

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 25, número 2, mayo 2022



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Asesor en Publicidad y Promoción

Adriane Fugh-Berman

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Novedades sobre el Covid

El panorama de los ensayos clínicos covid-19 en América Latina y el Caribe: evaluación y desafíos Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L	1
Los ensayos de vacunas covid en pediatría Salud y Fármacos	1
Estudios no éticos con ivermectina para el covid-19 Meyerowitz-Katz G, Wieten S, Medina Arellano M d J, Yamey G.	2
Los experimentos con ivermectina en una cárcel de Arkansas recuerdan el histórico abuso médico de las minorías encarceladas Maya Yang	4
Pfizer se niega a compartir Paxlovid con el DNDi Salud y Fármacos	5
Los expertos opinan tras demandar a la FDA para acceder a los datos de los ensayos de Pfizer Maryanne Demasi, 20 de diciembre de 2021	6
Ensayos clínicos comparativos: un problema ético Rev Prescrire 2020; 40 (445): 852	8
Los ensayos de plataforma y el covid Salud y Fármacos	9
La pandemia ha impulsado el interés global para mejorar la implementación de los ensayos clínicos Salud y Fármacos	10

Globalización y Ensayos Clínicos

Cinco áreas terapéuticas centran el 63% de los ensayos clínicos en España Andrea Pérez	10
---	----

Ensayos Clínicos y Ética

La omnipresente corrupción financiera y científica de los ensayos con medicamentos psiquiátricos Whitaker R, Gøtzsche PC.	11
Obligaciones post-investigación hacia la comunidad. Principios bioéticos declamados, pero no ejercidos ni reclamados Sergio Eduardo Gonorazky	12
Los centros hospitalarios de investigación y la industria farmacéutica: estudio de caso Salud y Fármacos	12
Los polémicos experimentos de J&J en las cárceles hacen resurgir las demandas por el talco para bebés Jeff Feeley	13
Vacuna contra VPH – lesionadas y engañadas en los ensayos clínicos Ciencia y Salud Natural, 12 abril de 2022	15
Sentencian a Daniel Tejeda a 30 meses de prisión y pago de multa Salud y Fármacos	15

Comités de Ética en Investigación

Desafíos y prácticas que surgen durante las emergencias de salud pública: Una encuesta cualitativa a los los comités de ética Ekmekci PE, Güner MD, Buruk B, Güneş B, Arda B, Görkey Ş.	15
Operación de los comités de ética en investigación en Colombia, Costa Rica, Guatemala, y México: Proyecto Mesoamericano Ángeles-Llerenas A, Thrasher JF, Domínguez-Esponda R, López-Ridaura R, Macklin R	16

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La FDA advierte que hay que adherirse a los criterios de inclusión Salud y Fármacos	17
¿Ocultaron las compañías farmacéuticas a los reguladores los estudios fallidos de medicamentos para el TDAH? Ashley Bobak	17
Canadá. Los intereses comerciales pueden influir en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos, según un estudio Therapeutics Initiative, 21 de marzo de 2022	19
Divulgación de la información sobre los ensayos en Estados Unidos, la UE y el Reino Unido. Evidencia entregada al Parlamento del Reino Unido por Cochrane, Transparency International Global Health Programme y TranspariMED (RRE0024), enero de 2022	20
Retrasos importantes en la publicación de los datos clínicos por parte de la Agencia Europea del Medicamento - un estudio transversal. Paludan-Müller AS, Maclean-Nyegaard IR, Munkholm K.	22
Expertos en salud piden que no se tachen los datos de los ensayos clínicos que se incluyen en las evaluaciones de tecnología Elisabeth Mahase	23
Interrupción temprana, notificación de resultados y publicación de ensayos clínicos pediátricos Brewster R, Wong M, Magnani CJ et al.	23
Entrada en vigor del nuevo reglamento de ensayos clínicos de la Unión Europea Salud y Fármacos	24
Extensión a la guía sobre el plan de análisis estadístico para los ensayos clínicos de fase temprana Homer V, Yap C, Bond S, Holmes J, Stocken D, Walker K et al.	26
España. Las farmacéuticas elaboran el primer código que regula el tratamiento de los datos de pacientes en ensayos clínicos Andrea Muñoz	26
El sector privado se beneficiará de la investigación sin ánimo de lucro que se haga en Italia Salud y Fármacos	27
Las guías de ensayos clínicos de la FDA comparten los objetivos de la Administración Biden para avanzar en el desarrollo de tratamientos contra el cáncer. FDA, 1 de marzo de 2022	28
Desarrollo de medicamentos centrados en el paciente: La FDA finaliza la guía para identificar lo que es importante para los pacientes Joanne S. Eglovitch	29
Guía de la FDA para el uso de tecnología digital en los ensayos clínicos Salud y Fármacos	30

