Al terminar el ensayo, se debe informar a los participantes si recibieron la vacuna o el placebo, y se deben discutir las opciones que tienen para el futuro.

4. Los ensayos clínicos se deben planificar y ejecutar en colaboración con los países involucrados. Los países deben contribuir a determinar si el ensayo clínico es aceptable, los beneficios que se espera obtener y lo que hay que hacer para no socavar el sistema de salud.
5. Los investigadores, patrocinadores y financiadores deben explicar las razones por las que hay que seguir probando otras vacunas.

Además, todos los involucrados en el ensayo clínico deben tratar de reclutar participantes fuera de los PBMI.

Referencia

1. Iyer A A, Millum J, Grady C, Wendler D. Avoiding exploitation in multinational covid-19 vaccine trials BMJ 2021; 372 :n541 doi:10.1136/bmj.n541

Ensayos Clínicos y Ética

La problemática de los ensayos de la vacuna del Covid-19 en tiempos de nacionalismo de las vacunas

(*Problematic Covid-19 vaccine trials in times of vaccine nationalism*).

Raffaella Ravignetto

Indian Journal of Medical Ethics, publicado primero online el 3 de marzo del 2021.

DOI: <https://doi.org/10.20529/IJME.2021.014>

Traducido por Nadia López, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: Covid-19; vacuna; ensayos clínicos; ética en investigación; igualdad; controles de placebo.

Resumen

Gracias a un increíble esfuerzo en I+D, desde febrero del 2021, agencias reguladoras estrictas han otorgado la aprobación condicional a tres vacunas para el COVID19 y la OMS está evaluando dieciséis vacunas. Sin embargo, todas deben seguir testándose en ensayos clínicos. El Grupo Experto sobre los Próximos Pasos para la Vacuna del Covid-19 (the Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine) creado ad hoc por la OMS indicó que los países con acceso limitado o nulo a una vacuna eficaz podrían permitir los ensayos controlados con placebo, desde el punto de vista ético, aun cuando se estuvieran comercializando vacunas eficaces. En este artículo sostengo que incluir en un ensayo controlado con placebo a aquellos que fuera del ensayo no serían candidatos a vacunarse, en ninguna circunstancia, sería ético, siempre y cuando el acceso a la vacuna fuera del ensayo se diera en un contexto de asignación transparente y justa. Por otro lado, llevar a cabo ensayos controlados con placebo en países en los que las vacunas no están disponibles (o son insuficientes) porque la asignación global es desigual no sería ético, dado que no puede construirse una estrategia ética sobre una premisa no ética.

La pandemia del Covid-19 ocasionó cambios rápidos y dramáticos en casi todos los aspectos de la vida individual, comunitaria y social, a escala global. El nuevo coronavirus se propagó con rapidez en países de altos ingresos, donde los sistemas de salud mostraron una inesperada falta de preparación para responder a un brote a gran escala.

Debido, en gran parte, al predominio del Covid-19 en los países de altos ingresos, hubo un despliegue de fondos rápido y masivo desde los sectores público, filantrópico y privado, destinado a la investigación y el desarrollo (I + D) y los resultados fueron sorprendentes [1, 2]. En este momento, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha dado el permiso de comercialización condicional a tres vacunas (Pfizer/BioBTec, Moderna, AstraZeneca) [3]. Dos de ellas (Pfizer/BioNTec y Moderna) también tienen la *autorización de uso de emergencia* (EUA) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados

Unidos de América (FDA) [4]; y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó a dos vacunas (Pfizer/BioNTec y AstraZeneca) en la lista de productos para *uso de emergencia* (EUL) [5, 6]. El 8 de febrero de 2021, dieciséis vacunas habían entrado en el proceso de evaluación de la OMS para EUL, incluyendo algunas fabricadas en India, China y Rusia, y/o aquellas que recibieron aprobación por parte de otros reguladores que no son ni la EMA ni la FDA [7]. Debido a la existencia de otras vacunas en etapas avanzadas de desarrollo clínico, esta información se debería revisar con frecuencia.

Gracias a este increíble esfuerzo de I+D, se han iniciado campañas de vacunación en distintas partes del planeta. Sin embargo, existe un sorprendente desbalance en la distribución de las vacunas. El 13 de febrero del 2021, de 160 millones de dosis administradas a nivel global, cerca del 60% se realizaron en países de altos ingresos, 35% a países con ingresos medio/altos, y 5% a países con ingresos medio/bajos. Es decir, los esfuerzos globales por terminar o controlar la pandemia no han incluido a los países de bajos ingresos [8].

Las autorizaciones condicionales y de emergencia se basan en datos clínicos generales, que contienen muchos menos detalles de los que se suelen requerir. Estas se otorgaron a las vacunas Covid-19 tras una valoración de su riesgo/beneficio y se acompañaron con exigencias de cumplir otros requisitos regulatorios pendientes, como completar los ensayos clínicos en curso o nuevos, y confirmar el balance beneficio/riesgo en la población general y en grupos específicos de población. Además, se requerirán más vacunas para cumplir con las necesidades globales a corto y largo plazo [9], en especial si el Covid-19 se vuelve endémico [10]. Por lo tanto, varias vacunas tienen que seguirse evaluando en ensayos clínicos formales. El *Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine* de la OMS cree que siempre y cuando “el suministro de vacunas esté restringido, las vacunas disponibles sigan siendo experimentales, o no haya recomendaciones de salud pública para utilizar dichas vacunas”, es ético “continuar con el seguimiento enmascarado de los que en los ensayos en curso han recibido el placebo, y asignar aleatoriamente a los participantes nuevos a recibir la vacuna o el placebo” [9].

Sin embargo, la aceptación de los ensayos controlados con placebo podría no estar tan clara. Los ensayos controlados con placebo se suelen justificar cuando hay *equipoise*, (término usado en ética de ensayos clínicos: incertidumbre) es decir, la comunidad médica experta en el tema se manifiesta genuinamente incierta sobre cuál es el tratamiento preferido [11]. En el 2020, cuando comenzaron los ensayos de vacunas había *equipoise*. Pero en la medida en que las vacunas aprobadas por reguladores estrictos, (algunas bajo algún grado de condicionalidad) representan la actual “norma de oro”, pareciera que ya no hay *equipoise* con relación a la prevención de los síntomas del Covid-19 [12], y sobre su seguridad a corto plazo. Sigue habiendo *equipoise* para otros resultados, como la capacidad de los sujetos vacunados para transmitir la enfermedad, la duración de la inmunidad, y la seguridad a largo plazo [12], que son cruciales para el avance de la ciencia y para informar las decisiones políticas. Por otra parte, es probable que para algunos de los participantes en los ensayos la prevención de los síntomas del Covid-19 a corto plazo tenga mayor peso, especialmente entre aquellos que pertenecen a grupos de alto riesgo que experimentan casos más graves de Covid-19 (por ejemplo, aquellos mayores de 55 años o que cuenten con comorbilidades). Estos individuos se sentirían más protegidos en ensayos con diseños sin un brazo placebo.

El llamado al altruismo

El Grupo de Expertos ad Hoc (*Ad Hoc Expert Group*) de la OMS observó que “las personas que participan en ensayos clínicos por razones altruistas tal vez entiendan el valor de recabar información que aclare la seguridad y la eficacia de las vacunas y su uso apropiado” [9]. Pero las razones que influyen en la decisión personal de participar en ensayos son complejas y multifactoriales. Por ejemplo, un análisis sistemático reveló que el altruismo; los beneficios para la salud personal; el acceso a la atención médica, beneficios monetarios, al conocimiento, al apoyo social; y la confianza son las razones más importantes por las que residentes en países de ingresos medios y bajos (PIMB) participan en investigaciones biomédicas; mientras que las razones primarias para la no participación fueron la preocupación por la seguridad, la inconveniencia, la estigmatización, la falta de apoyo social, las cuestiones de confidencialidad, el dolor físico, algunas preocupaciones por la eficacia y la falta de confianza [13].

Fisher y sus colegas utilizaron el término “coerción estructural” para resaltar las formas en que factores contextuales de tipo social, económico y político afectan a los individuos y hacen que se inscriban, más allá de la relación investigador-participante o de los protocolos de ensayos clínicos específicos [14]. La coerción estructural puede ser especialmente importante entre los grupos vulnerables desde el punto de vista socioeconómico. Por ejemplo, la coerción estructural intervino en el contexto en que se establecieron las estrategias para incluir a la comunidad en las investigaciones globales de salud en un entorno de pobreza en África, por la interacción de factores relacionados con el contexto socioeconómico, el diseño del ensayo y las relaciones de poder entre los involucrados en la investigación [15].

La referencia específica a las personas que deciden participar en los ensayos clínicos de la vacuna del Covid-19 por razones altruistas pareciera minimizar la complejidad del proceso individual de decidir participar en ensayos clínicos. El relato de

un participante en un ensayo de la vacuna, que estaba listo a tomar una decisión altruista, provee una descripción real de la experiencia durante el ensayo, empezó sintiéndose en una situación ventajosa (“Aunque tenía un 50% de probabilidad de recibir el placebo, que era una inyección de agua salada, también tenía la posibilidad de obtener, mucho antes que el resto, una vacuna que en ensayos anteriores parecía segura y efectiva”), luego, cuando la vacuna parece haber demostrado ser efectiva, experimentó la incertidumbre (“¿Me dieron la vacuna o el placebo?”), y después tuvo que enfrentar el dilema de continuar en el ensayo o desenmascarar el ciego (para en caso de haber estado en el grupo placebo obtener “la primera dosis de la vacuna allí mismo”) [16]. En este caso específico, el patrocinador del estudio tomó la decisión colectiva de desenmascarar a los participantes y vacunar a las personas que estaban en el grupo placebo. Sin embargo, cualquier decisión personal, ya sea la de permanecer en el ensayo sin saber en qué grupo estaba y contribuir al beneficio global; o la de terminar con el ciego y elegir la vacuna sobre el altruismo, hubiera sido legítima y debería respetarse.

Hacer un llamado explícito y unidireccional al altruismo podría verse como una forma de coerción estructural, ya que podría promover un sentimiento de culpa entre aquellos que rechazaran la participación o solicitaran ser desenmascarados. La coerción estructural podría ser más fuerte para algunos grupos de (posibles) participantes. Por ejemplo, los que se encuentran psicológicamente vulnerables por haber perdido a seres queridos a causa del Covid-19 podrían sentirse obligados a sacrificar su propia salud por el resto.

La mejor norma: ¿Para quién y dónde?

Se puede decir que, a pesar de las limitaciones de las aprobaciones condicionales y de emergencia (por ejemplo, la falta de información sobre la seguridad a largo plazo, la duración de la inmunidad, etc.), si los ensayos controlados con placebo continuaran, se impediría temporalmente que los nuevos participantes y los que decidieran no romper el ciego tuvieran acceso al nuevo tratamiento estándar. Sin embargo, no todos ellos serían elegibles para recibir la vacuna fuera del ensayo: la capacidad de fabricación no alcanza para responder a las necesidades globales, los países que están administrando vacunas lo están haciendo de forma escalonada, y por lo general se otorga prioridad a los grupos más vulnerables [17].

Los participantes en los ensayos no deberían verse perjudicados por participar en los mismos. De esta manera, un elemento fundamental en la evaluación de los riesgos de un ensayo controlado con placebo de una vacuna es determinar si de no participar en el ensayo serían elegibles para recibir la vacuna. Debería ofrecérseles la vacuna a aquellos que sean elegibles a recibirla fuera del ensayo, mientras que aquellos que no lo sean, podrían continuar en el brazo placebo [18]. Este criterio será sólido siempre y cuando el acceso a la vacuna fuera del ensayo dependa de un marco de distribución transparente, basado en valores éticos y en la justicia social.

Por desgracia, si en lugar de analizarlo desde la perspectiva nacional de los países de altos ingresos la ampliamos al nivel global, se podría observar un desbalance drástico en el acceso a las vacunas [8]. A pesar de la creación del COVAX, una iniciativa multilateral que reúne a más de 170 países para

coordinar la compra, el suministro y la distribución de las vacunas Covid-19, y que tiene como objetivo entregar 2.000 millones de dosis para fines del 2021 [19], muchos países de altos ingresos iniciaron negociaciones bilaterales con los fabricantes al principio de la pandemia. Esto generó un sentimiento de desconfianza hacia los mecanismos multilaterales, por lo que muchos países de medianos ingresos también comenzaron negociaciones bilaterales.

La expresión “nacionalismo de las vacunas” se refiere a una situación en la que los países acaudalados apuestan en contra de otros para asegurar contratos bilaterales con los fabricantes de vacunas y las acumulan para sus propios ciudadanos [20, 21]. Según un análisis de los contratos de los compromisos anticipados de compras que se han hecho públicos y se establecieron antes de su comercialización de estas vacunas, los países de altos ingresos reservaron más de la mitad de las dosis de vacunas que estarían disponibles a nivel mundial, a pesar de representar solo al 14% de la población mundial [22, 23].

Se teme que la mayoría de los países de ingresos bajos tenga que esperar hasta el 2024 para recibir la vacuna [24]. Existe un debate a nivel internacional sobre cómo distribuir equitativamente las vacunas entre los países. Además del esquema de distribución proporcional que se ha integrado en el modelo COVAX, el Modelo de Prioridad Justa [*Fair Priority Model*] distribuiría las vacunas en tres fases, primero para minimizar las muertes prematuras, y después teniendo en cuenta factores socioeconómicos para reducir las diferencias en los niveles de pobreza, con el objetivo final de permitir que los países vuelvan a su situación previa al Covid-19 [25]. Herlitz y sus colegas recalcan que la distribución justa de las vacunas debe ayudarnos a combatir los efectos directos e indirectos de la pandemia sobre los individuos, sin importar su país de origen o residencia [26].

Es lamentable que el nacionalismo de las vacunas se mantenga como el “modelo” prevalente. Éste relega a los países y comunidades más carenciadas, en lo que el Director General de la OMS tildó de falla moral y error (epidemiológico) estratégico [27]. En este marco, la propuesta de que “los países con acceso limitado o inexistente a una vacuna efectiva podría, desde el punto de vista ético, permitir el desarrollo de ensayos controlados con placebo de vacunas de potencial relevancia para ellos, aunque ya existan vacunas efectivas en el mercado de otro país” pareciera ofender aún más a la lesión o falla (moral). Estos países tienen, y tendrán, acceso limitado o inexistente a las vacunas a causa de una respuesta poco coordinada, no transparente y desigual a la pandemia; o, en otras palabras, debido al fallo moral a nivel global en construir una respuesta basada en la justicia y solidaridad.

Por lo tanto, sostenemos que llevar a cabo estudios controlados con placebo en estos países debido a la falta (o insuficiencia) de disponibilidad de vacunas, no sería ético. En primer lugar, no puede construirse una estrategia ética sobre una base no ética, que en este caso sería la distribución inequitativa de vacunas entre los países. En segundo lugar, esta estrategia podría verse como una práctica de emprender investigación en países de medianos y bajos ingresos, que por diversas razones no se podría hacer en países de altos ingresos [28]. En tercer lugar, revertiría el principio de compartir los beneficios de las investigaciones

globales [29, 30], dado que la carga de la investigación solo sería para las comunidades más vulnerables, mientras que los beneficios solo estarían disponibles para los países más poderosos.

Conclusión

La investigación de salud global, para quedar enmarcada en términos de salud y justicia social [31] debería generar conocimiento que mejore la salud y el bienestar de los individuos y de las comunidades marginadas o de aquellas que se encuentran en desventaja [28, 32]. Aquellos que no tengan acceso a la vacuna del Covid-19 a causa de su distribución desigual entre los países deberían considerarse en desventaja, y si se involucran en investigación deberá hacerse desde la justicia social y en salud, en lugar de seguir construyendo sobre la injusticia estructural. Sería poco ético recurrir a la *equipoise* entre el placebo y las normas locales para justificar los estudios controlados con placebo en entornos en los que las vacunas aún no están disponibles debido al nacionalismo y la falta de equidad.

Agradecimientos

Le estoy agradecida a Kristof Decoster por leer y editar un primer manuscrito con ojo crítico.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
2. Policy Cures Research. COVID19 R&D Tracker. [cited 2021 Feb 17]. Available from: www.policycuresresearch.org/covid-19-r-d-tracker
3. European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorization. [cited 2021 Feb 17]. Available from: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation
4. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization for Vaccines Explained. 2020 Nov 20 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>
5. World Health Organization (WHO). Emergency Use Listing Procedure for vaccines. 2020 Jan 8 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul-vaccines>
6. World Health Organization. WHO lists two additional COVID-19 vaccines for emergency use and COVAX roll-out. Geneva, Switzerland: WHO: 2021 Feb 15 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>
7. World Health Organization. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. 2021 Feb 8 [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_08Feb2021.pdf
8. Pandem-IC. Vaccine Equity Tracker. Updated 2021 Feb 13 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://pandem-ic.com/vaccine-equity-tracker/>
9. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines — Why We Still Need Them. *N Eng J Med*. 2021 Jan 14; 384(2); e2. Doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2.
10. *Economist*. The pandemic. How well will vaccines work? Covid-19 may become endemic. *Economist.com*. 2021 Feb 13 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.economist.com/leaders/2021/02/13/how-well-will-vaccines-work>

11. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987 Jul 16; 317(3): 141–5. Doi: 10.1056/NEJM198707163170304.
12. Friesen P, Caplan AL, Miller J. COVID-19 vaccine research and the trouble with clinical equipoise. *Lancet*. Epub 2021 Feb 1 [cited 2021 Feb 17]. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00198-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00198-7).
13. Browne JL, Rees CO, van Delden JJM, Agyepong I, Grobbee De, Edwin A, et al. The willingness to participate in biomedical research involving human beings in low- and middle-income countries: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2019 Mar; 24(3):264-79. Doi: 10.1111/tmi.13195. Epub 2019 Jan 8.
14. Fisher JA. Expanding the frame of “voluntariness” in informed consent: structural coercion and the power of social and economic context. *Kennedy Inst Ethics J*. 2013 Dec; 23(4):355-79.
15. Nyirenda D, Sariola S, Kingori P, Squire B, Bandawe C, Parker M, Desmond N. Structural coercion in the context of community engagement in global health research conducted in a low resource setting in Africa. *BMC Med Ethics*. 2020 Sep 21; 21(1):90. Doi: 10.1186/s12910-020-00530-1.
16. Storrs C. I'm in the Pfizer Trial. Should I Get Vaccinated Early? One participant's ethical quandaries. *Elemental*. Medium.com. 2021 Jan 21 [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://elemental.medium.com/amp/p/9d13328bd7ce?__twitter_impression=true
17. Giubilini A, Savulescu J, Wilkinson D. Queue questions: Ethics of COVID-19 vaccine prioritization. *Bioethics*. Epub 2021 Feb 8; Doi: 10.1111/bioe.12858.
18. Rid A, Lipsitch M, Miller FG. The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials. *JAMA*. 2021 Jan 19; 325(3): 219-20. Doi: 10.1001/jama.2020.25053.
19. COVAX homepage. *Gavi.org*. Updated 2021 Feb 24 [cited 2021 Feb 25]. Available from: www.gavi.org/covax-facility
20. Kupferschmidt K. 'Vaccine nationalism' threatens global plan to distribute COVID-19 shots fairly. *Science*. 2020 Jul 28 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/vaccine-nationalism-threatens-global-plan-distribute-covid-19-shots-fairly>
21. Bollyky TJ, Bown CP. The tragedy of vaccine nationalism. *Foreign Affairs*. 2020 Jul 27 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.foreignaffairs.com/articles/united-states/2020-07-27/vaccine-nationalism-pandemic>
22. Kuehn BM. High-income countries have secured the bulk of COVID-19 vaccines. *JAMA*. 2021; 325(7):612.
23. *Economist*. There will be enough vaccines for all—if rich countries share. *Economist*. 2021 Feb 13 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.economist.com/graphic-detail/2021/02/13/there-will-be-enough-vaccines-for-all-if-rich-countries-share>
24. Safi M. Most poor nations 'will take until 2024 to achieve mass Covid-19 immunisation'. *Guardian*. 2021 Jan 27 [cited 2021 Feb 17]. Available from: www.theguardian.com/society/2021/jan/27/most-poor-nations-will-take-until-2024-to-achieve-mass-covid-19-immunisation
25. Herzog LM, Norheim OF, Emanuel EJ, McCoy MS. Covax must go beyond proportional allocation of covid vaccines to ensure fair and equitable access. *BMJ*. 2021 Jan 5; 372:m4853. Doi: 10.1136/bmj.m4853.
26. Herlitz A, Lederman Z, Miller J, Fleurbaey M, Venkatapuram S, Atuire C, et al. Just allocation of COVID-19 vaccines. *BMJ Glob Health*. 2021 Feb; 6(2):e004812. Doi: 10.1136/bmjgh-2020-004812.
27. Ghebreyesus TA. Vaccine Nationalism Harms Everyone and Protects No One. *Foreign Policy*. 2021 Feb 2 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://foreignpolicy.com/2021/02/02/vaccine-nationalism-harms-everyone-and-protects-no-one/>
28. Chatfield K, Schroeder D, Guantai A, Bhatt K, Bukusi E, Odhiambo JA, et al. Preventing ethics dumping: the challenges for Kenyan research ethics committees. *Res Ethics*. 2021 Jan 1; 17(1) 23–44.
29. Schroeder D. Benefit sharing: it's time for a definition. *J Med Ethics*. 2007; 33(4):205–9.
30. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International ethical guidelines for health-related research involving humans*. 4th ed. Geneva: CIOMS; 2016 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
31. Pratt B. Research for Health Justice: an ethical framework linking global health research to health equity. *BMJ Glob Health*. 2021 Feb 15; 6: e002921.
32. Benatar SR, Singer PA. Responsibilities in international research: a new look revisited. *J Med Ethics*. 2010 Apr; 36(4):194–7. Doi: 10.1136/jme.2009.032672.

Minimizando el doble estándar (*Double standards redux*)

Ruth Macklin

Indian Journal of Medical Ethics. DOI: <https://doi.org/10.20529/IJME.2021.021>
<https://ijme.in/articles/double-standards-redux/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: doble estándar, Covid, vacunas, investigación internacional, ética y ensayos clínicos, doble moral, países vulnerables. OMS, Helsinki, CIOMS

En este momento no hay nada más urgente que poner fin a la pandemia de Covid-19. O, más exactamente, si no se puede poner fin, al menos lograr una reducción más rápida y eficaz de la mortalidad y la morbilidad que la enfermedad está ocasionando en todos los países donde hay contagios. El próximo número temático de la revista *International Journal of Medical Education, IJME*, explora una preocupación ética de larga data en la investigación con seres humanos, centrada principalmente en una cuestión que se ha vuelto a plantear en el contexto de la investigación en vacunas para la prevención del Covid-19. Colaboradores de seis continentes abordan la cuestión: ¿En qué circunstancias -si es que las hay- es éticamente aceptable utilizar un diseño de investigación en el que el grupo control de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) recibe un placebo en lugar de

una vacuna aprobada por los organismos reguladores para su uso de emergencia? Este problema ético no es nuevo. Hace más de dos décadas surgió una controversia en el contexto de una investigación que buscaba prevenir la transmisión del VIH/SIDA de madre a hijo. En el centro de ese debate estaba la cuestión del "doble estándar" en la investigación mundial: ¿Es éticamente admisible llevar a cabo una investigación en los países de ingresos bajos y medios (PBMI) que sería inadmisibles en los países más ricos? [1] La cuestión vuelve a plantearse ahora en el contexto de la pandemia de Covid-19.

Un artículo publicado en línea en la sección Perspectivas del *New England Journal of Medicine* el 14 de enero de este año, sostiene que las nuevas investigaciones de vacunas controladas con placebo deberían llevarse a cabo en países que no tienen acceso a las vacunas Covid-19 aprobadas para su uso en emergencia en otros países [2]. El artículo dice que "mientras sea

factible y ético", los ensayos de vacunas en curso deberían utilizar "comparaciones aleatorias directas contra placebos" para recoger información de alta calidad. El objetivo es "obtener datos esenciales para mejorar la toma de decisiones en materia de reglamentación y salud pública", incluyendo información fiable sobre su seguridad a largo plazo y la duración de la protección [2].

Los autores del documento (en adelante, Grupo Ad Hoc de la OMS) son varios expertos externos convocados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y tres empleados de dicha organización. La OMS designó al grupo para asesorar los próximos pasos en la evaluación de la vacuna Covid-19, incluyendo qué datos clave adicionales se deberían obtener. Nadie puede poner en duda la necesidad de conseguir esos datos, ya que todavía se desconocen muchas de las características de las vacunas que han recibido la aprobación para uso en emergencia.

El contexto histórico

Un aspecto crucial del debate sobre los controles con placebo en la investigación sobre la prevención del VIH en la década de 1990 fue el contexto en el que surgió. En los países con mayores recursos se disponía de un medicamento muy eficaz para prevenir la transmisión madre-feto del VIH/ SIDA. Sin embargo, debido a su costo, en ese momento ese método seguía estando fuera del alcance de prácticamente todos los países de ingresos bajos y medios (PBMI). Las empresas farmacéuticas y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE UU habían comenzado a realizar estudios controlados con placebo de la transmisión del VIH de madre a hijo en Tailandia, Uganda y otros PBMI. Los críticos argumentaron que esto representaba un "doble estándar" en la realización de la investigación mundial: una norma ética para los países ricos y otra para los países pobres [1].

En los países ricos no sería ético realizar un ensayo clínico negando a las mujeres embarazadas una medida preventiva eficaz, cuando hay un producto disponible que se sabe que funciona. Los defensores del diseño controlado con placebo argumentaron que era la mejor manera de conseguir un medicamento asequible, en el menor tiempo posible para los países pobres. Dos de estos defensores fueron en su momento los responsables de las instituciones gubernamentales estadounidenses que patrocinaron los ensayos controlados con placebo: los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) y los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) [3]. Estos defensores no argumentaban que un ensayo en el que el grupo de control utilizara una medicación probada no pudiera obtener resultados científicamente válidos. Cabe señalar que en Tailandia se llevó a cabo un ensayo clínico con el mismo medicamento para prevenir la transmisión del VIH/SIDA de las mujeres embarazadas al feto sin que los del grupo control tuvieran que utilizar placebo. Ese estudio, también patrocinado por los NIH, era un ensayo de equivalencia en el que se comparaban diferentes regímenes del mismo fármaco [4].

Los argumentos del Grupo Ad Hoc de la OMS

Según el artículo del *New England Journal of Medicine*, es posible que los ensayos de vacunas contra el Covid-19 controlados con placebo sigan realizándose en países de ingresos altos, así como en países de ingresos bajos y medios. Sin

embargo, una práctica de larga data en la investigación exige detener los ensayos en curso cuando un producto exitoso esté disponible fuera de dichos ensayos, o al menos informar a los participantes del ensayo que pueden abandonar el estudio para acceder al nuevo producto disponible. En el momento de escribir este artículo, las siguientes seis vacunas se están distribuyendo en diferentes países del mundo: Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford/AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik V y Sinovac [5].

La audaz afirmación del Grupo Ad Hoc de la OMS de que tales estudios "siguen siendo éticos" no se defiende explícitamente en el artículo. En cambio, los autores proporcionan una justificación basada en un asunto técnico. Dicen que las vacunas actuales "todavía están en fase de investigación... (están incluidas en la Lista de productos para uso en emergencia... o mecanismos reguladores similares)" [2]. Esto se refiere a que las vacunas están autorizadas para su uso pero que aún no han sido aprobadas por las autoridades reguladoras de medicamentos de Estados Unidos, el Reino Unido, la Unión Europea u otros países. Sin embargo, se están utilizando millones de dosis de estas vacunas en todo el mundo, incluso en muchos países de renta media y en algunos de renta baja (Ghana es un ejemplo).

Decir que estas vacunas están "en fase de investigación" es técnicamente correcto, ya que no han sido plenamente autorizadas, pero es engañoso porque no se están recogiendo datos continuos de todos estos millones de individuos de todo el mundo que han recibido la vacuna. El artículo propone hacerlo con los participantes que aún se encuentran en los actuales ensayos de fase 3 controlados con placebo y con los que se inscriban en futuros ensayos de fase 3 con vacunas. Pero esto nos lleva de nuevo a las preguntas fundamentales: ¿Es éticamente permisible hacer futuros ensayos de vacunas Covid-19 controlados con placebo, incluso antes de que dichas vacunas estén totalmente autorizadas? Los participantes en los ensayos de fase 3 en curso controlados con placebo, deben ser informados de que si deciden abandonar el ensayo en el que están inscritos pueden ser elegibles para recibir una vacuna que haya sido aprobada para uso en emergencia.

El Grupo Ad Hoc de la OMS sostiene que "una vacuna de dosis única con una eficacia del 70% puede ser más valiosa que un régimen de dos dosis con una eficacia del 90% y mayores dificultades de aplicación. Cabe destacar que una vacuna de este tipo no se podría identificar sin practicar controles con placebo" [2]. No se proporciona ningún análisis metodológico para explicar por qué son necesarios los controles con placebo, ni los autores especifican las razones por las cuales la vacuna con una eficacia del 70% sería "más valiosa".

Parecería que la rapidez es uno de los factores que motivan la preferencia de los autores por los controles con placebo. Reconocen que "en algunos casos, los ensayos aleatorios de no inferioridad pueden proporcionar datos clínicamente relevantes, pero a un precio considerable en términos de eficiencia" [2]. El artículo no especifica cuáles son esos "algunos casos" en que los ensayos de no inferioridad pueden proporcionar dichos datos ni los casos en que tales ensayos no pueden hacerlo. La eficiencia incluye tanto la reducción de los costos como la rapidez. Aunque la eficiencia es un valor importante, no debería primar sobre la ética cuando las dos entran en conflicto. Con seis vacunas ya en

proceso de despliegue para millones de personas en todo el mundo, las dificultades actuales son en gran medida las relacionadas con la implementación y logística, así como con la escasez de los productos.

Es cierto que siguen existiendo muchas incógnitas. Uno de los ejemplos es la necesidad de obtener información sobre la duración de la eficacia de las vacunas. Hace demasiado poco tiempo que se aprobaron las vacunas para uso en emergencia, por lo que es difícil saber cuánto tiempo permanecen protegidos los individuos vacunados. Otra duda es la eficacia de las vacunas actuales contra las nuevas variantes del virus Covid-19. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU advierten que los primeros datos muestran que las vacunas pueden ser eficaces contra algunas variantes, pero podrían ser menos efectivas contra otras [6].

La pregunta clave es ¿por qué se necesitan ensayos controlados con placebo para obtener esa información? Es muy probable que no se lleven a cabo nuevos ensayos con este diseño en los países ricos que ya tienen acceso a las vacunas aprobadas provisionalmente, incluso si el despliegue de la vacuna sigue siendo lento. Y dado el gran número de países de ingresos medios que han comenzado a recibir las vacunas fabricadas en China y Rusia, es razonable preguntarse si las autoridades de esos países aprobarían nuevos ensayos de vacunas controlados con placebo. Eso deja a la mayoría de los países de África y a unos pocos de Oriente Medio y Asia Central que actualmente no tienen acceso a ninguna de las seis vacunas mencionadas.

Esto nos lleva al llamado del Grupo Ad Hoc de la OMS de establecer "compromisos firmes para no romper el ciego de los participantes en los ensayos en curso o en futuros ensayos controlados con placebo hasta que una vacuna autorizada esté totalmente implantada en la población" [2]. Esto en la práctica significa que los participantes no pueden saber si estaban en el grupo que recibió la vacuna o en el grupo del placebo, incluso después de que el estudio haya terminado formalmente: "...creemos que los patrocinadores de los ensayos no están éticamente obligados a desenmascarar la asignación de tratamiento a los participantes que deseen obtener una vacuna en investigación diferente" [2]. Esta disposición impide efectivamente que los participantes en ensayos previos de vacunas que recibieron placebo obtengan información que les permitiría protegerse (y potencialmente proteger a otras personas) accediendo a una de las otras vacunas aprobadas condicionalmente.

¿Qué implica el "compromiso firme de no abrir el ciego de los participantes" hasta que se disponga de una vacuna autorizada en la población? Esta sugerencia es casi una violación del requisito ético de que los participantes en la investigación puedan poner fin a su participación en cualquier momento. Estrictamente hablando, no viola la norma porque presumiblemente los participantes pueden abandonar el ensayo, pero sin que se les diga si estaban en el grupo placebo o en el que recibió la vacuna. Pero en ese caso, ¿qué sentido tendría no revelar esa información?

Estas preguntas nos llevan a indagar sobre el proceso de consentimiento informado y los documentos que el Grupo Ad Hoc de la OMS prevé para los ensayos que propone. A lo largo

de los años se han documentado en numerosos estudios empíricos los muchos problemas que enfrentan los participantes en investigación para entender los formularios de consentimiento informado, y son demasiados para citarlos aquí. La comprensión del consentimiento en el contexto que nos ocupa es todavía más complicada. El ensayo ha terminado, según los autores, pero los participantes siguen estando en periodo de "seguimiento". ¿Cómo se explica esto en el proceso de consentimiento informado? Si los participantes están siendo sometidos a procedimientos de seguimiento, es probable que crean que todavía están inscritos en el ensayo. Resumiendo: negar a los participantes de un ensayo clínico aleatorio de la vacuna Covid-19 la información de que han recibido un placebo, cuando otros en su país o comunidad están recibiendo vacunas autorizadas para uso en emergencia (aunque todavía no hayan sido aprobadas definitivamente) es poco menos que una explotación. En otras palabras, la situación se aprovecha injustamente de los antiguos participantes del ensayo y los deja deliberadamente en peores condiciones que otros en su comunidad o país.

El artículo señala que "los participantes en los ensayos de dichas vacunas deben tener acceso al estándar de atención de su localidad y, si el ensayo tiene éxito, sus comunidades deben beneficiarse de los resultados". Este presunto "estándar de atención" se denomina mejor "estándar de prevención", expresión utilizada en un documento internacional de orientación ética para la investigación sobre la prevención del VIH [7]. En esta situación, el "estándar de prevención" sólo podría referirse a una vacuna contra el Covid-19 ya en uso en el país o en la comunidad, independientemente de que haya sido definitivamente autorizada o no. Esto deja claro que los autores defienden el uso de controles placebo en una gama más amplia de países que los más pobres que actualmente no tienen acceso a ninguna vacuna contra el Covid-19. Pero también debemos suponer que las personas que están dispuestas a inscribirse en un ensayo en el que pueden ser asignadas al azar a un placebo no son todavía elegibles para la vacuna disponible en su país, y que se les ha informado ampliamente sobre el diseño de la investigación y lo que eso implica en cuanto a su participación en el ensayo.

El Grupo Ad Hoc de la OMS dice: "Los países con acceso limitado o nulo a una vacuna eficaz conocida podrían, por tanto, permitir éticamente los ensayos de vacunas controlados con placebo de potencial relevancia para ellos, incluso cuando se estuvieran comercializando vacunas eficaces en otros lugares" [2]. ¿Cómo se justifica esta conclusión? Es de suponer que se refiere a la exigencia de que la comunidad se beneficie de un ensayo exitoso accediendo a la vacuna eficaz que resulte del ensayo. Pero ¿qué pasa si la investigación no resulta en una vacuna eficaz? Ni el grupo experimental ni el grupo control acaban recibiendo una vacuna preventiva en esos países. La afirmación de que todos los participantes reciben la "atención estándar" en esos países es un sofisma. Esa expresión no se puede utilizar para referirse a la "ausencia de cuidados" (en este caso, "ausencia de medidas preventivas"). Cuando las personas no se benefician de ningún método terapéutico o preventivo, no puede haber una "estándar" de atención o prevención. El fundamento de la conclusión es simplemente que nadie en el ensayo de la vacuna se encuentre peor que antes de participar en el ensayo. Esta es una clara reafirmación de la visión éticamente

cuestionable de que en investigación se justifica "el doble estándar".

Guías éticas internacionales para la investigación

Existen fuentes autorizadas que aportan orientación en controversias como esta. Hay dos documentos internacionales de uso generalizado en todo el mundo. El primero de ellos es la Declaración de Helsinki (DdH), emitida por la Asociación Médica Mundial, que apareció por primera vez en 1964 y ha sido objeto de numerosas revisiones desde entonces [8]. La DdH no tiene rango de ley internacional. Sin embargo, varios países citan el documento como su guía oficial para la revisión ética de la investigación propuesta, además de las normas nacionales que puedan ser aplicables. Por ejemplo, India tiene directrices nacionales que restringen el uso de placebos cuando se dispone de una opción eficaz en el país [9].

A continuación, los párrafos pertinentes de la actual versión de la DdH sobre la admisibilidad de los controles con placebo.

Declaración de Helsinki (2013)

Uso del placebo

33. *Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:*

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada. [8].

Como se señaló anteriormente, el artículo del Grupo Ad Hoc no expone "razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes" que exige el párrafo anterior de la DdH. Tampoco es cierto que los participantes en los estudios de vacunas controlados con placebo que se han propuesto, "no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible" si están en el grupo de placebo y adquieren un caso grave de Covid-19. Tales casos pueden incluso resultar mortales.

La segunda fuente autorizada en materia de ética de la investigación internacional es un conjunto de pautas elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), organización no gubernamental con sede en Ginebra, Suiza [10]. La pauta pertinente es la siguiente:

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)

Pautas Internacionales (2016)

Pauta 5. Elección del mecanismo de control en ensayos clínicos

Por regla general, el comité de ética de la investigación debe asegurar que los participantes en el grupo de control en el ensayo de una intervención diagnóstica, terapéutica o preventiva reciban una intervención efectiva establecida.

Puede usarse un placebo como comparador cuando no exista ninguna intervención efectiva establecida para la condición en estudio, o cuando el placebo se agregue a una intervención efectiva establecida.

Cuando exista una intervención efectiva establecida, puede usarse un placebo como comparador sin proporcionar a los participantes dicha intervención solo si:

- *existen razones científicas de peso para usar el placebo; y*
- *el demorar u omitir la intervención efectiva establecida no expondrá al participante más que a un aumento menor por encima del riesgo mínimo, y los riesgos se han minimizado, inclusive mediante el uso de procedimientos de mitigación efectivos. (10)*

El segundo punto de la pauta 5 del CIOMS especifica el nivel de riesgo que sería aceptable si se omitiera la intervención conocida. Sea cual sea la forma en que se determine "un aumento menor por encima del riesgo mínimo", está claro que la intención es evitar riesgos graves como los del Covid-19.

Estos dos documentos internacionales de orientación ética rechazan claramente la aceptabilidad de los ensayos controlados con placebo en circunstancias como las de la actual pandemia. Es importante señalar en este contexto que la publicación del CIOMS cita a la OMS como colaboradora en la redacción de sus pautas. La portada y la página del título mencionan: "Preparado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS)". La página de agradecimientos del documento dice: "Como resultado de esta colaboración, el proceso de elaboración de las pautas es congruente con las normas y políticas de la OMS" [10: p. iii]. El agradecimiento señala además que las directrices fueron "revisadas a nivel de toda la OMS, y en especial por parte del Comité de revisión ética..." [10: p. iii]. Además, el sitio web de la OMS contiene esta declaración sobre la gobernanza de su Comité de Revisión Ética (ERC, por sus siglas en inglés) "El ERC se guía en su trabajo por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (1964) actualizada por última vez en 2013, así como por las Directrices Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOMS 2016)". [11]

De estos agradecimientos se desprende que la OMS tiene la obligación de atenerse al espíritu y la letra de las pautas de la DdH y del CIOMS. El artículo publicado en el NEJM, firmado por un Grupo Ad Hoc de la OMS, viola el compromiso ético de la propia Organización Mundial de la Salud de ceñirse a estas dos directrices internacionales en la investigación con seres humanos.

Referencias

1. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. *N Engl J Med.* 1997 Sep 18; 337(12):853-6.
2. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Placebo-Controlled Trials of Covid-19

- Vaccines —Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2): e2(1)-e2(3). Epub 2020 Dec 2.
3. Varmus H, Satcher D. Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries. *N Engl J Med*. 1997 Oct 2; 337(14):1003-5.
 4. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus Type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5; 343(14):982-91. Doi: 10.1056/NEJM200010053431401.
 5. Lawler D. Latin America turns to China and Russia for COVID-19 vaccines. *Axiom*. 2021 Mar 2[cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.axios.com/russia-chinese-vaccines-latin-america-us-mexico-86a9daf5-4d39-421b-958a-40a457513e1c.html>
 6. Centers for Disease Control and Prevention. When You've Been Fully Vaccinated: How to Protect Yourself and Others. Atlanta, GA: CDC; 2021 Mar 9 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html>
 7. UN AIDS and WHO. Ethical Considerations in HIV Prevention Trials. 2021[cited 2021 Mar 2]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/ethical-considerations-hiv-prevention-trials_en.pdf.
 8. World Medical Association, WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013 Oct [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
 9. Indian Council of Medical Research. National Ethical Guidelines for Biomedical and Health Research Involving Human Participants. New Delhi: ICMR; 2017[cited 2021 Mar 2]. Available from: https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/guidelines/ICMR_Ethical_Guidelines_2017.pdf
 10. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS and WHO; 2016[cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
 11. World Health Organization. Research Ethics Review Committee (REC). About us. Geneva: WHO; date unknown [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.who.int/groups/research-ethics-review-committee/about>

¿Más ensayos clínicos con placebo?