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Cómo afrontar los nuevos retos de los procesos de consentimiento informado en el contexto de la investigación traslacional: el caso del consorcio CARPEM. Jacquier E, Laurent-Puig P, Badoual C, Burgun A, Mamzer MF.	31
Incertidumbres sobre el futuro uso de los datos de los participantes en el estudio Medical Ethics Advisor, abril 2022	32

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

Estudios de biología oncológica ¿se pueden reproducir los resultados? Salud y Fármacos	34
Declaraciones de conflictos de interés en artículos de ensayos clínicos escritos por australianos Salud y Fármacos	36
Diseños de ensayos clínicos que prometen resultados más rápidos Salud y Fármacos	36

Cómo algunos intermediarios están alterando el modelo de suministro de ensayos clínicos PWC, 1 de diciembre de 2021	38
Ventajas de los estudios descentralizados Salud y Fármacos	39
Canadá apuesta por los estudios descentralizados Salud y Fármacos	40
Los centros donde se realizan los ensayos clínicos y los ensayos descentralizados Salud y Fármacos	41
Desviaciones y enmiendas al protocolo Salud y Fármacos	42

Novedades sobre el Covid

El panorama de los ensayos clínicos covid-19 en América Latina y el Caribe: evaluación y desafíos (The landscape of COVID-19 clinical trials in Latin America and the Caribbean: assessment and challenges).

Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L

Rev Panam Salud Publica. 2020 Dec 23;44:e177. doi: 10.26633/RPSP.2020.177.

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53150/v44e1772020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

En respuesta a la pandemia por covid-19 se están realizando un número considerable de ensayos clínicos en todo el mundo, incluso en países de ingresos bajos y medios como los de la región de América Latina y el Caribe. Sin embargo, la abundancia de estudios no necesariamente acorta el camino para encontrar intervenciones seguras y eficaces frente a covid-19.

Se analizaron los ensayos para el tratamiento y la prevención de la covid-19 que se han realizado en los países de América Latina y el Caribe y que están registrados en la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud, y se identificó una tendencia hacia la realización de estudios pequeños, repetitivos y no rigurosos que duplican los

esfuerzos y merman los recursos limitados, sin producir conclusiones significativas sobre la seguridad y la eficacia de las intervenciones evaluadas.

Asimismo, se evaluaron los desafíos que plantea la realización de investigaciones científicamente sólidas y socialmente valiosas en la región de América Latina y el Caribe a fin de ofrecer recomendaciones que alienten la realización de ensayos clínicos que tengan más probabilidades de producir evidencia sólida durante la pandemia.

Artículo disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Los ensayos de vacunas covid en pediatría

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: investigación clínica, reclutamiento, población vulnerable, participantes en ensayos clínicos, ética en investigación clínica, pandemia

Cabiedes-Miragaya y Galende-Dominguez han publicado un artículo en el Journal of Medical Ethics [1] describiendo las circunstancias en que se consideraría ético realizar ensayos clínicos de vacunas covid en población pediátrica. A continuación, resumimos los puntos que consideramos más importantes:

- Es importante hacer ensayos clínicos de las vacunas covid en población pediátrica porque tienen características fisiológicas propias (mayor contenido de agua que los adultos, inmadurez de algunos procesos enzimáticos, respuestas inmunitarias diferentes a las de los adultos). Estas características también difieren entre los subgrupos de esa población. Consecuentemente, los resultados de los ensayos clínicos en población adulta no pueden extrapolarse a los niños y adolescentes, por lo que según las autoras, hay una obligación ética de hacer ensayos clínicos en niños y adolescentes, de forma ordenada.
- Los ensayos clínicos en población pediátrica no se deberían hacer hasta que no se haya establecido la eficacia y seguridad de las vacunas en la población adulta. Los adultos pueden entender mejor el protocolo de investigación y dar su consentimiento con pleno conocimiento de los riesgos y posibles beneficios que acarrea el ensayo. Este acercamiento es consistente con las recomendaciones del National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: mientras sea posible, los riesgos de la investigación deben recaer sobre la población adulta y no en los niños.
- También es importante entender mejor la patogenia del síndrome de inflamación multisistémica en los niños, y su relación con la respuesta inmunológica, para evitar que los que participen en estos ensayos clínicos corran riesgos innecesarios.
- Para que los menores de 18 años puedan participar en ensayos clínicos, los padres tendrán que haber otorgado su consentimiento, y los menores, en la medida que sean capaces de entender la información y comunicar sus opiniones, deberán dar su asentimiento.
- En la medida de lo posible, los ensayos se deben realizar primero en los grupos de mayor edad, y paulatinamente ir inscribiendo a niños cada vez más jóvenes. Esto porque los adolescentes mayores están en mejor posición para otorgar su consentimiento informado, y los niños más pequeños tienen más dificultades para comunicar su estado físico y emocional. Las autoras afirman que de no hacerse así, los niños más jóvenes se expondrían a mayores riesgos que otros participantes en el mismo estudio. Otra razón para mantener este orden es que el covid infantil no es muy frecuente y los casos graves son pocos.
- Las autoras recuerdan que la emergencia sanitaria no justifica que se relajen los criterios éticos que deben regir la investigación en seres humanos, sobre todo cuando se involucra a población pediátrica.
- El artículo incluye la lista de ensayos covid que en mayo de 2021 se estaban realizando en población pediátrica, y una discusión de las vacunas covid como bien público global.
- Las autoras critican que al informar los resultados de algunos ensayos se haya incluido a los adolescentes de 16-17 años con

la población adulta, y dicen que, dadas sus características biológicas, los resultados en este grupo de población se deberían haber informado por separado. Esto es especialmente importante cuando estos resultados se utilizan para orientar los ensayos clínicos en grupos más jóvenes.

- Todos los ensayos clínicos en pediatría se deben implementar respetando los más altos estándares éticos y científicos.

Estudios no éticos con ivermectina para el covid-19 (*Unethical studies of ivermectin for covid-19*)

Meyerowitz-Katz G, Wieten S, Medina Arellano M d J, Yamey G.

BMJ 2022; 377 :o917 doi:10.1136/bmj.o917

<https://www.bmj.com/content/377/bmj.o917>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: estándares éticos, emergencia sanitaria, relajación estándares éticos, ensayos clínicos no éticos, pandemia, ensayos clínicos en México, fraude en la investigación clínica, estudios retractados, prisioneros, estudios en prisioneros, Arkansas, crisis de salud, investigación clínica durante emergencias

Cuando la investigación está mal hecha, no podemos saber si el medicamento es seguro o eficaz

Durante los brotes de enfermedades, dada la urgencia de desarrollar nuevos tratamientos, podría haber una tendencia a favorecer la rapidez a expensas de sacrificar el rigor científico de la investigación. Sin embargo, tras el brote de ébola de 2014-16 en África occidental, la Academia Nacional de Medicina de EE UU afirmó claramente en un informe sobre la ética de la investigación que "durante epidemias, la investigación sigue estando sujeta a los mismos requisitos científicos y éticos básicos que rigen toda la investigación en seres humanos" [1]. Al principio de la pandemia por covid-19, los especialistas en ética advirtieron a los investigadores contra el "excepcionalismo de la investigación en la pandemia", o lo que es lo mismo, la relajación de las normas éticas por la urgencia de la crisis [2]. A pesar de estas advertencias, hay muchos ejemplos de investigadores que han tratado el covid-19 exactamente como eso: una excepción a los rigurosos estándares a los que debemos someter la investigación médica [3]. No hay mejor ejemplo que la investigación sobre la ivermectina para el covid-19.