Gustavo Ortiz Millán

Nexos, 1 de mayo de 2021

<https://www.nexos.com.mx/?p=55387>

Tras el lanzamiento de varias vacunas contra el covid-19, algunos científicos están llamando a que prosigan los ensayos clínicos con grupos de control con placebo e incluso que se inicien investigaciones con este tipo de ensayos para nuevas vacunas. Dicen que no serán suficientes las que hay disponibles y que sólo a través de ensayos clínicos aleatorios, doble ciegos y controlados con placebos dispondremos de más vacunas eficaces y seguras. Se suelen usar placebos para descartar los efectos psicológicos de la vacunación que no dependen de la vacuna misma. Si no hay un grupo de control con placebo con el que comparar, no hay forma de saber si la vacuna en sí tuvo algún efecto o de conseguir información que sería difícil de obtenerse de otra manera. Con resultados poco confiables, si por casualidad ocurren sucesos no relacionados después de la vacunación, éstos pueden atribuirse erróneamente a la vacuna y se podría generar dudas entre las personas que ya de por sí desconfían de vacunarse.

No obstante, mientras que hay consenso acerca del uso de los ensayos con placebo en los casos en que todavía no esté disponible alguna vacuna, es controvertido su uso cuando ya existen no una, sino varias vacunas. Aunque han sido aprobadas para uso de emergencia, han mostrado altísimos niveles de eficacia —muchas de más del 90 %, mientras que se esperaban niveles de entre 50 y 70 %- ¿Por qué deberían de probarse nuevas vacunas contra placebos en lugar de contrastarlas con algunas de las que ya se encuentran aprobadas?

Los ensayos clínicos con placebo de nuevas vacunas en condiciones para las que ya existen alternativas eficaces disponibles contravienen el principio bioético de beneficencia. Estos ensayos van en contra de los mejores intereses de los participantes, colocándolos en una posición de desventaja mientras participan en el ensayo en comparación con las personas que no participan. En muchos países (especialmente en

los de ingresos altos) estas vacunas de gran eficacia están comenzando a estar disponibles para un número considerable de gente. Inscribir a las personas en un ensayo clínico y darles placebos es dañarlas, en el sentido de que su situación será peor de lo que sería si no hubieran participado. De no haber participado, probablemente habrían buscado y recibido alguna de las vacunas disponibles. Los investigadores tienen el deber de no dañar a los participantes en los ensayos clínicos, por lo que si les dan placebos, esto sería éticamente objetable. El daño al que están expuestos los participantes no es menor. La tasa de mortalidad de covid-19 es considerable, incluso en adultos jóvenes es más alta de lo que se pensaba originalmente.

No sólo será éticamente objetable, sino que será muy difícil para cualquier compañía farmacéutica conseguir participantes en países de altos ingresos, donde la gente se está vacunando rápidamente y muchos de los que estaban en ensayos de fase 3 los están abandonando, al temer que recibieron un placebo en vez de la vacuna. Sería más fácil realizar ensayos de control activo comparando las nuevas vacunas en investigación con las que ya se encuentran aprobadas.

Quien insista en realizar ensayos clínicos con placebo para el desarrollo de vacunas debería de saber que estos ensayos terminarán haciéndose en países de ingresos bajos y medios, donde las vacunas probablemente no estén disponibles por varios años. Pero si ése es el caso, entonces estaremos posibilitando que las grandes compañías farmacéuticas tomen ventaja de poblaciones en situación de vulnerabilidad en esos países, en muchos de los cuales el riesgo de contraer Covid-19 y de morir es mucho más alto. No es correcto que el avance de la ciencia se haga sobre la base de tratar inequitativamente a la gente.

Ésta es una versión breve del artículo que se publicó en el *Indian Journal of Medical Ethics*, Puede leer el artículo original en

inglés en: Gustavo Ortiz-Millán. Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines – Are they still ethical? Published online first on March 4, 2021. DOI:<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.015>

Gustavo Ortiz Millán. Investigador del Instituto de Investigaciones Filosóficas de la UNAM y miembro del Colegio de Bioética A. C.

Publicadas nuevas directrices en relación a las cuestiones éticas en los ensayos para la prevención del VIH

Onusida, 27 de enero de 2021

https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2021/january/20210127_new-guidance-on-ethical-hiv-prevention-trials-published

ONUSIDA y la Organización Mundial de la Salud han publicado una guía actualizada que recoge las consideraciones éticas que se han de tener en cuenta en los ensayos para la prevención del VIH. Esta nueva guía es el resultado de un proceso de un año de duración, cuenta con las aportaciones de más de 80 de expertos y miembros de la sociedad y se publica 21 años después de la aparición de la primera edición.

«ONUSIDA está plenamente implicada en su trabajo con las personas y las poblaciones afectadas por el VIH, y su objetivo es siempre promover y proteger sus derechos», señala Peter Godfrey-Faussett, asesor científico de ONUSIDA. «Esta guía establece de qué manera se han de llevar a cabo ensayos acerca de la prevención del VIH que sean éticos al tiempo que se salvaguarden los derechos de los participantes durante la investigación científica y se promueva el desarrollo de nuevas herramientas para la prevención del VIH».

Solo en el año 2019 hubo más de 1,7 millones de nuevas infecciones por el VIH. Ello hace que exista la necesidad urgente de desarrollar nuevas formas de prevenir el VIH y ponerlas a disposición de la población, para que todas las personas puedan protegerse del virus. Si bien a lo largo de los últimos años se han ido desarrollando nuevos métodos para la prevención del VIH, como la profilaxis previa a la exposición de administración oral, en el anillo vaginal de dapivirina o en inyecciones de acción prolongada de cabotegravir, lo cierto es que sigue habiendo una gran demanda de herramientas eficaces y fáciles de usar para la prevención del VIH.

Sin embargo, esa necesidad de desarrollar nuevos métodos de prevención debe estar en equilibrio con la necesidad de proteger a las personas que participan en los estudios científicos para probar la seguridad y la eficacia de las herramientas de prevención.

La investigación con personas se rige por un marco bien establecido de normas éticas. Este nuevo informe detalla en 14 puntos las normas éticas para la investigación en materia de prevención del VIH. Asimismo, defiende y explica los principios universales de la ética para las investigaciones en las que participan personas, y lo hace de forma relevante para velar tanto por los participantes como por los avances de la investigación para la prevención del VIH.

«La Organización Mundial de la Salud debe garantizar que los legisladores y los implementadores sanitarios mantengan la ética en el centro de la toma de decisiones. Esta colaboración con ONUSIDA para reunir a un gran número de partes interesadas para la revisión no constituye sino un modelo para el desarrollo futuro de las directrices éticas», resalta Soumya Swaminathan, directora científica en la Organización Mundial de la Salud.

Las consideraciones éticas que rodean la investigación en materia de prevención del VIH son extremadamente complejas. Por ejemplo, la investigación se debería realizar con aquellas personas en la que los nuevos métodos tendrían un mayor impacto, como los grupos de población clave, las chicas adolescentes y las mujeres jóvenes residentes en entornos con una alta incidencia del VIH. Sin embargo, los miembros de estas poblaciones a menudo viven en situaciones que los hacen vulnerables a la discriminación, el encarcelamiento o el daño, lo cual puede limitar su participación en la investigación y hacer que la investigación ética suponga un reto aún mayor. Con esta guía actualizada se busca explicar de qué manera se pueden incorporar éticamente las necesidades de las personas que más podrían beneficiarse de los avances en el ámbito de la prevención del VIH.

Con este fin, se incluyen en ella una serie de revisiones clave realizadas a la edición anterior. Además, se destaca la importancia de que los miembros de la comunidad se impliquen en todas las fases de los proyectos de investigación. Se insiste en que ha de haber una alianza igualitaria entre los equipos de investigación, los patrocinadores de los ensayos, los grupos de población clave, los participantes potenciales y las comunidades que viven en entornos en los que tienen lugar los ensayos.

Al mismo tiempo, se pone de manifiesto la cuestión de la justicia, con una selección inclusiva de poblaciones de estudio sin exclusión arbitraria debido a características como la edad, un embarazo, la identidad de género o el consumo de drogas. La guía también subraya contextos de vulnerabilidad. En ella se insiste en que no se ha de etiquetar a las personas y a los grupos como vulnerables, sino que el énfasis se debería poner en aquellos contextos sociales y políticos en los que la gente vive y que la hacen vulnerable.

La versión actualizada de la guía también hace hincapié en que los investigadores y los patrocinadores de los ensayos deberían, como mínimo, garantizar el acceso al paquete de métodos de prevención del VIH recomendado por la Organización Mundial de la Salud para cada uno de los participantes en el ensayo. Igualmente, se remarca la necesidad de un seguimiento, así como la del acceso posensayo por parte de todos los participantes a los productos que han demostrado ser eficaces.

«Esta guía revisada apoyará a todas las partes interesadas a la hora de diseñar y dirigir ensayos para la prevención del VIH éticos y científicos que permitan avanzar en la respuesta al sida hacia el objetivo de cero nuevas infecciones por el VIH», añade el Sr. Godfrey-Faussett. Esta disponible en inglés en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/ethical-considerations-hiv-prevention-trials_en.pdf

Pruebas y ensayos clínicos con la vacuna SARS-CoV-2 en población pediátrica: desafíos biológicos, éticos, de investigación e implementación

(SARS-CoV-2 vaccine testing and trials in the pediatric population: biologic, ethical, research, and implementation challenges)

Cooper DM, Afghani B, Byington CL et al.

Pediatr Res (2021). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01402-z>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: ensayos clínicos en pediatría, Covid, desarrollo de vacunas pediátricas, SARS-CoV-2, problemas de desarrollo, madurez inmunológica, respuesta a vacunas, equidad, pandemia, minorías,

Resumen

Mientras se vacuna contra el SARS-CoV-2 a la población adulta a una escala sin precedentes, es esencial centrarse en la posibilidad de desarrollar vacunas contra el SARS-CoV-2 para la población pediátrica. Hasta la fecha, no se ha inscrito a ningún niño menor de 12 años en los ensayos clínicos. Los retos más importantes y las lagunas de conocimiento que deben abordarse incluyen:

- (1) la justificación del uso de estas vacunas en niños,
- (2) los posibles efectos de la maduración inmunológica durante la infancia,
- (3) las preocupaciones éticas,
- (4) las necesidades únicas de los niños con trastornos del desarrollo y afecciones crónicas,
- (5) las inequidades en salud y
- (6) las dudas frente a las vacunas.

Cuadro 1. Vacunación pediátrica para la prevención de COVID-19: ejemplos de lagunas de conocimiento

Área de investigación	Preguntas sin respuesta y acercamiento propuesto
Justificación para la vacuna pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia de las intervenciones no farmacológicas actuales: ¿En qué medida los procedimientos de mitigación actuales (uso de mascarillas, distanciamiento físico, higiene de manos) limitan la transmisión viral y qué tan bien los aplican los niños y adolescentes? • ¿Hay que inmunizar a los niños pequeños para lograr la inmunidad colectiva contra el SARS-CoV-2?
Factores ambientales y de maduración que influyen en la capacidad de respuesta a la vacuna	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cómo un sistema inmunológico en proceso de maduración puede influir en la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2? • ¿Cuáles son las posibles secuelas a largo plazo de la enfermedad COVID-19 y las de recibir la vacuna en una etapa temprana de la vida? • ¿Cuál es el efecto de factores nutricionales, psicosociales y de aptitud física en la respuesta a la vacuna? • ¿Cuál es el efecto de problemas preexistentes en las respuestas a las vacunas (por ejemplo, asma, obesidad, diabetes)? • ¿Hay lecciones que aprender del síndrome inflamatorio multisistémico infantil relacionado con el SARS-CoV-2 (MIS-C) especialmente en relación con los posibles eventos adversos a una vacuna COVID-19?
Cuestiones éticas asociadas a los ensayos de la vacuna COVID-19 pediátrica y su implementación	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué se necesitaría para concluir que los ensayos con la vacuna COVID-19 y/o la vacunación generalizada de la población pediátrica están éticamente justificados? • ¿Qué criterios / datos se deben cumplir para poder exigir la vacunación de los niños contra el SARS-CoV-2?
Vacunación de los niños con necesidades especiales y / o discapacidades	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta antes de vacunar a niños con afecciones crónicas, como inmunodeficiencias, neoplasias malignas pediátricas, anemia falciforme y trastornos del desarrollo neurológico?
Disparidades en salud	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué mecanismos se deben emplear para asegurar el alcance y la aceptación óptima del COVID-19 entre los niños y adolescentes de grupos minoritarios y de bajos ingresos? • ¿Qué factores actúan como verdaderas barreras a la vacunación en varios grupos étnicos y qué estrategias se pueden desarrollar para superarlos?
Dudas sobre las vacunas contra COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Se puede aplicar la evidencia sobre la incertidumbre en utilizar las vacunas contra la influenza y el VPH al COVID 19? • Si es así, ¿cómo se puede abordar esta incertidumbre?

Como el COVID-19 es mínimamente sintomático en la gran mayoría de los niños, al evaluar los ensayos clínicos pediátricos el umbral de riesgo aceptable tiene que ser más alto. Se sabe que durante la niñez y la adolescencia hay profundas diferencias en inmunidad innata y adaptativa que afectan la capacidad de respuesta a las vacunas contra varias enfermedades infantiles. El COVID-19 y la perturbación social que lo acompaña, como el cierre de escuelas, han sido desproporcionadamente dañinos para los niños que pertenecen a grupos minoritarios y de bajos ingresos. En este comentario abordamos brevemente cada uno de estos temas clave, especificamos las brechas en investigación y sugerimos un acercamiento más amplio al aprendizaje del sistema de salud para acelerar las pruebas y el desarrollo de ensayos clínicos, y así poder diseñar una estrategia ética y efectiva que nos permita administrar una vacuna pediátrica contra el SARS-CoV-2 lo más rápidamente y con la mayor seguridad posible.

Impacto

EE UU está lanzando una campaña de vacunación contra el SARS-CoV-2 sin precedentes, mientras hay importantes lagunas de conocimiento sobre las vacunas en población pediátrica que no se han abordado.

Respuestas de los responsables a las víctimas de las investigaciones en Tuskegee y Guatemala y a los otros grupos afectados por esos abusos

Salud y Fármacos, 6 de mayo de 2021
Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: experimentación clínica, sífilis, gonorrea, consentimiento informado, abuso de confianza, malpráctica médica, explotación, racismo, afroamericanos, hispanos, infección intencional, compensación para las víctimas, desconfianza en sector salud, PHS

El artículo que resumimos a continuación se refiere a la forma como se ha compensado a las víctimas directas de los experimentos que se hicieron en Tuskegee (1932-1972) y en Guatemala (1946-1948) y a los otros grupos que han sufrido las consecuencias de esos abusos [1]. Por víctimas directas se entiende a los participantes, sus familias, parejas sexuales, hijos y nietos que se infectaron o sufrieron las enfermedades y la muerte de seres queridos. Sin embargo, estos estudios también afectaron a otros miembros de esas comunidades, ya sea por el conocimiento que surgió de esos estudios o por cómo esos estudios afectaron sus vidas, lo que los convierte en elegibles a recibir recompensas.

Estas dos investigaciones, ambas financiadas por el Departamento de Salud Pública de EE UU (PHS), han generado muchos litigios, algunos de ellos aún en proceso. En Tuskegee participaron 623 Afroamericanos (una tercera parte no tenían sífilis y actuaron como controles, el resto eran pacientes con sífilis en estadios avanzados, no contagiosos). El estudio era para documentar la evolución natural de la enfermedad y los investigadores nunca tuvieron intención de tratar a los participantes, aunque ellos creían que si estaban recibiendo tratamiento (les daban aspirinas, vitaminas, tónicos y les hacían punciones lumbares). Este estudio nunca se ocultó (se publicaron 15 artículos), pero se desoyó a los críticos y sólo se interrumpió cuando un periodista expuso en los periódicos lo que estaba sucediendo.

Los cambios en la maduración del sistema inmunológico durante la infancia han afectado la eficacia de las vacunas pediátricas contra otras enfermedades y afecciones, y podrían afectar la respuesta de los niños a la vacuna contra el SARS-CoV-2.

Dado que la enfermedad COVID-19 es mucho más leve en la mayoría de los niños que en los adultos, se debe sopesar cuidadosamente el riesgo-beneficio de usar una vacuna pediátrica contra el SARS-CoV-2.

Se deben abordar las necesidades de los niños con problemas de desarrollo y con enfermedades crónicas.

Los niños que pertenecen a grupos minoritarios y de bajos ingresos se han visto afectados de manera desproporcionada y adversa por la pandemia de COVID-19; al implementar los ensayos clínicos y la asignación de la vacuna pediátrica contra SARS-CoV-2 hay que tener en cuenta la equidad en salud.

La investigación y las estrategias para abordar la incertidumbre de las comunidades frente a las vacunas deben tener en cuenta el contexto de las vacunas pediátricas contra el SARS-CoV-2.

En el estudio guatemalteco, además de PHS también intervino el gobierno de Guatemala y la Organización Panamericana de la Salud. En este caso se infectó a entre 1500 y 2000 guatemaltecos (prisioneros, personas con problemas de salud mental, trabajadores sexuales) con sífilis, gonorrea y cancroide, y se hacían análisis serológicos a los hijos. En este caso se estudiaba el uso de varios medicamentos (incluyendo penicilina) como profilácticos, no como tratamiento, pero no se obtuvo consentimiento informado y ni siquiera los directores de los hospitales o de las prisiones conocían el objetivo del estudio. En este estudio se pagó a trabajadores sexuales para que infectaran a presos y enfermos mentales, y se hicieron heridas en los órganos sexuales y otras partes del cuerpo de los participantes para infectarlos con las enfermedades en estudio. Este experimento se mantuvo oculto, solo se publicó un artículo con el resultado de las pruebas serológicas.

La Comisión Federal de Bioética de la administración Obama recomendó que el gobierno estudiara la necesidad de establecer un sistema nacional de compensación para estas víctimas y comunidades, incluyendo las razones para no haberlo hecho con anterioridad. En el caso del juicio relacionado con el caso Tuskegee, el gobierno llegó a un acuerdo extrajudicial para compensar a los participantes y a sus familias, y estableció un programa de salud para los sobrevivientes y los hijos de los hombres diagnosticados con sífilis. A mediados de los 1970s, se trató a todos los participantes y familiares que desarrollaron sífilis, pero no ha sido fácil localizar a las 6.000 personas que deberían recibir compensación, en parte porque hay incerteza sobre el tipo de daños que los descendientes han podido sufrir, y eso dificulta identificar a las víctimas.

El caso de Guatemala presenta las mismas complicaciones. En uno de los juicios se dijo que la mayoría de los sujetos no recibieron tratamiento y contagiaron a sus familiares, pero las historias clínicas no revelan con exactitud la identidad de los pacientes que se contagiaron. Al final, el gobierno de Obama decidió entregar más de un millón de dólares al gobierno guatemalteco para invertir en enfermedades de transmisión sexual y en Sida.

Reverby afirma que los daños ocasionados por estos estudios perduran en las comunidades donde se produjeron de diversas formas, por ejemplo, profundizan el sentimiento de haber sido discriminados por pertenecer a otra raza y generan desconfianza

en los proveedores de servicios de salud. Reverby afirma que esas comunidades deberían recibir una compensación y cuestiona cómo debería hacerse. Se llega a la conclusión de que hay que ampliar el espectro de los que pueden salir perjudicados por experimentos que violan los derechos humanos y los principios éticos básicos; y hay que esclarecer las consecuencias que esto puede acarrear para los investigadores, las instituciones a las que pertenecen y los patrocinadores.

Referencia

1. Reverby, SM. Compensation and reparations for victims and bystanders of the U.S. Public Health Service research studies in Tuskegee and Guatemala: Who do we owe what? *Bioethics*. 2020; 34: 893– 898. <https://doi.org/10.1111/bioe.12784>

Comités de Ética en Investigación

Estudios de desafío humano: necesidad y compensación para los sujetos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (2)

Tags: Covid, pandemia, acelerar el desarrollo de vacunas, historia natural de la enfermedad, PBMI, aceptabilidad, doble estándar, doble moral, riesgo tolerable, minimizar riesgos, proteger comunidades, pago a sujetos, pago a participantes en investigación, compensar a participantes en investigación

Los estudios de desafío humano consisten en infectar deliberadamente a los participantes en los ensayos, y se utilizan para: (1) probar nuevas vacunas o tratamientos; (2) generar conocimiento sobre la historia natural de las infecciones (incluyendo las infecciones asintomáticas); y/o desarrollar modelos de infección que permitan realizar los estudios antes mencionados.

Hasta ahora, el Reino Unido es el único país que ha autorizado (febrero de 2021) un ensayo de desafío humano en el que 90 voluntarios sanos de entre 18 y 30 años se expondrán deliberadamente al COVID 19, en un entorno seguro y controlado. El objetivo del estudio es mejorar la comprensión de cómo el virus afecta a estas personas, específicamente se quiere establecer la cantidad mínima de virus que es capaz de causar la infección. Los voluntarios recibirán una compensación de alrededor de 88 libras (122 dólares) por cada día que dure el estudio, que tendrá un año de seguimiento.

Los científicos han usado durante décadas los ensayos de desafío humano para obtener información sobre enfermedades como la malaria, la influenza, la fiebre tifoidea y el cólera, a fin de desarrollar mejores vacunas y tratamientos. Sin embargo, a diferencia del caso del COVID 19, en el momento que se hicieron estos estudios, había tratamientos eficaces contra esas enfermedades, por lo que los riesgos para los participantes eran mucho menores.

En el caso del COVID 19, no hay acuerdo en si estos ensayos son éticos (además de la falta de tratamiento, al tratarse de una patología nueva, ni los investigadores ni mucho menos los participantes conocen los riesgos que contraen al inscribirse en el ensayo, por lo que no pueden consentir de forma informada). Tampoco se sabe cómo se debe proteger y compensar a los sujetos que acepten participar en estos estudios.

Algunos eticistas justifican estos estudios diciendo que probablemente habría más muertes entre los participantes en los grupos control de los ensayos clínicos con vacunas y entre los no vacunados que entre los participantes en estos estudios de exposición a COVID 19. También hubo quien comparó la pandemia con una situación de guerra en la que muere gente para que otros vivan mejor [1].

Jamrozik y Selgelid analizaron la aceptabilidad de hacer estos estudios en países de bajos y medianos ingresos (PBMI) [2], y para ello hicieron una revisión de la literatura y una encuesta a 45 científicos y eticistas con experiencia en este tipo de estudios. En general, encontraron que muchos estaban de acuerdo en hacer estos estudios cuando no hay otras metodologías para responder la pregunta de investigación o las alternativas son demasiado lentas (y durante ese tiempo muchas personas estarían expuestas a mayores riesgos), y siempre que los estudios estén adecuadamente diseñados para que puedan aportar valor científico y social, y se realicen en las mejores condiciones de seguridad.

Argumentos a favor de hacer este tipo de estudios en PBMI incluyen el que puedan aportar resultados más aplicables a esas poblaciones. Algunos afirman que, si se trata de una enfermedad endémica o más prevalente en PBMI, es más probable que los participantes se expongan a menos riesgos que los residentes en países de altos ingresos y que se beneficien más. Sin embargo, se reconoce que estos estudios acarrear mayores riesgos que otros experimentos clínicos y por lo tanto hay que extremar las precauciones, entre las cuales figura el establecer el máximo nivel de riesgo tolerable para los participantes, analizar los otros inconvenientes que acarrea la investigación y los posibles riesgos para terceros [2].

Binik [3] analiza el tema del riesgo tolerable y las diferentes propuestas que se han hecho para determinarlo, pero afirma que, en el caso de COVID 19 no es suficiente, y dice que se deben discutir los siguientes elementos:

1. Identificar los riesgos y los inconvenientes para los participantes en el ensayo. Con frecuencia los comités de ética en investigación (CEIs) no prestan suficiente atención a la carga que participar en el ensayo representa para los participantes (el tiempo, el monitoreo, las pruebas analíticas, el aislamiento, la necesidad de cambiar los horarios de trabajo etc.).
2. Minimizar los riesgos para los participantes. Se debe considerar si se están exigiendo procedimientos innecesarios, si se puede reemplazar alguno de ellos con intervenciones diagnósticas o terapéuticas, y si se ha modificado la cepa del patógeno para minimizar los riesgos (en el caso del estudio que se está haciendo en el Reino Unido se escogió la cepa del virus que había estado circulando más ampliamente en el país, y se evitó utilizar las variantes más recientes). También hay que analizar las características de los pacientes que se pretende reclutar, para analizar los riesgos. A Salud y Fármacos le preocupan los posibles efectos de COVID 19 a largo plazo, por lo que consideramos que es importante que se minimicen los riesgos para participantes y terceras personas que puedan verse afectadas, que se haga un seguimiento a largo plazo, y que haya un sistema adecuado de compensación por posibles daños.
3. Proteger adecuadamente a las poblaciones vulnerables. Los CEIs deben cuestionar si el estudio pretende inscribir a sujetos vulnerables (en la definición de vulnerable se incluyen grupos que no siempre se consideran como tales, por ejemplo, subempleados, desempleados, enfermos). En caso afirmativo, el riesgo aceptable se debería minimizar lo más posible. Salud y Fármacos entiende que los residentes en PMBI son población vulnerable, y por lo tanto no sería ético incluirlos en estudios de desafío humano si no van a tener acceso a los productos profilácticos o terapéuticos que emanen de esos experimentos.
4. Evaluar los riesgos y los inconvenientes en el contexto del valor social del experimento. Hay que analizar el valor social del experimento, considerar si los riesgos e inconvenientes se compensan con el valor de lo que se espera aprender, evaluar si el estudio acarrea riesgos que son injustificadamente altos y no se corresponden con los beneficios que se pueden esperar, y valorar si los posibles daños guardan relación con el posible valor social. Hay que tener en cuenta que los riesgos no terapéuticos no se compensan con los beneficios médicos.
5. Evaluar los riesgos para la comunidad. La investigación ¿pone en riesgo a terceros? ¿a quién pone en riesgo? ¿se ha tratado de minimizar esos riesgos? la comunidad o estas otras personas que pueden verse afectadas, ¿están a favor de que se haga esta investigación? Salud y Fármacos considera que para minimizar los riesgos para terceros y para la comunidad, los investigadores tendrán que hacer hincapié en los comportamientos que los participantes tendrán que adoptar para minimizar los riesgos para sí mismos y para otros, y los comités de ética en investigación deberían verificar que los participantes han entendido sus obligaciones. Los participantes que no

quieran o no puedan adoptar comportamientos que protejan a otros, no deberían ser inscritos en el estudio.

Un tema que ha quedado pendiente es si se debe pagar a los participantes en estos estudios. Por una parte, preocupa que los incentivos económicos atraigan a participantes económicamente vulnerables [2], sin embargo algunos [4] se manifiestan a favor de una compensación económica modesta, para evitar que los participantes se inscriban por el incentivo económico; y otros están claramente a favor de que se compense a los sujetos de experimentación [5, 6] y proponen modelos para calcular los montos. Vale la pena notar que los autores que se manifiestan más decididamente a favor de esos pagos se basan primordialmente en sus propias experiencias y en las opiniones de expertos que residen en países de altos ingresos.

Grimwade et al [5] proponen que la participación en ensayos de desafío humano sea un trabajo remunerado, cuya compensación sea conmensurada con el nivel de riesgo e incluya todas las protecciones que otorgan las leyes de trabajo. Consideran que si el pago es insuficiente se convierte en explotación, y para evitarla es preferible seguir con el modelo basado en el altruismo, en cuyo caso los participantes no reciben ningún tipo de compensación. Estos autores proponen que la compensación se base en: (1) un salario por el tiempo invertido ajustado por el nivel de incomodidad que acarree el ensayo; (2) un seguro contra los posibles eventos adversos que surjan tras la exposición; y (3) una compensación ex ante por los riesgos por los que no podrán ser compensados a posteriori (como la muerte) [7,8]. El modelo de compensación que ofrecen Lynch et al [6] es distinto y se basa en tres componentes: reembolso de gastos, compensación e incentivos; y considera que la justicia, y el reclutamiento y la retención adecuada de pacientes compensa los posibles riesgos de la inducción inadecuada a participar.

Tanto Grimwade et al como Lynch et al [5,6] afirman que el pago a los participantes debe extenderse más allá de los ensayos de desafío humano, y se debe compensar a todos los participantes en experimentación clínica. Ndebel y Hyder [9] critican la aplicabilidad de estos modelos, especialmente de Lynch et al [6] a los PMBI. Los elementos principales de su crítica son los siguientes:

1. Cuestionan si los resultados de Lynch et al [6] son aplicables a los PMBI, ya que en el artículo solo han incluido los pagos a participantes en 18 estudios realizados en países de altos ingresos, y los montos podrían no haber sido suficientemente altos para afectar el interés de los participantes en inscribirse en el experimento.
2. Muchos países de PMBI han regulado los pagos a los voluntarios.
3. En los PMBI sigue habiendo preocupación por la falta de consentimiento informado y por la inducción indebida a participar (especialmente cuando recluta el médico tratante, o los participantes no cuentan con seguro médico privado y el sector público no ofrece el tratamiento que necesita el paciente).
4. Los pagos por participar podrían fácilmente constituir inducción indebida (pueden ocasionar la aceptación de riesgos

excesivamente altos para acceder a un pago), sobre todo si la cantidad es elevada, pero en algunos contextos (tasas elevadas de desempleo y altos niveles de pobreza) el mero reembolso de los gastos incurridos en el transporte al centro de investigación podría inducir a participar.

Mdebel y Hyder [9] consideran que, al evaluar los pagos a los participantes, los CEIs deberían tener en cuenta los siguientes factores:

1. Analizar si el pago es demasiado alto en comparación con la media del ingreso de los residentes en el área donde se va a reclutar a los participantes.
2. Los CEIs deben considerar como los pagos a participantes en estudios patrocinados pueden afectar a futuras investigaciones locales y otras que no estén patrocinadas o no incluyan pagos a los inscritos. Los autores temen que se dificulte el reclutamiento de participantes en estudios no patrocinados.
3. Los pagos a participantes deben establecerse a nivel nacional, y deben aplicarse a todos los estudios. Es un tema que se debe decidir localmente y en base a estándares locales.
4. Los países podrían solicitar que los patrocinadores, en lugar de compensar individualmente a los participantes, ofrezcan una compensación u otros beneficios a las instituciones, las comunidades o incluso a los presupuestos nacionales.

Estos autores no están en contra de que se pague a los participantes en ensayos clínicos, pero dicen que es importante tener en cuenta el contexto. Consideran que, en lugar de concentrar los esfuerzos en establecer una compensación justa, los investigadores y los CEIs deben invertir sus recursos en asegurar que los participantes entienden los riesgos a los que se exponen y las obligaciones que adquieren cuando aceptan participar en ensayos clínicos. Las investigaciones empíricas que han realizado colaboradores de Salud y Fármacos en diversos países de América Latina indican que hay grandes deficiencias en el proceso y entendimiento del consentimiento informado por parte de los sujetos de experimentación.

Los conflictos de interés de los investigadores y el consentimiento informado

Salud y Fármacos, 8 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (2)

Tags: intereses no financieros, inducción indebida a participar, gestión de conflictos, consentimiento informado, proceso de toma de consentimiento informado, educación de participantes en ensayos clínicos

Dos investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU discuten como los conflictos de interés inherentes a la investigación clínica pueden afectar el consentimiento informado y la protección de los participantes, y presentan algunas sugerencias para minimizar estos efectos [1].

Según estos y otros autores, los investigadores tienen interés en encontrar respuestas a sus preguntas de investigación y eso afecta la forma en que describen el experimento y los procedimientos del estudio a los posibles sujetos. Preocupa que, al dialogar con

Si se fuera a adoptar la matriz de Lynch et al [6] para establecer los pagos a participantes, Nedebele y Hyder proponen añadir cinco columnas: el sueldo medio del país, un indicador de la vulnerabilidad socioeconómica de los posibles participantes en ese país, los beneficios directos a los participantes, los beneficios indirectos para el país y las instituciones involucradas; y la estrategia/s que los investigadores utilizarán para asegurarse de que los participantes verdaderamente entienden las implicancias de participar en el ensayo clínico en cuestión.

Referencias

1. Rubin R. Challenge Trials—Could Deliberate Coronavirus Exposure Hasten Vaccine Development? JAMA. 2020;324(1):12–14. doi:10.1001/jama.2020.9881 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767024>
2. Jamrozik E, Selgelid MJ. Human infection challenge studies in endemic settings and/or low-income and middle-income countries: key points of ethical consensus and controversy. Journal of Medical Ethics 2020;46:601-609. <https://jme.bmj.com/content/46/9/601>
3. Binik, A. What risks should be permissible in controlled human infection model studies?. Bioethics. 2020; 34: 420– 430. <https://doi.org/10.1111/bioe.12736>
4. Richards AD. Ethical guidelines for deliberately infecting volunteers with COVID-19. Journal of Medical Ethics 2020;46:502-504.
5. Grimwade O, Savulescu J, Giubilini A, et al. Payment in challenge studies: ethics, attitudes and a new payment for risk model. Journal of Medical Ethics 2020;46:815-826. <https://jme.bmj.com/content/46/12/815>
6. Lynch HF, Darton TC, Levy J, McCormick F, Ogbogu U, Payne RO, Roth AE, Shah AJ, Smiley T, Largent EA. Promoting Ethical Payment in Human Infection Challenge Studies. Am J Bioeth. 2021 Mar;21(3):11-31. doi: 10.1080/15265161.2020.1854368. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33541252.
7. Ambuehl S, Ockenfels A, Roth A. Payment in challenge studies from an economics perspective. Journal of Medical Ethics 2020;46:831-832. <https://jme.bmj.com/content/46/12/831>
8. Grimwade O, Savulescu J, Giubilini A, Oakley J, Nussberger AM. Fair go: pay research participants properly or not at all. J Med Ethics. 2020 Dec;46(12):837-839. doi: 10.1136/medethics-2020-107060. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33234546.
9. Nedebele P, Hyder AA. Promoting Ethical Payments in Human Challenge Studies Conducted in LMICs: Are We Asking the Right Questions? Am J Bioeth. 2021 Mar;21(3):51-53. doi: 10.1080/15265161.2020.1870761. PMID: 33616499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616499/>

los candidatos a participar, tanto antes como durante el proceso de consentimiento informado, puedan utilizar un lenguaje que los induzca indebidamente a participar. Es decir, la presencia de esos conflictos inherentes a la investigación provocaría que los participantes estuvieran expuestos a procedimientos más riesgosos y/o menos beneficiosos que en ausencia de esos conflictos.

Como estos conflictos son inherentes a la investigación clínica, no se pueden eliminar por completo, solo se pueden controlar. A pesar de su importancia, solo hay guías para gestionar los conflictos financieros de los investigadores, y la literatura sobre conflictos inherentes a la investigación se ha limitado a discutir

los problemas que surgen cuando el investigador es a la vez el proveedor de servicios de salud del posible participante.

Una de las soluciones que se han propuesto es entrenar a los investigadores a reconocer los conflictos de interés inherentes a la experimentación clínica y recordarles que el bienestar del paciente está por encima del interés en recopilar información, aunque es probable que esto no sea suficiente. También se puede solicitar que los investigadores divulguen sus conflictos de interés, pero no se sabe si esto ayudaría al posible participante a entender como ese conflicto puede afectar su seguridad.

Otra sugerencia es que sea un tercero quién obtenga el consentimiento, lo que privaría a los participantes de la posibilidad de hacer preguntas a quien mejor debe conocer los detalles del experimento, y no evita que el investigador induzca indebidamente a los posibles participantes antes de la toma del consentimiento informado. Lo mismo ocurre cuando terceros presencian la toma del consentimiento informado.

Dilemas éticos cuando el investigador es a la vez el médico tratante

Salud y Fármacos, 8 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (2)

Tags: engaño terapéutico, equívoco terapéutico, reclutamiento en ensayos clínicos, inducción indebida a participar, consentimiento informado, proceso de toma de consentimiento informado, educación de participantes en ensayos clínicos

Los investigadores que tratan pacientes, e incluso los que trabajan en centros donde se hacen ensayos clínicos, tienen el sesgo de pensar que los ensayos clínicos son de gran valor y pueden beneficiar a sus pacientes. Se reconoce que el interés del médico en la salud del paciente debe prevalecer sobre la recopilación de datos, pero no siempre se logra. Hutchison [1] dice que una alternativa es que otro médico de la misma especialidad que no guarde relación con el paciente se responsabilice de la toma de consentimiento informado, y que el consentimiento informado incluya una explicación de los conflictos de interés del médico-investigador.

La pregunta de si el médico tratante puede inscribir a sus propios pacientes se ha discutido mucho, y no todos los bioeticistas están de acuerdo en la separación de estos dos roles, porque podría atrasar el proceso de investigación.

Los autores de este artículo proponen otras alternativas, incluyendo que una persona independiente valore la historia clínica del posible participante para analizar si le conviene participar en el experimento; o que un tercero observe las discusiones entre el investigador y el posible participante, incluyendo la toma del consentimiento informado, y verifique que el participante entiende el consentimiento. Según los autores, los CEIs deberían valorar cual es la mejor estrategia para cada uno de los estudios, y también deben discutir si los conflictos de interés de los investigadores pueden amenazar la seguridad del participante.

Referencia

1. Nicolini ME, Wendler D. Inherent Conflict of Interest in Clinical Research: A Call for Effective Guidance. *Am J Bioeth.* 2020 Oct;20(10):94-96. doi: 10.1080/15265161.2020.1806376. PMID: 32945750.

Según Hutchison [1] una de las estrategias que puede contribuir a mitigar el sesgo de los establecimientos de salud y de los médicos investigadores a inscribir participantes es aumentar el número de miembros de los Comités de Ética en Investigación que son externos a los establecimientos de salud en donde se ubican (en EE UU se ha propuesto que sean al menos el 25%). También se ha sugerido otras opciones como ofrecer cursos para explicar en qué consisten los ensayos clínicos a los posibles participantes, incluir a un defensor del paciente en la toma del consentimiento informado, y contratar a médico independiente para que valore la historia clínica del posible participante y determine si debería inscribirse en el experimento. Hutchison considera que la última estrategia podría ser la más útil.

Referencia

1. Hutchinson RJ (2020) A Therapeutic Conundrum: Should a Physician Serve Simultaneously as Caregiver and Researcher? *The American Journal of Bioethics*, 20:10, 96-98, DOI: 10.1080/15265161.2020.1806378

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Expertos en cáncer piden una reforma a los ensayos clínicos que enfatice los estudios independientes

(Cancer experts call for reform of clinical trials, with an emphasis on independent studies)

Sbarro Health Research Organization (SHRO)

Newswise, 22 de marzo de 2021

<https://www.newswise.com/articles/cancer-experts-call-for-reform-of-clinical-trials-with-an-emphasis-on-independent-studies?ta=home>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: inmunoterapia, cáncer, estudios preclínicos, evidencia científica, comunicaciones a la prensa, rueda de prensa, comunicación de resultados, exageración de beneficios, beneficios exagerados, Instituto Sbarro, Giordano

Un artículo publicado recientemente en *Frontiers Pharmacology*, titulado “*Is There Already Need of a Reckoning on Cancer Immunotherapy? (¿Es necesario hacer un ajuste de cuentas en relación con la inmunoterapia contra el cáncer?)*” aborda el problema de exagerar la importancia de los estudios no concluyentes cuando los medios de comunicación y la comunidad científica se comunican con el público.

Como alternativa, los autores proponen hacer énfasis en investigaciones más sólidas, preclínicas y específicas antes de probar nuevas terapias en entornos clínicos.

“Proponemos que se utilice un proceso de aprobación más basado en la ciencia porque logrará mayores avances en el desarrollo de nuevas inmunoterapias contra el cáncer”, dice Antonio Giordano MD, PhD, fundador y director del Centro de Biotecnología del Instituto Sbarro para la Investigación del Cáncer y Medicina Molecular, Facultad de Ciencia y Tecnología, Temple University y coautor del artículo: “Debe haber un equilibrio entre el deseo de obtener resultados positivos y la necesidad de producir resultados de calidad y validar el uso de los medicamentos nuevos en la inmunoterapia contra el cáncer”, dice Giordano: “Los recursos dedicados a los ensayos que testan medicamentos con evidencia preclínica débil terminan aportando muy poco beneficio a los pacientes y sería mejor invertirlos en estudios preclínicos para identificar terapias con mayor potencial”.

“Los últimos diez años de investigación sobre la genética y la biología molecular del cáncer han permitido tener una comprensión sin precedentes sobre las causas, la aparición y la progresión de los tumores humanos”, dice Luciano Mutti PhD, profesor del Instituto Sbarro y coautor del artículo. “Ha llegado el momento de aprovechar al máximo este tesoro de conocimiento, pero parece que hay obstáculos importantes”.

Los autores también expresan su preocupación por si las tendencias actuales han puesto un bozal a la investigación clínica independiente, ya que las condiciones en que se deben hacer y sus altos costos favorecen que solo puedan hacerlas un puñado de

grandes compañías farmacéuticas. Citando otras 45 fuentes, el documento detalla los impedimentos para el avance de la inmunoterapia y establece una alternativa para el futuro de la investigación preclínica y clínica en este campo.