La ivermectina se utiliza para tratar una serie de enfermedades parasitarias, como la oncocercosis y las helmintiasis. Por su actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 [4] se probó para el posible tratamiento y prevención del covid-19. Los ensayos aleatorios iniciales y las revisiones sistemáticas sugirieron que el fármaco aportaba grandes beneficios, por ejemplo, una reducción de los ingresos hospitalarios y una mejora de las tasas de supervivencia [5,6]. Resulta que muchos de los resultados eran - literalmente- demasiado buenos para ser verdad [7].

Un análisis de 26 ensayos importantes sobre el uso de la ivermectina para prevenir y tratar el covid 19 descubrió que más de un tercio presentaba "errores graves o signos de posible fraude" [7]. Un metaanálisis importante que sugería que el fármaco aportaba grandes beneficios para la supervivencia fue retractado [6]. Los autores realizaron un nuevo análisis y

Documento Fuente

1. Cabiedes-Miragaya L, Galende-Domínguez I. COVID-19 vaccines: a look at the ethics of the clinical research involving children. J Med Ethics. 2022 Feb 10;medethics-2021-107941. doi: 10.1136/medethics-2021-107941. Epub ahead of print. PMID: 35144979; PMCID: PMC8844969.
<https://jme.bmj.com/content/early/2022/02/09/medethics-2021-107941.long>

descubrieron que el efecto de la ivermectina sobre la supervivencia que su retractado estudio había mostrado "dependía de la inclusión de estudios con un alto riesgo de sesgo o posible fraude médico"[8]. El editor del American Journal of Therapeutics publicó una expresión de preocupación sobre otro metaanálisis de alto perfil, señalando datos sospechosos en varios de los estudios incluidos y concluyó que "la exclusión de los datos sospechosos parece invalidar los hallazgos relativos al potencial de la ivermectina para disminuir la mortalidad por infección por covid-19" [9].

Escándalos éticos

Dos escándalos éticos recientes han ensombrecido aún más la investigación sobre la ivermectina. En primer lugar, un informe sobre un estudio experimental realizado en Ciudad de México, en el que se entregaron casi 200.000 botiquines con ivermectina a residentes con covid-19 fue retirado del servidor de preimpresión SocArXiv [10]. El informe se retractó, según el director de SocArXiv, porque el experimento se llevó a cabo "sin el consentimiento adecuado ni las protecciones éticas apropiadas" [11]. En segundo lugar, en un experimento realizado en una cárcel de Arkansas (EE UU), cuatro encarcelados desarrollaron graves efectos secundarios después de que un médico les administrara altas dosis de ivermectina como supuesto tratamiento contra el covid-19 sin su conocimiento [10]. Los cuatro han demandado a la cárcel.

La falta de consentimiento no fue la única violación ética en estos dos escándalos. Los participantes en la investigación se expusieron a los riesgos de sufrir los efectos secundarios del fármaco sin saber que se les había administrado ivermectina. En México, al no informar a los participantes, se infringió un derecho humano establecido en la constitución mexicana: el derecho de acceso a la información [12]. El caso de Arkansas plantea problemas adicionales, ya que se trata de personas encarceladas, que corren el riesgo de ser coaccionadas y explotadas cuando se inscriben en una investigación clínica.