“Existe una brecha entre la investigación preclínica y clínica que puede llenarse con estudios independientes”, explica Mutti. “Vemos demasiados ensayos clínicos, muchos de ellos sobre inmunoterapia, que parecen buscar nuevas indicaciones para un fármaco existente con fines de lucro, en lugar de basar el desarrollo de fármacos en una sólida base científica”.

El artículo también cita estudios que documentan el fracaso de muchos ensayos clínicos con fármacos en cumplir con los estándares de diseño.

“Muchos ensayos se ven muy afectados por la falta de un brazo control adecuado”, dice Mutti, “los estudios son demasiado frágiles y pierden su significancia cuando se cambia a un solo paciente entre cientos de un brazo a otro. A menudo, no se explica por qué los pacientes se retiran del estudio y no sabemos si mantenerlos afectaría el resultado. Solo en 2019, se aprobaron 15 medicamentos contra el cáncer sin un estudio que comparara sus efectos con un control”, concluye Mutti.

“El mesotelioma es un claro ejemplo para el que se han testado medicamentos que no solo están mal respaldados por los estudios preclínicos, sino que incluso van en contra de la evidencia”, agrega Giordano. “Un grupo independiente con el que estamos trabajando acaba de completar un análisis de todos los ensayos que se han hecho para el mesotelioma desde 2003, incluyendo la inmunoterapia. El escenario que salió a la luz nos consternó, y se publicará pronto para aumentar la conciencia sobre la necesidad de cambiar de dirección. Debería ser una advertencia para estudios futuros”, concluye Giordano.

Acerca de la Organización de Investigación en Salud Sbarro (SHRO)

La Organización de Investigación en Salud Sbarro es una organización benéfica, sin fines de lucro, comprometida con la financiación de la investigación genética básica para curar y diagnosticar el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y enfermedades crónicas relacionadas; y para fomentar la formación de médicos jóvenes en un espíritu de profesionalismo y humanismo (www.shro.org).

Información de daños en los informes de estudios clínicos oncológicos presentados a la Agencia Europea de Medicamentos en comparación con registros y publicaciones de ensayos: una revisión metodológica (*Reporting of harms in oncological clinical study reports submitted to the European Medicines Agency compared to trial registries and publications—a methodological review*).

Paludan-Müller, A.S., Créquit, P. & Boutron, I.

BMC Med 19, 88 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01955-0>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: reacciones adversas, ensayos clínicos, CSR, registros de ensayos clínicos, informes de reacciones adversas en publicaciones de ensayos clínicos**Resumen**

Antecedentes. Tener una evaluación precisa y exhaustiva de daños es esencial para ponderar los beneficios y los daños de una intervención al tomar decisiones de tratamiento; sin embargo, se sabe que los daños no se informan en las publicaciones en revistas. Por lo tanto, se buscó comparar la integridad de la información sobre daños, las discrepancias en los datos de daños informados y la demora para acceder a los resultados de los ensayos clínicos oncológicos entre tres fuentes: informes de estudios clínicos (CSR), registros de ensayos clínicos y publicaciones de revistas.

Métodos. Se utilizó el sitio web de datos clínicos de la EMA para identificar todos los ensayos presentados a la EMA entre 2015 y 2018. Recuperamos todos los CSR e incluimos todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) de fase II, II/III o III que evaluaban una terapia dirigida o inmunoterapia para el cáncer. A continuación, se identificaron los documentos relacionados con los ensayos clínicos en los registros y revistas. Se extrajeron los datos de daños para ocho variables preespecificadas y se determinó la exhaustividad del informe de los datos de daños en cada una de las tres fuentes.

Resultados. Se identificaron 42 ECA que evaluaron 13 fármacos diferentes. Los resultados estaban disponibles en los CSR del sitio web de la EMA para 37 (88%) ECA, en ClinicalTrials.gov para 36 (86%), en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EUCTR) para 20 (48%) y en publicaciones de revistas para 32 (76%). La información sobre daños fue más completa en los CSR que en otras fuentes. Se identificaron marcadas discrepancias en la información sobre los daños entre las fuentes, por ejemplo, el número de pacientes que abandonaron debido a eventos adversos difirió en los CSR y en los registros de ensayos clínicos para el 88% de los ensayos con datos en ambas fuentes. Esta cifra para los CSR y las publicaciones fue del 90%. La mediana (rango intercuartil) del retraso entre la fecha de finalización del ensayo primario y el acceso a los resultados fue de 4,34 (3,09-7,22) años para los CSR, 2,94 (1,16-4,52) años para ClinicalTrials.gov, 5,39 (4,18-7,33) años para EUCTR y 2,15 (0,64-5,04) años para las publicaciones.

Conclusiones. Los daños de los fármacos oncológicos aprobados recientemente se informaron con más frecuencia y con más detalle en los CSR que en los registros de ensayos y las publicaciones de revistas. Las revisiones sistemáticas que buscan abordar los daños de los tratamientos oncológicos deberían idealmente utilizar los CSR como la principal fuente de datos; sin embargo, debido a problemas de acceso, actualmente esto no es factible.

Aspectos éticos y legales del seguro de responsabilidad civil para los ensayos clínicos

Roitman AJ, Garau ML, Vukotich C.

Anales de la Sociedad Científica Argentina, 2020; 269 (2)<http://cientifica.org.ar/aspectos-eticos-y-legales-del-seguro-de-responsabilidad-civil-para-los-ensayos-clinicos/>**Resumen**

La contratación de un seguro de responsabilidad civil no sólo representa una obligación para los proyectos de investigación que implican una intervención en seres humanos, sino que se erige en un verdadero imperativo ético para la protección de los sujetos. La natural incertidumbre que envuelve la participación de las personas en un ensayo clínico, encuentra un correlato de certeza en la garantía de cobertura de todos los daños que pudieran sufrir como consecuencia de su participación. Tanto las pautas éticas como las normativas nacionales de la Argentina, señalan que

deben ser cubiertas todos los daños que ocurren como consecuencia de la participación en el ensayo clínico, que no hubiesen tenido lugar en el caso que el sujeto no estuviese participando en el mismo. En el presente artículo se analizan los fundamentos y los requisitos exigibles de dicha cobertura, brindando pautas para su evaluación por parte de los Comités de ética.

Artículo disponible en el enlace que aparece en el encabezado

Estados Unidos debe acabar con el secreto de los costos de los ensayos clínicos (*US must end secrecy around clinical trial costs*)

MSF, 22 de febrero de 2021

<https://www.doctorswithoutborders.org/what-we-do/news-stories/news/msf-us-must-end-secrecy-around-clinical-trial-costs>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: HHS, DHHS, MSF, médicos sin fronteras, precio, precio justo, acceso, Dana Gill, avances terapéuticos, financiación pública

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU (HHS, por sus siglas en inglés) debe exigir la divulgación de los

costos de los ensayos clínicos financiados a través de sus oficinas y agencias para conocer cómo se utilizan los fondos públicos y garantizar que las nuevas vacunas, medicamentos y pruebas diagnósticas, -incluidas aquellos para COVID-19 - tengan un

precio justo, dijo el lunes la organización internacional médico-humanitaria Médicos Sin Fronteras (MSF).

"Revelar lo que estas empresas y otros desarrolladores de medicamentos gastan en ensayos clínicos, como parte del proceso de investigación y desarrollo (I + D), permitiría que individuos y gobiernos determinaran y negociaran mejor el precio justo de los productos médicos que se requieren con urgencia", dijo Dana Gill, asesora de políticas estadounidenses para la campaña de acceso de MSF.

Es fundamental conocer el costo de estos ensayos clínicos porque las corporaciones farmacéuticas justifican los altos precios de los medicamentos en el costo de la I + D que se requiere para comercializar un medicamento.

"En realidad, los contribuyentes financian una gran parte de la investigación para el desarrollo de medicamentos, y la mayor parte de los costos en I+D de las corporaciones farmacéuticas se incurren durante los ensayos clínicos", dijo Gill. "El desarrollo de las vacunas COVID-19 ha demostrado al mundo cómo la financiación pública es el motor real de los avances en medicina".

Los contribuyentes estadounidenses aportan anualmente aproximadamente US\$40.000 millones para I + D en salud. Solo para el COVID-19, se han distribuido más de US\$10.000 millones a empresas farmacéuticas a través de la iniciativa financiada con fondos públicos anteriormente conocida como Operation Warp Speed, que incluye a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) del HHS, la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA), la FDA, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), y el Departamento de Defensa.

MSF, que dirigió programas de COVID-19 en EE UU y está respondiendo al COVID-19 en más de 60 países, también ha participado directamente en los procesos que rodearon al ensayo

clínico de la vacuna contra el ébola que realizó Merck en la República Democrática del Congo, así como en ensayos con un medicamento para la tuberculosis que implementó Johnson & Johnson en varios lugares alrededor de todo el mundo.

"MSF sabe lo que sucede cuando la industria farmacéutica no tiene que revelar cuánto cuestan realmente sus ensayos clínicos ni acepta cobrar un precio justo", dijo Gill. "A pesar de haber apoyado estos ensayos, muchos de nuestros pacientes carecen de acceso a los tratamientos o vacunas cuando estos se aprueban para su uso en la población".

Para garantizar que el público conozca cómo las empresas farmacéuticas gastan su dinero durante los ensayos clínicos, hay que actualizar ClinicalTrials.gov y exigir que de ahora en adelante las agencias y oficinas del HHS publiquen los costos asociados con los ensayos clínicos financiados por el HHS para COVID-19 y con la I+D de productos para tratar otras enfermedades en el sitio web federal, que actualmente rastrea los ensayos clínicos financiados con fondos públicos y privados a nivel mundial. Si el HHS se niega a realizar estos cambios, los legisladores podrían implementar esta mejora a través de una acción legislativa, o el presidente Biden podría exigir su divulgación pública a través de una acción del poder ejecutivo.

"No hay una razón legítima para mantener el secreto en torno a la investigación y el costo de los ensayos clínicos financiados por los contribuyentes estadounidenses", dijo Gill. "El público tiene derecho a saber qué está pagando. No exigir la divulgación de esta información protege las ganancias de la industria farmacéutica a expensas de todos, en un mundo que necesita medicamentos y vacunas a precios razonables".

Puede leer más sobre este tema en el documento Transparency Matters que se encuentra disponible en el siguiente enlace https://www.doctorswithoutborders.org/sites/default/files/documents/Transparency%20Matters_0.pdf

Mejorar el acceso a las inspecciones de la FDA

Salud y Fármacos, 4 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: MSF, inspecciones de ensayos clínicos, secretismo, ensayos pivotaes, ARISTOTLE, Study 201, RECORD 4, registros de ensayos clínicos

La necesidad de transparencia en los ensayos clínicos va más allá de la información que aparece en los registros públicos. La población debe saber si los ensayos clínicos cumplen con los estándares internacionales de calidad y con las buenas prácticas clínicas. Dal Ré et al [1] dicen que esto es especialmente importante para los ensayos clínicos pivotaes, es decir los que se presentan para solicitar un permiso de comercialización.

Cuando la FDA evalúa la solicitud de comercialización de un nuevo producto puede incluir inspecciones a los centros de investigación donde se han realizado los ensayos pivotaes. El objetivo de la inspección es verificar la integridad de la información y si se han protegido los sujetos de investigación; en caso de que aparezcan errores en los datos, incluyendo los

informes de eventos adversos, o en los consentimientos informados la FDA puede tomar medidas correctoras. A final de la inspección, la FDA envía una carta a los centros de investigación con los resultados de la inspección.

Si bien las cartas de la FDA son públicas, los informes de la inspección son confidenciales, y cuando la FDA los comparte aparecen con muchas tachaduras y omisiones. Además, la FDA publica un informe anual donde, según Dal Ré et al [1], informa el número de veces que la FDA ha detectado violaciones a la normativa estadounidense durante la realización de ensayos clínicos, que ocurre unas 200 veces por año.

En su artículo, Dal Ré et al [1] utilizan los ejemplos de los estudios ARISTOTLE y Study 201 para ilustrar como la FDA, y seguramente las otras agencias reguladoras, acaban aceptando datos procedentes de centros de investigación en los que se han detectado desviaciones importantes de la normativa

internacional, y como estos datos se han utilizado para redactar protocolos y guías de tratamiento que podrían no estar beneficiando a los pacientes. Además, los autores utilizan el caso de RECORD 4 para ilustrar como las publicaciones científicas tampoco se hacen eco del resultado de estas inspecciones.

Los autores hacen un llamado a que la FDA divulgue los informes de las inspecciones a los centros de investigación donde se realizaron los ensayos clínicos pivotaes; y sugieren que se publiquen en la página web de la FDA y en los registros de ensayos clínicos. Además, los informes de inspección deberían incluir el código que identifica al ensayo clínico. También

proponen que los editores de revistas médicas y los que elaboran guías clínicas (así como los que realizan metaanálisis, declaraciones de consenso) evalúen la calidad de la implementación del ensayo clínico antes de publicar sus resultados o de incorporarlos en el proceso de elaboración de las guías terapéuticas. Los patrocinadores y otras agencias reguladoras también se beneficiarían de tener acceso a esta información.

Referencia

1. Dal-Ré R, Kesselheim AS, Bourgeois FT. Increasing Access to FDA Inspection Reports on Irregularities and Misconduct in Clinical Trials. *JAMA*. 2020;323(19):1903–1904. doi:10.1001/jama.2020.1631

Oncología: La FDA y la aceptación de medidas indirectas de impacto

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: medidas subrogadas, medidas indirectas, progresión libre de enfermedad, supervivencia general, calidad de vida, interés del paciente, oncología, cáncer

Chen et al [1] analizaron la frecuencia con que la FDA acepta el uso de medidas indirectas de impacto (o variables subrogadas) que no se han utilizado previamente para la aprobación de medicamentos oncológicos, y como se correlacionan con los objetivos que interesan al paciente (incluyendo supervivencia general o calidad de vida).

Estos autores revisaron todos los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA entre enero 1992 y julio de 2019 en base a datos sobre su impacto en la tasa de respuesta o en la supervivencia libre de progresión; y establecieron si era la primera vez que se utilizaba esa medida de impacto para ese tipo de cáncer o si ya se había utilizado en otras ocasiones. Posteriormente, utilizaron los resultados de estudios anteriores para establecer una correlación entre la medida indirecta y la supervivencia general de los pacientes con ese tipo de cáncer.

Durante el periodo del estudio se aprobaron 132 medicamentos oncológicos para 194 indicaciones en base a medidas de impacto

indirectas, 89 de esas aprobaciones fueron a través del proceso acelerado, y en el 32.9% de las ocasiones se utilizó la medida indirecta de impacto por primera vez. El uso de medidas indirectas de impacto ha ido aumentando a lo largo de los años. En el 61% de los casos no se había correlacionado la medida indirecta de impacto con la supervivencia general de los pacientes, y en solo el 5% de los casos se había documentado una correlación alta.

Según los autores, el uso de medidas indirectas de impacto acorta la duración del ensayo clínico, pero genera incertidumbre entorno a la contribución de los productos aprobados a la supervivencia general o a la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Es decir que, con el transcurso del tiempo, la FDA ha tomado decisiones que facilitan que los pacientes oncológicos consuman medicamentos con patrones de seguridad y eficacia más inciertos que en años anteriores.

Referencia

1. Chen EY, Haslam A, Prasad V. FDA Acceptance of Surrogate End Points for Cancer Drug Approval: 1992-2019. *JAMA Intern Med*. 2020;180(6):912–914. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1097

Declarados culpables de falsificar datos de ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 10 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: litigación, integridad de la ciencia, falsificación de datos, investigación clínica, fraude

El 8 de marzo [1], un gran jurado federal en Miami acusó a un médico de Florida y a otras tres personas por su papel en un supuesto plan para falsificar datos de ensayos clínicos.

Según documentos judiciales, el Dr. Martín Valdés, 64, de Coral Gables, Florida, Fidalgis Font, 53, de Miami, Julio López, 54, de Miami, y Duniel Tejeda, 35, de Canon City, Colorado, fueron formalmente acusados de seis cargos por un gran jurado federal el 23 de febrero de 2021. Cada uno de ellos fue acusado de conspiración para cometer fraude postal y electrónico y al menos un cargo de fraude postal. Además, Valdés y Font fueron

acusados de lavado de dinero y Valdés también fue acusado de hacer una declaración falsa a los inspectores de la FDA.

Entre febrero 2014 y hasta al menos julio de 2016, los acusados fabricaron datos de ensayos clínicos con el objetivo de enriquecerse mientras trabajaban en Tellus Clinical Research, una clínica con sede en Miami. Los acusados inscribieron a sabiendas a sujetos en ensayos clínicos que no cumplieron los criterios de elegibilidad, falsificaron los resultados de laboratorio y las historias clínicas de los sujetos, y aparentaron que los sujetos estaban tomando los medicamentos en estudio cuando no lo estaban haciendo. Valdés se desempeñó como investigador principal en los ensayos clínicos realizados en Tellus, Font era el dueño del negocio y López y Tejeda eran empleados senior de Tellus.

Si son declarados culpables de conspiración para cometer fraude postal o electrónico, o de fraude postal, cada acusado enfrenta una pena máxima de 20 años de prisión. Si son declarados culpables de lavado de dinero, Valdés enfrenta una pena máxima de 20 años de prisión y Font enfrenta una pena máxima de 10 años de prisión. Si es declarado culpable de hacer una declaración falsa a la FDA, Valdés enfrenta un máximo de cinco años de prisión.

También en Miami, una médica de Florida fue sentenciada el 22 de marzo de 2021 a 63 meses de prisión después de declararse culpable en un plan para falsificar datos de ensayos clínicos sobre un medicamento para el asma [2].

La Dra. Yvelice Villaman Bencosme, de 64 años, se había declarado culpable de un cargo de conspiración para cometer fraude electrónico relacionado con su trabajo en Unlimited Medical Research en Miami. Bencosme es la segunda acusada condenada en relación con el plan. El 5 de marzo de 2021, Lisett Raventos, de 46 años, de Miami, fue sentenciada a 30 meses de prisión luego de declararse también culpable de conspiración para cometer fraude electrónico.

Bencosme se desempeñó como investigador principal en ensayos clínicos supuestamente realizados en Unlimited Medical Research. Raventos era la directora del sitio, directora de operaciones clínicas y coordinadora del estudio. Al declararse culpables, Bencosme y Raventos admitieron que participaron en un plan para defraudar a una compañía farmacéutica no identificada al fabricar los datos y la participación de sujetos en un ensayo clínico en Unlimited Medical Research.

El ensayo clínico fue diseñado para investigar la seguridad y eficacia de un medicamento para el asma en niños de entre cuatro y 11 años. Bencosme y Raventos admitieron haber falsificado historias clínicas para que pareciera que los sujetos pediátricos realizaban visitas programadas a Unlimited Medical Research. tomaban los medicamentos del estudio según lo requerido y recibían cheques como pago.

Otro acusada en el caso, Maytee Lledo, se declaró culpable en febrero de 2021 de conspiración para cometer fraude electrónico. Está programada que sea sentenciada el 16 de abril de 2021 en Miami.

En ambos casos los fiscales y secretarios de justicia destacaron la importancia de la integridad de los datos de los ensayos clínicos para la salud pública con frases como "El público debe poder confiar en la precisión y honestidad de los datos de los ensayos clínicos, que es esencial para garantizar la seguridad de los medicamentos aprobados para el uso de los pacientes", "Los acusados socavaron ese proceso y pusieron en riesgo a los pacientes. El Departamento de Justicia perseguirá y enjuiciará a quienes anteponen el beneficio personal a la salud pública". "Los ensayos clínicos son una parte esencial del proceso de investigación médica, ya que garantizan la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos para los pacientes". "Aquellos que manipulan datos clínicos ponen en riesgo la salud pública y ese comportamiento delictivo será procesado". "La evaluación de la FDA de un nuevo medicamento comienza con un análisis de datos confiables y precisos de ensayos clínicos. Los datos de ensayos clínicos comprometidos podrían afectar las decisiones de la agencia sobre la seguridad y efectividad del medicamento bajo revisión", "Continuaremos investigando y llevando ante la justicia a aquellos cuyas acciones puedan subvertir el proceso de aprobación de medicamentos de la FDA y poner en riesgo la salud pública".

Referencias

1. Noticias del Ministerio de Justicia., Doctor, Clinic Owner and Staff Charged with Falsifying Clinical Trial Data 8 de marzo de 2021 <https://www.justice.gov/opa/pr/doctor-clinic-owner-and-staff-charged-falsifying-clinical-trial-data>
2. Noticias del Ministerio de Justicia, Medical Doctor and Study Coordinator Sentenced to Prison in Scheme to Falsify Clinical Trial Data 22 de marzo de 2021 <https://www.justice.gov/opa/pr/medical-doctor-and-study-coordinator-sentenced-prison-scheme-falsify-clinical-trial-data>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

En India, muchos participantes en ensayos clínicos COVID pensaban que estaban siendo vacunados

Salud y Fármacos, 26 de febrero de 2021,
Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24 (2)

Tags: Mitra, Hollingsworth, consentimiento informado, población vulnerable, violación ética, inducción a participar, inducción inadecuada, pagos a participantes en ensayos clínicos

A continuación, resumimos un artículo de Esha Mitra y Julia Hollingsworth que publicó CNN [1]

En diciembre de 2020, se empezaron a reclutar participantes en un ensayo clínico con una vacuna contra el COVID-19 en un barrio marginado de Bhopal (India). Los residentes recuerdan que circulaba un vehículo con un altavoz invitándolos a recibir la vacuna del coronavirus y 750 rupees (US\$1) o el equivalente a dos días de arduo trabajo, una cantidad considerable si se tiene en cuenta que muchos llevaban tiempo sin trabajar. Según testigos,

les dijeron que debían ponerse la vacuna para evitar enfermarse, y muchos se inscribieron.

Posteriormente se enteraron de que algunos no habían recibido el principio activo y que formaban parte del ensayo con la vacuna india Covaxin. Algunos de los participantes no sabían que podían estar en el grupo control y no recibir la vacuna. Esto indica que el equipo responsable del estudio no se aseguró de que los participantes comprendieran el consentimiento informado, lo que no solo viola la regulación, sino que también cuestiona la calidad de los datos, y podría generar desconfianza en las vacunas.

El ensayo Fase 3 con Covaxin fue patrocinado por la empresa de biotecnología india que desarrolló la vacuna Bharat Biotech y el

Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR, por sus siglas en inglés), que involucra a casi 26.000 personas de 26 sitios, incluyendo más de 1.700 residentes de Bhopal, donde en 1984 ocurrió uno de los peores desastres industriales al que se atribuyen 14.000 muertes y más de 100.000 personas con lesiones permanentes, lo que lleva a que varias organizaciones cuestionen si es apropiado realizar ensayos clínicos en esa población.

Cuando se empezó el ensayo de Fase 3, la vacuna solo se había probado en 755 personas durante los ensayos de Fase 1 y 2 y cuando muchos de los participantes en el estudio de Fase 3 recibieron su primera dosis se desconocían los resultados de los ensayos clínicos previos. Estos resultados se publicaron en *The Lancet* en enero, y documentaron que la vacuna produce anticuerpos contra el coronavirus y no se informaron eventos adversos graves.

La oficina reguladora de medicamentos de India (Drug Controller General) aprobó el uso restringido para uso en emergencias de Covaxin en enero, y el estudio de Fase 3 no concluirá hasta el año próximo. Sin embargo, el gobierno ya ha comprado 5,5 millones de dosis Covaxin y 11 millones de Covishield (el nombre local de la vacuna de AstraZeneca) para la primera fase de la campaña de vacunación masiva.

Covaxin forma parte del discurso nacional. India ya es líder mundial en la producción de vacunas, y ahora quiere solidificar su posición haciendo un despliegue ambicioso de la vacuna en el país y exportando a otros países, como parte de su plan de diplomacia. El 16 de enero, el primer ministro indio, Narendra Modi, dijo: "La confianza del mundo en los científicos de la India y nuestra experiencia en vacunas se fortalecerá aún más después de las vacunas corona *Made in India*".

Al menos dos expertos en bioética, uno en salud pública y cuatro organizaciones no gubernamentales locales, han cuestionado si el ensayo realizado en Bhopal se adhiere a los principios éticos. Este ensayo fue dirigido por el Hospital del Pueblo (People's Hospital), que está asociado con el Centro de Investigación y Ciencias Médicas del Pueblo. Además, el 14 de enero más de 40 organizaciones y 180 personas, incluyendo activistas de salud pública y bioeticistas, emitieron una declaración conjunta expresando las mismas preocupaciones. Pero, tanto el hospital como el centro de investigación afirman que la implementación del ensayo se hizo de acuerdo con las indicaciones del protocolo, las guías y las regulaciones, y que su interés es recopilar datos de calidad y proteger la seguridad de los pacientes. Afirmaron que los participantes habían otorgado el consentimiento informado y negaron que la compensación monetaria hubiera constituido un incentivo para participar. La agencia reguladora no ha emitido ninguna opinión al respecto.

Más de una docena de participantes dijeron a CNN que no sabían que estaban en un ensayo clínico, y cuatro dijeron que lo sabían, pero no entendían lo que significaba. Comprobar que el reclutamiento no se hizo de acuerdo con la regulación india, podría socavar la confianza en la calidad de los datos y en las vacunas.

Pensábamos que se trataba de la vacuna

Los residentes en el barrio de Bhopal donde se realizó el estudio son pobres, salen diariamente a la calle principal para ver si

alguien los contrata para trabajar en la construcción, pero desde que empezó la pandemia no todos han tenido trabajo y han recurrido a la ayuda del gobierno. 18 personas dijeron a CNN que cuando el vehículo pasó por el barrio anunciando las vacunas, lo interpretaron como una forma de ganar dinero. Una madre de tres hijos dijo "algún día tendré que morir... fui por codicia, por los 750 rupees, estamos acostumbrados a la muerte... mi vida no tiene valor".

Otros residentes locales dijeron que pensaban que se trataba de la camioneta del Hospital del Pueblo, que como parte del programa de extensión comunitaria con frecuencia visita el área para realizar controles de salud. Algunos dijeron que acudieron rápidamente al vehículo donde se pueden sentar unas 12 personas. "Pensamos que se trataba de la vacuna, no sabíamos que era un ensayo" dijo una de las vecinas. Otro trabajador comentó que habían dicho por el altavoz que más adelante tendrían que pagar para recibir la vacuna y como no había mucho trabajo pensó que, como además de la vacuna recibiría los 750 rupees, sería una buena compensación por el salario perdido. La regulación de India permite compensar a los participantes por los gastos incurridos y las pérdidas de salario, siempre y cuando no alcancen cifras que induzcan a participar.

Una vez en el hospital, 12 participantes dijeron a CNN que tuvieron que firmar papeles, aunque dos de ellos no lo hicieron hasta el momento de recibir la segunda dosis. Además, otro participante dio su consentimiento informado por vía audiovisual y otro firmó con la huella digital. Ocho de los 14 participantes no sabían leer, y solo los mayores de 60 años tuvieron la oportunidad de otorgar el consentimiento por vía audiovisual. Cuatro de los que sabían leer dijeron que no les dieron la oportunidad ni el tiempo para leer el documento de 10 páginas, que según el personal de CNN incluía palabras difíciles de entender para cualquier persona sin formación médica, como "inmunogenicidad", "placebo" y "respuesta inmune".

Seis de los participantes sabían que estaban en un ensayo, pero cuatro de ellos no sabían lo que era un ensayo clínico y desconocían el significado del término "placebo". Solo dos de los 21 participantes con los que habló CNN habían entendido de que se trataba.

Ocho de los participantes dijeron que no les habían preguntado si tenían otros problemas de salud, a pesar de que entre los criterios de exclusión figuran los problemas crónicos mal controlados. Tampoco les preguntaron si estaban tomando otros medicamentos, y una mujer embarazada dijo que no le dijeron que las embarazadas no podían participar en el ensayo clínico hasta el día que fue para que le pusieran la segunda dosis.

Los 21 participantes habían recibido cuestionarios para apuntar los eventos adversos que sufrieran, sin embargo, nadie había escrito nada a pesar de que ocho de ellos habían experimentado efectos adversos. Los participantes dijeron que no sabían por qué era importante informarlo y como 13 eran analfabetos, tampoco hubieran podido hacerlo. Alrededor del 10% informó eventos adversos, la mayoría fueron leves y se resolvieron por teléfono, pero el 2% requirió tratamiento hospitalario.

Se suponía que el equipo de investigación hablaría por teléfono con los participantes, pero CNN habló con dos personas que

dijeron no haber recibido ninguna llamada de seguimiento, y otras dos no estaban seguras. Otro participante contó que lo llamaron durante la primera semana, pero no cuando aparecieron los eventos adversos. En otros dos casos, el teléfono de contacto pertenecía a un miembro de la familia, dificultando la comunicación.

Cuatro personas dijeron a CNN que tuvieron que ir al hospital, y dos de ellas dijeron que les hicieron pagar por el tratamiento de lo que ellos consideraban eran eventos adversos, incluyendo dolor de cuello y vómitos. Uno de los participantes tuvo que pagar 3.000 rupees (US\$41).

Según una líder del Bhopal Group for Information and Action (BGIA), unas 800 personas que fueron víctimas de la tragedia de Bhopal participaron en el ensayo clínico Fase 3, y tras hablar con 233 de ellas se dieron cuenta de que en la mayoría de los casos hubo problemas con el consentimiento informado. “Muchos se apuntaron porque pensaron que estaban recibiendo la vacuna y además les pagaban”, y el 25% dijo haber experimentado eventos adversos.

Según los bioeticistas, los residentes del barrio de Bhopal se deberían haber considerado población vulnerable y, al reclutarlos, tendrían que haberse tomado precauciones extraordinarias. Los estándares para obtener el consentimiento informado de la población vulnerable, incluyendo los pobres y analfabetos, son más altos y requieren la presencia de testigos imparciales durante todo el proceso. En el caso de pacientes pobres y/o con enfermedades incurables se exige un video hablado del proceso de consentimiento informado.

Por otra parte, aunque 750 rupees es poco dinero, las entrevistas con los participantes sugieren que fue suficiente para inducirlos a participar.

Si las acusaciones de haber engañado a los participantes, de no haber obtenido el consentimiento informado y no haber dado seguimiento a los eventos adversos resultan ciertas, no se trataría solo de un problema ético, sino que también constituiría una violación de las buenas prácticas clínicas y cuestionaría la calidad de los datos; por lo que deberían descartarse.

Qué se puede hacer

Varias ONGs han escrito cartas al Primer Ministro, Narendra Modi, y al Ministro de Salud, Harsh Vardhan, con copia a la agencia reguladora de medicamentos, solicitando la interrupción de los ensayos en Bhopal. Las cartas decían que la participación del Indian Council of Medical Research en un ensayo que viola las normas que ellos mismos han establecido es alarmante y muy preocupante, y que se debería afrontar la situación cuanto antes para que la gente no perdiera la confianza en las vacunas. Un mes después, aún no habían recibido respuesta.

La empresa patrocinadora tampoco ha respondido a las múltiples solicitudes de información de CNN.

Otros cuatro centros de ensayos dijeron a CNN que tenían dificultades para alcanzar el objetivo de 1.000 participantes en el ensayo. Por el contrario, el sitio del Hospital del Pueblo de Bhopal logró registrar la muestra rápidamente. CNN se ha puesto en contacto con otros 12 sitios, pero no ha encontrado evidencia de que hubieran ocurrido los supuestos problemas que acontecieron en Bhopal.

Selección justa de participantes en ensayos clínicos concurrentes relacionados con Covid 19

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: Covid, pandemia, competencia entre ensayos clínicos, ensayos clínicos concurrentes, reclutamiento, aleatorización, sesgos en investigación clínica

La rápida propagación de Covid 19 detonó la necesidad de encontrar terapias lo más rápidamente posible. Los Comités de Ética en Investigación (CEIs) evalúan cada ensayo clínico individualmente; y no se ha establecido un mecanismo para distribuir de forma justa a los sujetos afectados de la misma enfermedad entre varios ensayos clínicos que evalúan posibles tratamientos para la misma.

Investigadores de la Universidad de Chicago [1] dicen que en su centro médico se realizaron ensayos clínicos para tres terapias Covid 19 diferentes, y la mayoría de los pacientes eran elegibles para participar en varios de esos ensayos, pero sólo se podían inscribir en uno, el que decidiera el médico tratante. A pesar de las buenas intenciones, no hubo una distribución equitativa de los posibles beneficios e inconvenientes entre los participantes en los ensayos. Los autores proponen un modelo para promover la selección más justa de pacientes cuando hay varios ensayos clínicos que podrían estar compitiendo por reclutar. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

El principio de justicia exige que los investigadores ofrezcan las mismas oportunidades a todos los pacientes que son elegibles para participar en un ensayo clínico, y también deben distribuir los inconvenientes de forma equitativa. La asignación justa de los pacientes debe ser el resultado de un proceso de selección imparcial y libre de sesgos.

Para que la investigación aporte valor social, la selección de pacientes debe ser equitativa y justa. Cuando esto no ocurre, la investigación está sesgada y los resultados no son generalizables, lo que socaba su valor social y puede invalidar los resultados del estudio.

Los autores identifican cuatro retos (y ofrecen soluciones) a la selección equitativa y justa de sujetos, cualquiera de ellos puede favorecer la selección de ciertos pacientes en lugar de otros:

- **La existencia de múltiples opciones de tratamiento en un contexto de incerteza científica** (es decir cuando se desconocen los riesgos y beneficios de las diferentes opciones). En presencia de múltiples ensayos clínicos y ausencia de información sobre la eficacia de los diferentes tratamientos, los investigadores tienen dificultades para escoger un ensayo clínico entre los disponibles. Los autores

proponen trasladar a los pacientes la selección del ensayo en el que quieran participar. El problema es que muchos pacientes no tienen el conocimiento necesario para evaluar los riesgos, beneficios e inconvenientes de cada una de las opciones. Los autores consideran que esta deficiencia se puede subsanar si los médicos actúan como consejeros médicos imparciales. La colaboración entre los investigadores puede ser de gran ayuda, y cuando ocurre mejora el valor social de los ensayos, como ha ocurrido con los protocolos maestros SOLIDARITY y RECOVERY que incluyeron varios brazos de tratamiento, permitieron que la distribución de riesgos y beneficios fuera más equitativa, y eliminaron la competencia en el reclutamiento entre varios ensayos.

- **La falta de transparencia sobre los otros ensayos clínicos que se están realizando de forma concurrente.** Al no conocerse los ensayos clínicos que se están realizando en un mismo establecimiento y competir por inscribir sujetos, se puede sesgar la selección de participantes. Es muy probable que los participantes no se enteren de que hay otros ensayos clínicos en curso para los que también serían elegibles; y que los investigadores discriminen -consciente o inconscientemente- a favor o en contra de ciertos pacientes. Los autores recomiendan que los investigadores hablen de todos los ensayos clínicos que se están realizando en establecimiento con los posibles participantes en los ensayos clínicos.
- **La escasez de los medicamentos en estudio.** En el caso del Covid, la demanda de terapias superó la oferta, por lo que los

médicos tuvieron que decidir quiénes recibían la terapia y quiénes se quedaban sin ella, dificultando la selección justa y equitativa de los pacientes. En este caso, los Comités de Ética en Investigación deben exigir que se establezca un mecanismo para priorizar a los pacientes que van a recibir la terapia. Si no se establecen criterios claros e implementables, habrá sesgos en la distribución del producto y disminuirá el valor social y científico del estudio. Es importante determinar “ex – ante” la forma en que se distribuirán los escasos recursos y divulgar el sistema de priorización para evitar malentendidos. La asignación aleatoria garantizaría la imparcialidad.

- **Las barreras estructurales a la equidad y el sesgo implícito.** Esto tiene que ver con los pacientes que recibirán una invitación para participar en el ensayo y con la forma como serán inscritos y se les proporcionará el consentimiento informado. Puede haber sesgos implícitos (raza, género, presencia de comorbilidades, obesidad) que influya en la toma de decisiones de los investigadores. Los diseños de ensayos clínicos que incorporan un proceso ciego para la selección de pacientes eliminan los sesgos. También es importante ofrecer las tecnologías que mejor se adapten a las necesidades de diversos grupos de pacientes, así como personal multilingüe y documentos en diversos idiomas.

Referencia

1. Jansen MO, Angelos P, Schrantz SJ, Donington JS, Madariaga MLL, Zakrisson TL. Fair and equitable subject selection in concurrent COVID-19 clinical trials. *J Med Ethics.* 2021;47(1):7-11. doi:10.1136/medethics-2020-106590

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

Ensayos clínicos de no inferioridad: qué son y cuándo se deberían utilizar

Butlletí d'informació terapèutica 2020; 31(8)

http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BIT-8-2020-no-inferioridad.pdf

Resumen

En los últimos años ha aumentado mucho el número de ensayos clínicos con diseño principal de no inferioridad, sobre todo en las áreas de enfermedades infecciosas, patología cardiovascular y oncología.

El objetivo de este tipo de ensayo es demostrar que las diferencias entre el tratamiento experimental y el tratamiento control no son superiores a una determinada magnitud prefijada (margen de no inferioridad, el cual debe estar muy justificado). En caso de que se cumpla este supuesto, se puede concluir que el tratamiento experimental no es inferior al tratamiento control. Lo ideal es utilizar como grupo control el estándar de tratamiento de la patología que se está tratando.

Este tipo de ensayo se recomienda básicamente para fármacos que no se espera sean más eficaces que los fármacos ya

existentes, pero que podrían presentar potenciales ventajas en seguridad, pauta de tratamiento (vía de administración, duración, necesidad de seguimiento, etc.) o costes. Además, últimamente los ensayos con diseño de no inferioridad también se están utilizando para evaluar la seguridad de nuevos fármacos (por ejemplo, en los ensayos de seguridad cardiovascular de los nuevos hipoglucemiantes respecto a placebo).

Los ensayos de no inferioridad tienen algunas particularidades que es importante conocer para poder hacer interpretación adecuada y contextualizada de los resultados.

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

Características de los placebos
Salud y Fármacos, 4 de mayo de 2021
Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: integridad de los datos, eventos adversos, ensayos clínicos, metodología de ensayos clínicos, factores de confusión, sustancia inerte, sustancia inactiva, excipientes, certificado de análisis, CoA

Maryanne Demasi y Tom Jefferson hablan de los placebos que se utilizan en los ensayos clínicos y lamentan que no se divulgue la información sobre su composición, y dicen que eso contribuye a aumentar el control de la industria sobre la información científica [1]. A continuación, resumimos algunas de las ideas más importantes:

Lo más frecuente es que los placebos sean inertes, y se intenta que tengan una apariencia muy similar al producto experimental (color, forma, sabor, peso, olor etc.) para que ni los investigadores ni los participantes puedan saber quién está en el grupo experimental y quién están en el grupo control. Estos placebos inactivos pueden llevar algún excipiente capaz de generar eventos adversos. Cuando el placebo y el tratamiento experimental no están bien apareados, los resultados del ensayo clínico pueden verse afectados (subregistro de eventos adversos, presencia de factores de confusión, resultados incorrectos). Los autores describen un estudio con aceite de pescado para mejorar la función cardiovascular en que el grupo placebo recibió una sustancia que podría haber aumentado el riesgo cardiovascular, generando desconfianza en los resultados.

Con frecuencia, los patrocinadores fabrican su propio placebo y no revelan el contenido del placebo ni a los investigadores independientes ni al público. Sin embargo, esta información técnica y los métodos analíticos se comparten con las agencias reguladoras al entregarles el certificado de análisis (Certificate of Analysis -CoA) que acompaña las solicitudes de comercialización del nuevo producto. Se espera que las agencias reguladoras analicen si el producto experimental y el placebo han sido apareados adecuadamente, y verifiquen que las

características del placebo no interfieren con los resultados del ensayo. Sin embargo, las agencias reguladoras no suelen compartir estos CoA, a pesar de que al parecer no hay ninguna política que impida su divulgación.

Las revistas médicas tampoco exigen que los autores revelen la composición del placebo o divulguen los CoA. El comité internacional de editores de revistas médicas no tiene una política que exija su divulgación, solo Clinical Therapeutics emitió un comunicado en 2017 diciendo que los autores de artículos deberían proveer una descripción completa del placebo en la sección de metodología.

Los autores dicen que cuando investigadores independientes han tenido acceso a este tipo de información se han detectado problemas y proveen ejemplos de ensayos clínicos que utilizaron un placebo inadecuado o lo describieron de forma inconsistente (estudios con oseltamivir y con las vacunas tetravalentes para el VPH). Otro ejemplo más reciente es como se ha informado el placebo utilizado en los estudios de la vacuna contra el COVID-19 de AstraZeneca.

El artículo acaba haciendo un llamado a las agencias reguladoras para que colaboren en el desarrollo de reglas internacionales sobre la composición de los placebos, e incluyan el mandato de que dicha información se divulgue públicamente. Analizar los resultados de los ensayos clínicos con rigor científico y promover la medicina basada en la evidencia exige conocer la composición del placebo.

Referencia

- Demasi M, Jefferson T. Placebo—The Unknown Variable in a Controlled Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):577–578. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8670

Evolución del ensayo clínico aleatorizado en la era de la oncología de precisión
(Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology)

Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WM, et al.