También se puede decir que, en medio de una emergencia, realizar una investigación de tan baja calidad, con un fármaco, que no permitirá sacar conclusiones sobre su eficacia es poco ético y un despilfarro de recursos. Esa es la situación en la que nos encontramos hoy: todavía no está claro si la ivermectina es segura o aporta algún beneficio para el tratamiento o la prevención del covid-19 [13]. La investigación defectuosa y

potencialmente fraudulenta representa una enorme oportunidad perdida para responder a una importante pregunta de investigación.

Abandonar el excepcionalismo en la investigación

En un contexto de emergencia mundial de salud, la presión para actuar rápidamente y hacer algo en lugar de esperar, puede provocar que los investigadores causen daños o agraven las injusticias ya existentes. Pero la respuesta no es abandonar la investigación durante las crisis, pues podría resultar en una "atención inadecuada, ineficaz o incluso perjudicial" [14]. La respuesta es abandonar la posición de excepcionalidad en la investigación.

Esa posición de excepcionalidad no es necesaria para realizar ensayos rápidos e informativos durante una pandemia. El ensayo RECOVERY, por ejemplo, es un éxito de colaboración que permitió descartar rápida y eficientemente tratamientos ineficaces como el lopinavir-ritonavir e incorporar otros eficaces como la dexametasona [14,15]. El ensayo se inició en marzo de 2020 y publicó sus primeros resultados en junio de 2020, identificando un tratamiento eficaz para el covid-19 tan sólo 10 semanas después de inscribir al primer participante, y se hizo respetando altos estándares éticos [16].

El Consejo de Bioética de Nuffield ha recomendado varias estrategias para realizar investigación ética incluso durante situaciones de crisis [17]. Entre estas se incluyen la necesidad de que los equipos de investigación incluyan a la comunidad local en el desarrollo de los protocolos para garantizar que un ensayo sea aceptable. Los financiadores de la investigación deben exigir planes de participación comunitaria inclusiva en todas las propuestas, y deben colaborar con los gobiernos, las instituciones nacionales de investigación y los organismos multilaterales al comienzo de una emergencia para acordar las prioridades de investigación. Los comités de ética en investigación deben considerar "si los procesos de consentimiento propuestos son los más apropiados y sensibles que se pueden lograr, dadas las circunstancias" [17]. La urgencia de una pandemia nunca es una excusa para realizar estudios mal diseñados, infringir los principios éticos o violar los derechos humanos.

Notas a pie de página

Conflictos de interés: Los autores del artículo dijeron haber leído y comprendido la política del BMJ sobre la declaración de intereses y afirmaron lo siguiente. GM-K ha participado en el descubrimiento de documentos potencialmente fraudulentos sobre la ivermectina para el covid-19. El anterior centro de investigación posdoctoral de SW recibió financiación de la Fundación Arnold.

Referencias

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Integrating clinical research into epidemic response: the Ebola experience. National Academies Press, 2017. Google Scholar
2. London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science* 2020;368:476-7. doi:10.1126/science.abc1731 pmid:32327600 Abstract/FREE Full Text Google Scholar