JAMA Oncol 25 de marzo de 2021. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0379

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2777587>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)*

Tags: ensayo clínico aleatorio, cáncer, metodología, diseño del ensayo, medidas de impacto, supervivencia media, supervivencia libre de progresión, escritores médicos, industria farmacéutica, beneficios para pacientes, financiación urgente, SLP

Puntos clave

Pregunta: ¿Qué características definen a los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) modernos en oncología? ¿Se distinguen de los ECAs de décadas anteriores?

Hallazgos: En este estudio de cohorte de 298 ECAs, la supervivencia libre de progresión fue el criterio de valoración predominante en los ECA oncológicos, y la mediana del aumento en la supervivencia sigue siendo modesto. Ahora, casi todos los ECA están financiados por la industria; lo que se acompaña de

un aumento sustancial del uso de escritores médicos profesionales.

Significado: la comunidad oncológica debe considerar estudios con nuevos diseños para garantizar que los tratamientos ofrezcan importantes beneficios a los pacientes. Paralelamente, el modelo actual de financiación de los ensayos clínicos relacionados con el cáncer requiere atención urgente.

Resumen:

Importancia: En oncología, los ECA's han ido evolucionado desde su adopción generalizada en la década de 1970. En los últimos años, han surgido preocupaciones con respecto al uso de

variables subrogadas, como la supervivencia libre de progresión (SLP) y el tamaño del efecto marginal.

Objetivo: Describir las tendencias actuales de los ECAs oncológicos y compararlas con los diseños y medidas de impacto de los ECAs que se hicieron durante etapas previas.

Diseño: entorno y participantes. Estudio de una cohorte retrospectiva de ECAs con terapia sistémica contra el cáncer de mama, colorrectal y de pulmón no microcítico publicados en siete revistas importantes entre 2010 y 2020. Esta estrategia replica trabajos anteriores y permite comparar las tendencias de los ECAs publicados entre 1995 y 2004 y de 2005 a 2009.

Resultados y medidas principales: La información sobre el diseño, la financiación, los resultados y la presentación de informes de los ECA se extrajo del informe publicado sobre cada ECA. Los resultados del período actual (2010-2020) se compararon con datos de los ECAs publicados entre 1995 y 2004 y de 2005 a 2009. Se utilizaron estadísticas descriptivas y bivariadas para analizar las tendencias temporales.

Resultados: La cohorte incluyó 298 ECAs (132 [44%] de mama, 111 [37%] de cáncer de pulmón de células no microcíticas, 55 [19%] de cáncer colorrectal). El tratamiento experimental incluyó terapias con inhibidores moleculares (171 de 298 [57%]), productos citotóxicos (83 de 298 [28%]), tratamientos

hormonales (15 de 298 [5%]) e inmunoterapia (24 de 298 [8%]). El 69% (206 de 298) de los ECAs tenían objetivos paliativos. El criterio de valoración principal que más se utiliza en este momento es la supervivencia libre de progresión y ha ido aumentando sustancialmente con el tiempo (del 0% [0 de 167] al 18% [25 de 137] al 42% [125 de 298]; $p < 0,001$). Ahora, de 298 ECAs, 265 (89%) están financiados por la industria (anteriormente 95 de 167 [57%] y 107 de 137 [78%]; $P < 0,001$). El 58% (173 de 298) de los ensayos alcanzaron su criterio de valoración principal. Entre los ensayos con resultados positivos, la mejora media en la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión fue de 3,4 y 2,9 meses, respectivamente. Más de un tercio (117 de 298 [39%]) de los informes utilizaron un escritor médico profesional, y esta proporción ha ido aumentando sustancialmente (de 3 de 27 [11%] en 2010 a 12 de 18 [67%] en 2020; $P < 0,001$).

Conclusiones y relevancia: este estudio de cohorte sugiere que los ECA oncológicos contemporáneos utilizan medidas de impacto subrogadas y están financiados casi exclusivamente por la industria farmacéutica. El papel cada vez más importante de los escritores médicos” merece atención. Para demostrar que los nuevos tratamientos contra el cáncer son de gran valor, la comunidad oncológica debe considerar hasta qué punto las medidas de impacto del estudio y el tamaño del efecto aportan un beneficio significativo a los pacientes.

Calidad de los grupos control en los ensayos aleatorios de mieloma múltiple que reclutaron en EE UU: revisión sistemática (*Quality of control groups in randomised trials of multiple myeloma enrolling in the USA: a systematic review*)

Mohyuddin GR et al

The Lancet Haematology 2021; 8(4): e299-e304

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352302621000247>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: ensayos clínicos, comparadores, ECAs, protección de los participantes, diseño de ensayos clínicos, grupo control, calidad del comparador

Resumen

Hasta donde sabemos, ningún estudio ha evaluado la calidad de los grupos control de los ensayos controlados aleatorizados (ECAs) con pacientes afectados de mieloma múltiple. Nuestro objetivo fue realizar una revisión sistemática de los ECAs que involucraron tratamientos para el mieloma múltiple y determinar la calidad de los grupos control utilizados.

Se realizaron búsquedas en PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Controlled Register of Trials y CincalTrials.gov en busca de artículos de ECAs en pacientes con mieloma múltiple implementados en EE UU que hubieran iniciado la inscripción de participantes entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de junio de 2020.

Se consideró que el régimen de tratamiento del grupo control era inferior cuando antes de la inscripción se había demostrado, en un ECA previo, que otro tratamiento aportaba mejor supervivencia

libre de progresión que el tratamiento utilizado por el grupo de control. De los 49 ECAs que se identificaron, siete (14%) comenzaron a inscribir pacientes en grupos control inferiores después de que se hubiera publicado la existencia de un régimen de tratamiento superior al control. Nueve (18%) de los 49 ensayos continuaron con la inscripción de pacientes en grupos de control deficientes después de que surgieran nuevos datos durante el período de inscripción en el estudio.

La mediana de tiempo que tardaron en surgir los datos más recientes sobre la inferioridad del grupo de control desde el momento en que un ensayo inscribió al primer paciente fue de 13 meses (IQR 8-29 meses). Se publican 12 (75%) de estos 16 ECAs, y en nueve (75%) de los 12 publicados, los investigadores se superponían con los que habían participado en ensayos que habían demostrado previamente la inferioridad del grupo de control que se estaba utilizando.

Se necesita un mayor análisis de la calidad de los grupos de control en los ECAs de mieloma múltiple.

Cómo promover los ensayos descentralizados en oncología. Cómo aprender de las bases de datos de los ensayos COVID-19*(Advancing Oncology Decentralized Trials. Learning from COVID-19 Trial Datasets)*

FDA, 12 de abril de 2021

<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/advancing-oncology-decentralized-trials>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: pandemia, seguimiento remoto, FDA, Covid, monitoreo remoto. SDMT, ADAM, ADAE, ADLB, ADRS, ADEX

El Centro de Excelencia en Oncología de la FDA y la Oficina de Enfermedades Oncológicas están solicitando que los que presenten datos para apoyar las solicitudes de comercialización de nuevos fármacos o biológicos (NDA / BLA) agreguen voluntariamente en las bases de datos un indicador para que se pueda discriminar entre las evaluaciones que se hacen de forma remota y las que se hacen en los sitios de investigación. La intención es permitir que el Centro de Oncología de la FDA aprenda de los ensayos realizados durante la pandemia de COVID-19, los cuales, para reducir la posible exposición al virus, permitieron que algunos aspectos se realizaran lejos de los sitios de investigación. La FDA espera aprender más sobre las oportunidades y desafíos de estas modificaciones REMOTAS para fomentar el uso de los aspectos “descentralizados” de los ensayos clínicos de manera prospectiva durante la era post-COVID.

Entorno

- Los ensayos clínicos descentralizados (DCT, por sus siglas en inglés) pueden acarrear beneficios, incluyendo la reducción de inconvenientes para los pacientes y patrocinadores, y el mayor reclutamiento y la retención de participantes más diversos.
- En oncología, el uso de diseños totalmente descentralizados o híbridos por parte de patrocinadores comerciales ha sido poco frecuente, en parte por la incertidumbre respecto a la forma en que las evaluaciones remotas pueden afectar la calidad de los datos y los resultados.
- El COVID-19 ha conllevado modificaciones a los ensayos clínicos, por ejemplo, la realización de evaluaciones remotas para reducir la exposición de los pacientes a la infección por COVID-19 en los centros donde se realizan los ensayos.
- Muchas de estas evaluaciones remotas se iniciaron en medio de la implementación de ensayos en una gran muestra de pacientes oncológicos.
- Existe una oportunidad para valorar cómo las evaluaciones remotas han afectado los datos de los ensayos, y poder promover los ensayos descentralizados de oncología.
- Una mejor comprensión del impacto de las modificaciones incorporadas en los estudios descentralizados puede reducir la incertidumbre para los patrocinadores y los organismos reguladores, e identificar estrategias de mitigación para futuros diseños prospectivos de ensayos clínicos descentralizados.

Asunto

Actualmente no hay un enfoque estandarizado para identificar en las bases de datos de los ensayos clínicos que se envían a la FDA las modificaciones que se han hecho en la

implementación de los ensayos clínicos por la pandemia de COVID 19 .

Tener bases de datos de ensayos clínicos donde se haya estandarizado la forma de indicar las modificaciones que se autorizaron al hacer las evaluaciones remotas y las alertas a las bases de datos de Test de Símbolos y Dígitos (Symbol Digit Modalities Test -SDMT) y de Modelos de Análisis de Datos (ADAM) para discriminar las evaluaciones remotas de las evaluaciones in situ podrían ayudar a la FDA y los patrocinadores de investigación en ciencia regulatoria a caracterizar las evaluaciones remotas de los estudios oncológicos que se autorizaron y su posible impacto en los resultados, en comparación con la información recopilada *in situ*. Esta investigación puede facilitar el avance de los ensayos descentralizados en la era posterior a COVID, generando eficiencias y ventajas tanto para los pacientes como para los patrocinadores.

Evaluaciones REMOTAS: claves y comportamiento de interés durante el ensayo clínico:

- Visitas a clínicas remotas (telemedicina)
- Exámenes de laboratorios remotos
- Imágenes remotas
- Administración remota del producto en investigación
- Monitoreo remoto del sitio

* A efectos de este documento, se considera “remoto” cuando los datos se recopilan en un lugar que no es el mismo que se indica en el protocolo inicial. “Sitio del ensayo” se considera la ubicación de clínicas, laboratorios e instalaciones de imágenes que se ubican en el lugar donde está el investigador.

Para facilitar la capacidad de la FDA para entender las principales modificaciones REMOTAS que se han autorizado durante la implementación del ensayo, se pide a los solicitantes que incluyan la siguiente información en el conjunto de datos enviados:

1. Creación de un conjunto de datos COVIDMOD que documentará el momento en que se permitieron las modificaciones REMOTAS al ensayo REMOTO en respuesta al COVID19, para el paciente y para el centro.
Nombre de la base de datos: COVIDMOD
[PatientID], [Site], [ModType], [DateModStart], [DateModStop]

• **Objetivo:** documentar la fecha en la que se autorizaron las evaluaciones remotas a nivel del paciente y del centro.

Estandarizar 6 categorías de [ModType] = Visitas de telemedicina, exámenes de laboratorio remotos, Imágenes remotas, Administración remota de productos en investigación (PI), Monitoreo remoto de los centros de investigación, Otros.

Nota: Es posible que muchos ensayos no hayan exigido evaluaciones remotas, sino que hayan comenzado a permitir que

las evaluaciones *in situ* se realicen de forma remota como alternativa. En estos casos, sería útil conocer el momento en el que se permitió hacer una evaluación remota.

2. Marque las evaluaciones individuales (visitas a la clínica, pruebas de laboratorio, pruebas de imágenes, entrega de productos de investigación) según se realizaron de forma REMOTA o en el centro habitual donde se realizan los ensayos.

Marque las evaluaciones individuales que se llevaron a cabo de forma REMOTA en vez de en el lugar habitual. Una opción es crear una columna separada en los campos ADAE, ADLB, ADRS y ADEX para que la FDA pueda identificar evaluaciones / procedimientos que se llevaron a cabo de forma remota.

Esto se puede implementar mediante el uso de un conjunto de datos SUPPSV que estaría vinculado al conjunto de datos SDTM, y la visita al estudio (VS). Las bases de datos SUPPSV deberían añadir una fila cada uno para incluir detalles adicionales sobre la realización de las siguientes evaluaciones: laboratorio (remota vs *in-situ*), diagnóstico por imágenes (remota vs *in-situ*), evaluación de eventos adversos (telemedicina o en persona), administración de medicamentos (REMOTA vs *in-situ*). La información capturada en el conjunto de datos SUPPSV luego se usará para completar todas las filas en las bases de datos ADAE, ADLB, ADRS y ADEX.

Propósito: Permitir que la FDA identifique todas las evaluaciones clave que se hacen durante el ensayo (visita a la clínica, pruebas laboratorio, diagnóstico por imágenes, eliminación de medicamentos) según se hayan realizado de forma REMOTA o *in-situ*.

Nota:

Si bien es posible que las bases de datos ya estén identificando cuando se han hecho modificaciones remotas como si se tratara de desviaciones de protocolo, nos gustaría que se marcaran todas las evaluaciones remotas, en lugar de solo aquellas que se informan como desviaciones de protocolo, ya que una vez que se hacen enmiendas al protocolo para permitir las evaluaciones

remotas, estas ya no serán consideradas desviaciones del protocolo.

3. Marque las evaluaciones por imágenes y las pruebas de laboratorio para poder evaluar la calidad de los datos, incluyendo [¿Falta? S / N], [¿Fuera de la ventana/plazo? S / N], [Scan que no se puede interpretar S / N]

Propósito: Determinar si la evaluación remota de los exámenes de laboratorio o de las imágenes afecta la calidad de los datos.

Ejemplos de posibles preguntas de investigación a explorar

Comparación de datos de evaluaciones *in-situ* en comparación con evaluaciones REMOTAS

Ejemplo de preguntas de investigación:

¿Cuál es el efecto de permitir pruebas de laboratorio REMOTAS?

- Compare las tasas de datos faltantes, las tasas de exámenes que se hacen fuera de plazo o de la ventana de tiempo
- Compare la tasa de modulación de dosis, la tasa de eventos adversos (AE / SAE)

¿Cuál es el efecto de permitir que se hagan pruebas de imágenes REMOTAS?

- Compare las tasas de datos faltantes, las tasas de datos que se obtienen fuera de plazo o de la ventana de tiempo
- Compare la calidad del escaneo (interpretable frente a no interpretable)

¿Cuál es el efecto de que la telemedicina reemplace las visitas de seguimiento en persona?

- Compare las consultas perdidas, las consultas que se hacen fuera de plazo o de la ventana de tiempo
- Compare la tasa de modificación de dosis, la tasa de AE /SAE, las tasas de hospitalización

¿Cuál es el efecto de permitir la administración REMOTA de productos en investigación (PI)?

- Comparar dosis omitidas, modificaciones a la dosis

Los 5 principales desafíos de los ensayos clínicos descentralizados y cómo superarlos

(Top 5 Challenges Of Decentralized Clinical Trials And How To Overcome Them)

James Streeeter, Oracle Health Sciences

Clinical Leader, 30 de marzo de 2021

<https://www.clinicalleader.com/doc/top-challenges-of-decentralized-clinical-trials-and-how-to-overcome-them-0001>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: ensayos clínicos descentralizados, evaluación remota, recopilación remota, calidad de datos, retención de participantes, adherencia al protocolo, autenticidad de los datos, tecnología electrónica

Al implementar ensayos clínicos durante la pandemia de Covid se incorporaron técnicas remotas de recopilación de datos. Ahora se está considerando la adopción de algunas de estas estrategias una vez que la pandemia haya pasado. Antes de tomar decisiones, es importante analizar más de cerca algunos de los obstáculos que hay que enfrentar al implementar ensayos descentralizados y saber cómo abordarlos. Para obtener información sobre este tema, Informa Pharma Intelligence y

Oracle Health Sciences realizaron una encuesta a empresas biofarmacéuticas, compañías de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés) y empresas de dispositivos médicos que participan en la realización de ensayos clínicos en todo el mundo. La encuesta se llevó a cabo entre septiembre y noviembre de 2020 e incluyó a 252 encuestados calificados, en su mayoría de América del Norte y Europa.

Los encuestados indicaron que habían tenido que enfrentar algunos desafíos. Sus preocupaciones principales giraron en torno a garantizar la adherencia al protocolo, el seguimiento de

los datos, la integración de la tecnología, lograr la participación del paciente y mantener la confiabilidad y calidad de los datos.

Reto 1: Adherencia al protocolo

Asegurar la adherencia al protocolo cuando las empresas incorporan métodos remotos de recolección de datos en los ensayos clínicos descentralizados sigue siendo uno de los principales problemas operativos. Aunque la recopilación de datos de manera remota puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente, presenta algunos desafíos en otras áreas, como la privacidad y la verificación de la autenticidad de los datos.

Las leyes de privacidad y las consideraciones legales ya son bastante complejas. No solo varían entre países, sino que también se pueden manejar de manera diferente en los diferentes centros donde se realizan ensayos clínicos. Integrar diversas formas de recopilación de datos para un ensayo, y trasladar esa recopilación de datos de la clínica al hogar del paciente introduce otros elementos que se deben considerar para mantener la privacidad. También plantea nuevas preguntas, como quién controla y posee los datos: ¿el proveedor de tecnología, el patrocinador o el sitio donde se hacen los ensayos? Para poder avanzar, la industria tendrá que colaborar para descubrir las mejores formas de abordar estos problemas a escala global.

Verificar la autenticidad de los datos es otro tema importante. Si los datos se recopilan a través de un sensor portátil, es fundamental confirmar que es el participante quien está usando el dispositivo y que no se lo ha dado a otra persona. En este caso surge la necesidad de incorporar tecnologías avanzadas, como el reconocimiento facial, en los nuevos enfoques de recopilación de datos.

Reto 2. Dar seguimiento a los datos

Cuando se utilizan modelos descentralizados, el dar seguimiento de los datos puede resultar engorroso. Las técnicas virtuales están cambiando drásticamente la forma en que se recopilan los datos. Los teléfonos móviles y los dispositivos portátiles pueden proporcionar datos las 24 horas del día de diversas formas. Aunque estas estrategias aportan una mejor imagen de cómo un paciente está respondiendo a un medicamento, puede ser difícil administrar y rastrear los datos utilizando los sistemas tradicionales de captura electrónica de datos (EDC, por sus siglas en inglés).

Los sistemas tradicionales de captura electrónica de datos se basan en formularios y procesos basados en papel, lo que significa que no están diseñados para recopilar grandes volúmenes de información o para manejar muchos datos en un solo lugar. Tampoco permiten que los equipos de investigación clínica recopilen otros datos no estructurados a partir de estas fuentes nuevas.

Para que la industria continúe adoptando enfoques virtuales, se requerirán nuevas herramientas que integren la recopilación y la gestión de datos, y que ofrezcan la posibilidad de recopilar datos de nuevas fuentes y en formatos no convencionales. También es importante comprender cómo fluyen los datos hacia y desde los participantes en el estudio, los sitios donde se realiza el estudio y todos los demás involucrados en un ensayo. Esto requiere que se consideren cuidadosamente los plazos y formatos de datos, y el desarrollo de nuevos estándares para los datos.

Reto 3: Integrando las nuevas tecnologías

Las empresas de ciencias de la vida tienen dificultades para integrar las nuevas tecnologías en las diversas plataformas que se utilizan en los ensayos clínicos. Un solo estudio clínico puede involucrar hasta 30 sistemas diferentes, cada uno con credenciales, capacitación, interfases, soporte, validaciones, actualizaciones y compilaciones independientes. Manejar tantos sistemas puede generar desafíos a varios niveles. Para los pacientes es una experiencia muy fragmentada y posiblemente frustrante. También hace que los centros de investigación tengan grandes dificultades en obtener una perspectiva completa de la experiencia del paciente en el ensayo.

Antes del COVID-19, muchos desafíos de integración se centraban en cómo transferir datos desde las historias clínicas electrónicas a los sistemas de Captura Electrónica de Datos (EDC) sin problemas. Más recientemente, los hospitales y clínicas han adoptado sus propias tecnologías para manejar cosas como la telemedicina o los consentimientos electrónicos. Dado que los sitios donde se realiza el estudio a menudo trabajan con múltiples patrocinadores, y cada uno de ellos usa diferentes sistemas y tecnologías, hay que diseñar ensayos clínicos de manera que se aprovechen las herramientas que los sistemas de salud ya tienen implementadas.

Para que los ensayos descentralizados tengan éxito, habrá que utilizar una estrategia concertada que integre los diferentes sistemas y plataformas para que sea una buena experiencia para todos los involucrados: el patrocinador, los sitios donde se realiza el ensayo y los pacientes.

Reto 4: Mantener el interés de los pacientes

Aunque los métodos virtuales pueden ayudar a reclutar y retener a los participantes en los ensayos clínicos, la encuesta mostró que las empresas dedicadas a ciencias de la vida se esfuerzan en mantener a esos participantes comprometidos. Si bien esto puede parecer sorprendente, es probable que tenga que ver con el hecho de que, si bien a algunos pacientes les gusta la conveniencia de los enfoques descentralizados, otros prefieren la interacción cara a cara con los médicos.

Los ensayos descentralizados ofrecen la oportunidad de relacionarse con pacientes que normalmente no pueden o no quieren ir a un sitio físico porque viven demasiado lejos o por razones socioeconómicas. Es importante no desperdiciar esta oportunidad aplicando una solución única para todos los pacientes. En cambio, será necesario desarrollar diferentes estrategias para satisfacer mejor las necesidades específicas de las diversas poblaciones de pacientes.

Reto 5: confiabilidad y calidad de los datos

Aunque los datos adicionales que se pueden obtener a través de los nuevos sensores remotos y dispositivos portátiles constituyen uno de los aspectos más valiosos de los métodos descentralizados, estos métodos de recopilación de datos aún están evolucionando. Todavía hay muchas preguntas sobre qué métodos son los más confiables, y cómo se deben comparar los datos recopilados de diferentes maneras.

Al utilizar estrategias descentralizadas, los mismos datos del estudio o incluso de un solo paciente pueden recopilarse de

forma virtual y/o en un encuentro cara a cara. En algunos casos, los reguladores pueden requerir pruebas de que los datos recopilados de diferente forma son comparables y que el lugar de recopilación no ha influido en el resultado general del ensayo. Se pueden diseñar ensayos clínicos para ayudar a superar este desafío. Por ejemplo, durante una visita virtual, un profesional de la salud puede observar y guiar a los pacientes en la toma de sus signos vitales para tener un mejor control y mejorar la confiabilidad de los datos.

Muchas formas remotas de recopilación de datos aún están en proceso de desarrollo. Sin embargo, como industria, es necesario analizar en particular cada método de recopilación de datos y descubrir las mejores formas de mejorar la confiabilidad, y validar esta estrategia.

En el futuro hay que utilizar los ensayos clínicos virtuales

Mucho antes del COVID-19, Oracle estaba desarrollando una plataforma eClinical para superar muchos de los desafíos que surgen tras adoptar la metodología de ensayos clínicos descentralizados. Clinical One es una plataforma unificada que admite todo tipo de ensayos, es sencilla, fácil de usar, y permite recopilar y administrar toda la información clínica en un solo lugar. Su interfaz con el usuario es intuitiva y permite que todos puedan trabajar juntos fácilmente.

A medida que los ensayos clínicos incorporan más componentes virtuales, los equipos y sitios de estudio necesitan obtener más información de los pacientes, tener conocimiento clínico y control, pero utilizando sistemas menos complejos y más fáciles

de usar. Clinical One no solo recopila y administra cualquier tipo de datos de cualquier fuente, sino que también permite rastrear fácilmente los datos hasta el documento fuente. Esto ayuda a aliviar las preocupaciones sobre la integridad, accesibilidad y visibilidad de los datos. Mantener todos los datos en un solo lugar facilita su disponibilidad en cualquier momento y, durante el ensayo, se puedan compartir entre diferentes personas, procesos y sistemas.

Clinical One apoya la recopilación de datos, así como la aleatorización y la gestión de los suministros del ensayo desde la misma plataforma, logrando que los sitios y equipos de investigación en lugar de utilizar dos sistemas que estaban previamente separados puedan acceder a un sistema unificado. La plataforma también se integra fácilmente con otros sistemas y plataformas electrónicas donde los pacientes pueden informar resultados, datos de su historia clínica electrónica, dispositivos mHealth y archivos electrónicos de ensayos clínicos.

Al facilitar la incorporación de nuevas formas de recopilación de datos y componentes virtuales, Clinical One puede ayudar a las empresas a aprovechar al máximo todos los beneficios de los enfoques descentralizados y adoptar los cambios que aún están por llegar. Con esto, las empresas dedicadas a la salud pueden producir terapias que salvan vidas de forma más rápida y eficaz.

Nota de Salud y Fármacos: Es importante notar que Salud y Fármacos no ha evaluado la plataforma Clinical One y el que hayamos traducido esta nota no significa que apoyemos esta tecnología.

El fracaso de los ensayos Fase III en reumatología

Salud y Fármacos, 8 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: exceso de ensayos clínicos, criterios de selección, linfoma cutáneo de células T, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico, el cáncer de páncreas, neoplasias malignas sólidas, optimismo en ensayos clínicos

Los ensayos de fase 3 son el pilar del desarrollo de fármacos, pero a menudo no alcanzan los niveles de eficacia que se esperaba en base a los resultados de la fase 2. Según los autores de un artículo reciente [1] esto se ha documentado en los ensayos clínicos que buscan tratamientos para enfermedades como el linfoma cutáneo de células T, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico, el cáncer de páncreas y las neoplasias malignas sólidas avanzadas.

Los autores de este nuevo estudio analizaron la hipótesis de que los resultados de que los ensayos de fase 2 sobrestiman sistemáticamente la posible eficacia de los estudios de la fase 3. Para muchas enfermedades no reumatológicas el número de estudios disponibles es limitado, o las medidas de resultado son heterogéneas. Sin embargo, en el caso de la artritis reumatoide se han realizado numerosos ensayos durante los últimos 25 años y en los ensayos de artritis reumatoide y psoriásica, se han utilizado medidas de resultado consistentes durante los últimos 20 años, ofreciendo una oportunidad única para abordar esta pregunta de investigación.

Se hizo un metaanálisis sistemático para evaluar todos los ensayos controlados aleatorios, doble ciego, que investigaron fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad dirigidos a tratar la artritis reumatoide y psoriásica. En la muestra final se incluyeron 39 ensayos clínicos con tratamientos para la artritis reumatoide y 12 para la artritis psoriásica.

Se compararon las 20 medidas primarias de impacto que propone el American College of Rheumatology (ACR) mediante regresión logística de modelo mixto, y se exploraron los posibles determinantes de la sobreestimación de la eficacia. Se encontró que, en el caso de la artritis reumatoide, los resultados del ensayo de fase 2 sobrestimaron sistemáticamente los resultados de la fase 3 (razón de probabilidades que compara ACR20 en la fase 2 con la fase 3: 1,39, intervalo de confianza del 95%: 1,25-1,57, $P < 0,001$). Los datos de los ensayos de artritis psoriásica fueron similares, pero no estadísticamente significativos (razón de probabilidades que compara ACR20 en la fase 2 con la fase 3: 1,35, intervalo de confianza del 95%: 0,94-1,94, $P = 0,09$).

Las diferencias en los criterios de inclusión explicaron en gran medida las diferencias observadas en los resultados de eficacia. Los autores identificaron a los requisitos de inclusión más amplios en los ensayos de fase 2 y a la inclusión del estado de 28 articulaciones (en lugar de 66/68 articulaciones) como

principales predictores de esa desconexión. Ninguna otra variable (ya sea entre los criterios de inclusión, las características iniciales y / o la demografía) contribuyó de manera sustancial a las diferencias observadas. Dado que los estudios de Fase 3 tienen tamaños de muestra más grandes que los estudios de fase 2, es probable que las diferencias observadas se deban a una sobreestimación del efecto en la fase 2 en lugar de una subestimación de los datos de la fase 3. Los datos sugieren que el uso de criterios de inclusión más estrechos en los estudios de fase 2 conduciría a una estimación más conservadora del efecto del tratamiento.

Estimar adecuadamente la posibilidad de éxito de los ensayos Fase 3 es importante porque muchos participantes podrían estar exponiéndose a riesgos innecesario, sobre todo si se utilizan placebos en el grupo control.

Referencia

1. Kerschbaumer, A., Smolen, J.S., Herkner, H. et al. Efficacy outcomes in phase 2 and phase 3 randomized controlled trials in rheumatology. *Nat Med* 26, 974–980 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0833-4>

La inteligencia artificial y el reclutamiento en ensayos clínicos

Salud y Fármacos, 2 de mayo de 2021

Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: Genentech, Stanford, Roche, diseño, ensayos clínicos, criterios de inclusión, elegibilidad, Trial Pathfinder, Weng, OMOP, aleatorización, Flatiron Health

Palmer dice en su artículo [1] que las empresas farmacéuticas utilizan criterios arbitrarios para decidir quién es elegible para participar en los ensayos clínicos, lo que contrasta con todo el cuidado que utilizan para aleatorizar a los participantes y enmascarar su asignación al grupo experimental o control. Muchas veces se utilizan criterios de exclusión innecesarios que dejan fuera a mujeres, personas mayores y/o a minorías étnicas. Esto ha llevado a que Genentech y profesores de Stanford desarrollen criterios de elegibilidad que promuevan una participación más amplia de sujetos sin poner en riesgo la seguridad de los participantes ni la integridad de los datos.

Estos investigadores han descrito [2] una herramienta de inteligencia artificial que les ha permitido simular diversos ensayos clínicos oncológicos aplicando diferentes criterios de elegibilidad. En la mayor parte de los casos lograron ampliar los criterios de inclusión sin afectar la seguridad de los participantes. Además, las simulaciones (que se basaron en ensayos clínicos reales que reclutaron a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico) encontraron que los participantes que no solían incluirse en los ensayos se beneficiaron igual o incluso más que los que tradicionalmente participaban.

Según su análisis, ampliar los criterios de inclusión también beneficiaría a las empresas, porque al haber más personas elegibles podrían reclutar y concluir los ensayos más rápidamente, y en algunos casos obtendrían resultados más significativos.

Genetech, que es parte de Roche, está desarrollando una versión de esa herramienta para uso interno llamada Trial Pathfinder, y la utilizará en el diseño de ensayos clínicos oncológicos.

Herramientas como Trial Pathfinder podrían simplificar la forma en que se establecen los criterios de inclusión y exclusión, y según Chunhua Weng, un informático biomédico de Columbia, podrían también contribuir a racionalizar la forma en que se

determinan dichos criterios, ya que a veces simplemente se copian los de otros ensayos que han resultado ser exitosos [1].

El grupo de profesores de Stanford y empleados de Genentech utilizó datos muy estructurados de las historias clínicas electrónicas de Flatiron Health, una *startup* que Roche compró en 2018. Flatiron pasó años recopilando datos de pacientes con cáncer que recibieron tratamiento en entornos comunitarios, y los etiquetó cuidadosamente para facilitar el análisis. Esta base de datos incluye datos de decenas de miles de pacientes. Hay pocas bases de datos tan ricas y bien estructuradas como las de Flatiron [1].

Otras patologías en las que podría haber interés para invertir en generar grandes bases de datos del mundo real que se puedan utilizar para el diseño de ensayos clínicos serían los problemas inmunológicos, reumatológicos y neurológicos; y también habría que trabajar en captar las variables clínicamente significativas que se correspondan con el problema que se está estudiando [1].

Otro de los temas en los que hay que trabajar es en la inclusión de los grupos de mayor riesgo y de los que desarrollan formas más complejas de la enfermedad.

Weng es miembro de una comunidad de informáticos y expertos en ciencias de datos (*Data Science*) que han desarrollado un modelo para hacer estudios observacionales en salud, se llama OMOP y permite estandarizar los datos de las historias clínicas electrónicas. Habiendo formateado cientos de millones de historias clínicas, se han podido realizar estudios observacionales a gran escala en todo el mundo. Weng cree que las empresas farmacéuticas podrían construir sobre ese modelo [1].

Referencia

1. Palmer K. How artificial intelligence could make clinical trials smarter/ *Statnews*, 7 de abril de 2021 <https://www.statnews.com/2021/04/07/cancer-clinical-trials-pathfinder/>
2. Liu, R., Rizzo, S., Whipple, S. et al. Evaluating eligibility criteria of oncology trials using real-world data and AI. *Nature* 592, 629–633 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03430-5>

Los aportes de COVID para el futuro de la industria biofarmacéutica

Salud y Fármacos, 2 de mayo de 2021

Salud y Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: Covid, ensayos adaptativos, protocolos maestros, programas de simulación, evidencia del mundo real, ACTIV, Solidarity, Recovery, OMS, NIH, Covid-19 Evidence Accelerator, Udall, Reagan, Reagan-Udall

La pandemia por COVID obligó a la industria farmacéutica a desarrollar estrategias para comercializar tratamientos y vacunas efectivas a velocidades sin precedentes. A continuación, un resumen de un artículo publicado en Statnews, en el que Bolt y Shah discuten los métodos que utilizó la industria para lograr sus objetivos [1].

Estas estrategias incluyeron:

- Los ensayos adaptativos,
- Subdividir a los pacientes y los estadios de la enfermedad
- El uso de protocolos maestros,
- La utilización de evidencia del mundo real y
- Otras estrategias basadas en técnicas estadísticas avanzadas, ciencia de datos y análisis de bases de datos

Los autores reconocen que parte de este trabajo ha sido posible gracias a las agencias de salud pública. Por ejemplo, en marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó SOLIDARITY, un ensayo adaptativo global que evaluó cuatro opciones de tratamiento para pacientes con COVID grave en más de 100 países. A mediados de abril, en EE UU, los Institutos Nacionales de Salud y la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud anunciaron la asociación público privada *Accelerating Covid-19 Therapeutic Interventions and Vaccines* o *ACTIV* (Acelerando las Intervenciones Terapéuticas y Vacunas Covid-19) que incluye a otras agencias de salud, a varias compañías biofarmacéuticas y a diversas organizaciones sin ánimo de lucro. *ACTIV* ha desarrollado un marco de colaboración para priorizar y probar vacunas y candidatos a fármacos, incluyendo la incorporación de protocolos maestros (se explica más adelante).

En los ensayos adaptativos, los investigadores van modificando las hipótesis y los elementos del diseño del estudio en base a los resultados de los análisis de datos preliminares que se han planificado de forma prospectiva. Permiten ir aprendiendo y haciendo los ajustes necesarios a lo largo de la investigación, lo que permite reducir el tiempo de desarrollo y disminuir el número de los pacientes que se necesitan para alcanzar las medidas de impacto. La aleatorización adaptativa aumenta la probabilidad de que los pacientes sean asignados a grupos o cohortes de tratamiento más eficaces, aumentando el beneficio para los pacientes.

Los protocolos maestros generalmente incluyen elementos de los ensayos clínicos adaptativos, y permiten la evaluación simultánea de múltiples tratamientos para personas con una enfermedad específica o con subtipos de la enfermedad. Los protocolos

maestros pueden reducir el tiempo y el costo general del desarrollo de fármacos, pero prácticamente solo han sido utilizados en oncología. El ensayo RECOVERY utilizó un protocolo maestro, y mostró que la dexametasona redujo en un tercio las muertes de pacientes con Covid-19 que se encontraban utilizando ventilación mecánica. Ahora la dexametasona se utiliza como tratamiento estándar en las personas con Covid-19 grave.

A medida que el sistema de atención médica adquiere experiencia con Covid-19, la evidencia del mundo real se vuelve más valiosa. Las organizaciones que se dedican al análisis de datos, los investigadores gubernamentales y académicos, y los que estudian los sistemas de salud utilizan el *Covid-19 Evidence Accelerator* (El Acelerador de evidencia Covid-19) que lanzó la Fundación Reagan-Udall en colaboración con *Friends of Cancer Research*, que incluye datos del mundo real.

Los programas de modelado y simulación pueden evaluar el impacto de las decisiones de diseño e implementación del protocolo (como los criterios de inclusión y exclusión) en diversas poblaciones de pacientes, y predecir la inscripción de ensayos en función del rendimiento previo del sitio o de la presencia de ensayos que compitan por captar los mismos pacientes.

Estas estrategias, una mejor segmentación de las poblaciones de pacientes y de las enfermedades, y las simulaciones sobre la viabilidad del protocolo, son ejemplos de cómo las empresas pueden acelerar el desarrollo de vacunas y terapias seguras y efectivas a la vez que mejoran la calidad de los resultados de la investigación.

Vale la pena destacar que las empresas que han desarrollado estrategias para incorporar estos avances en sus carteras de I+D son las que se dedican a oncología y/o enfermedades raras. Para que otras empresas puedan incorporar estas técnicas tendrán que trabajar con organizaciones de atención médica para que les permitan acceder a las bases de datos del mundo real; con reguladores para asegurar la aceptabilidad de los nuevos diseños, y con los financiadores y grupos de defensa de pacientes para definir criterios de valoración importantes.

Uno de los problemas que se debe superar es la calidad de las bases de datos, pues las historias clínicas electrónicas no están configuradas para investigar, sino para respaldar la facturación.

Referencia

1. Bolt A, Shah S. Unprecedented development of Covid-19 vaccines, treatments points to biopharma's future. Statnews, 8 de abril de 2021. <https://www.statnews.com/2021/04/08/adaptive-trials-master-protocols-novel-approaches-pharam/>

Las historias clínicas electrónicas, las facturas, y la investigación clínica

Salud y Fármacos, 8 de mayo de 2021

Boletín Fármaco: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

Tags: evidencia del mundo real, evidencia de la práctica clínica, errores en historias clínicas, errores en facturas, historias clínicas, grandes bases de datos

Se habla mucho de utilizar las historias clínicas electrónicas y de las facturas que se presentan a los seguros médicos para obtener información sobre cómo funcionan los medicamentos en la práctica clínica, que es lo que muchos han tildado como “evidencia en el mundo real”.

Sharma et al [1] han publicado los resultados de un estudio que analizó la concordancia entre los datos de consumo de anticancerígenos orales según la historia clínica electrónica de los pacientes y las facturas al programa de Medicare. Para ello utilizaron las historias clínicas de pacientes del hospital MD Anderson de la Universidad de Texas

Los pacientes tenían 65 años o más, y un diagnóstico de cáncer de mama, próstata, riñón, colon o leucemia mieloide crónica; y mientras recibían tratamiento en el MD Anderson entre enero de 2007 y diciembre de 2012 estaban inscritos en Medicare. Se identificaron los pacientes que habían recibido anticancerígenos orales y las facturas de esos productos que se enviaron al programa de Medicare en nombre de esos mismos pacientes. El análisis de datos se realizó desde noviembre de 2017 y abril de 2019.

La muestra consistió en 170 pacientes, 208 registros en la historia clínica indicando la prescripción de esos medicamentos, y 250 facturas enviadas a Medicare. Los pacientes tenían una mediana de edad (rango intercuartílico) de 69 (65-73) años y 106 (62,4%) eran hombres. Se evaluaron 22 fármacos anticancerígenos orales diferentes. Los productos más utilizados fueron

Bicalutamida (74 registros [29,6%] en las facturas y 54 registros [25,9%] en historias clínicas electrónicas, anastrozol (36 [14,4%] registros en las facturas, 34 [16,3%] en las historias clínicas electrónicas) y pazopanib (25 [10,0%] registros en las facturas, 18 [8,6%] en las historias clínicas). El porcentaje de concordancia general entre los 2 conjuntos de datos fue del 73,8%. El porcentaje de desacuerdo fue del 26,2%. 74 facturas a Medicare (18,3%) no se encontraron en la historia clínica electrónica, y 32 medicamentos que aparecían en la historia (7,9%) no se encontraron en las facturas ($\kappa = 0,47$; IC del 95%, 0,39-0,56)

Según los autores, la tasa moderada de concordancia (es decir, 73,8%) puede deberse a varias razones. Es posible que la historia clínica no refleje el uso de un anticancerígeno oral cuando los pacientes solo los reciben en una consulta o que la historia clínica estuviera incompleta y la conciliación de la medicación no se hiciera adecuadamente. Es posible que los pacientes hubieran obtenido el medicamento por otras vías y por lo tanto no fuera necesario enviar las facturas a Medicare/

Este estudio nos lleva a concluir que las historias clínicas electrónicas y los datos de facturación no son lo suficientemente precisos para sacar conclusiones definitivas sobre el uso de medicamentos, sus costos, ni para hacer análisis de la calidad de atención y del uso adecuado de medicamentos.

Referencia

1. Sharma M, Johnson ML, Zhao H, Giordano SH, Holmes HM. Concordance Between Electronic Health Record Data and Medicare Part D Claims Data for Oral Anticancer Drug Use. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e203821. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3821

Perú: Los triplevacunados: una historia insólita en la experimentación médica con personas

Renzo Gómez Vega

Salud con Lupa, 21 de febrero de 2021

<https://saludconlupa.com/noticias/los-triplevacunados-una-historia-insolita-en-la-experimentacion-con-personas-en-el-peru/>

El doctor Germán Málaga autorizó que 40 personas recibieran tres dosis de la vacuna en estudio de Sinopharm de manera ilegal. Aunque algunos de los triplevacunados, como Luis Suárez Ognio, exviceministro de Salud, indican que lo hicieron porque sus cuerpos no generaban inmunidad a la

Covid-19, se trató de un procedimiento clandestino que no siguió norma alguna.

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