3. Rosendaal FR. Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Gautret et al 2010, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106063. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106063 pmid:32674928 CrossRef PubMed Google Scholar
4. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787 pmid:32251768 CrossRef PubMed Google Scholar
5. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther* 2021;28:e434-60. doi:10.1097/MJT.0000000000001402 pmid:34145166 CrossRef PubMed Google Scholar
6. Hill A, Garratt A, Levi J, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection [Retracted]. *Open Forum Infect Dis* 2021 doi:10.1093/ofid/ofab358 CrossRef Google Scholar
7. Schraer R, Goodman J. Ivermectin: how false science created a covid "miracle" drug. *BBC News* 2021 Oct 6. <https://www.bbc.co.uk/news/health-58170809>
8. Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: addressing potential bias and medical fraud. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:b645. doi:10.1093/ofid/ofab645 pmid:35071686 CrossRef PubMed Google Scholar
9. Manu P. Expression of concern for Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 Infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther* 2022;29:e232. doi:10.1097/CND.0000000000000400 pmid:35142702 CrossRef PubMed Google Scholar
10. Dyer O. Covid-19: Mexico City gave ivermectin kits to people with covid in "unethical" experiment. *BMJ* 2022;376:o453. doi:10.1136/bmj.o453 pmid:35193882 FREE Full Text Google Scholar
11. Cohen PN. SocArXiv Steering Committee. On withdrawing "Ivermectin and the odds of hospitalization due to COVID-19," by Merino et al. *SocArXiv* 2022. <https://socopen.org/2022/02/04/on-withdrawing-ivermectin-and-the-odds-of-hospitalization-due-to-covid-19-by-merino-et-al/>
12. Political Constitution of the United States of Mexico. (1917, with reforms and additions through October of 2015), Institute of Legal Research, UNAM. <https://www2.juridicas.unam.mx/constitucion-reordenada-consolidada/en/vigente>
13. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD015017. pmid:34318930 PubMed Google Scholar
14. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al., RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436 pmid:32678530 CrossRef PubMed Google Scholar
15. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282 pmid:32187464 CrossRef PubMed Google Scholar
16. University of Oxford. The recovery trial—two years on. 2022. <https://www.ox.ac.uk/news/features/recovery-trial-two-years>
17. Nuffield Council on Bioethics. Research in global health emergencies: ethical issues. 2020. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>

Los experimentos con ivermectina en una cárcel de Arkansas recuerdan el histórico abuso médico de las minorías encarceladas (*Arkansas jail's ivermectin experiments recall historical medical abuse of imprisoned minorities*)

Maya Yang

The Guardian, 14 de febrero de 2022

<https://www.theguardian.com/us-news/2022/feb/14/arkansas-prison-covid-19-ivermectin-experiment-minorities-medical-abuse>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)*

Tags: investigación clínica en humanos, ética en la investigación, abuso en la investigación clínica, grupos vulnerables, prisioneros, eventos adversos durante ensayos clínicos, engaño de los participantes en ensayos clínicos, Guatemala, Cutler, Tuskegee, prisión de Pensilvania

A finales de agosto del año pasado, cuatro reclusos del centro de detención del condado de Washington, en el noroeste de Arkansas, contrajeron covid-19. Durante los siguientes días, los cuatro hombres fueron trasladados al bloque de cuarentena de la prisión.

En ese bloque, los reclusos recibieron un cóctel de medicamentos, y empezaron a sufrir una serie de efectos secundarios, como problemas de visión, diarrea, heces con sangre y calambres estomacales.

Más tarde descubrieron que les habían recetado, sin su consentimiento, dosis significativamente altas de ivermectina, un antiparasitario que se utiliza habitualmente en animales de granja, como vacas y caballos.

La historia de lo que pudo ocurrir en un pequeño lugar de Arkansas ha conmocionado a muchos estadounidenses y se ha convertido en símbolo de las divisiones políticas desencadenadas por la pandemia. La trama refleja la creciente obsesión por la ivermectina como tratamiento para las infecciones por el virus covid-19, especialmente entre los partidarios de la derecha política de EE UU, incluidos los antivacunas.

Pero también repite la terrible historia de racismo de EE UU, ya que la supuesta experimentación impuesta a los reclusos de Arkansas recuerda la espeluznante historia de explotación médica de las comunidades y reclusos de color por parte de las autoridades estadounidenses. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), así como la FDA, han advertido contra el uso de la ivermectina para el covid-19.

El mes pasado (en enero 2022), la sección de Arkansas de la Unión Americana de Libertades Civiles (ACLU) presentó, en nombre de los afectados, una demanda contra la cárcel del condado de Washington, el sheriff del condado de Washington, Tim Helder, y el médico de la cárcel, el Dr. Robert Karas.

El 22 de agosto de 2021, uno de los demandantes medía 1,80 m y pesaba 71,6 kg. Para su tamaño, la dosis de ivermectina aprobada para tratar los gusanos es de 0,2 mg/kg en una sola dosis, lo que dado su tamaño serían 14 mg. Según la demanda, se le administraron 48 mg durante cuatro días, 3,4 veces la dosis aprobada.

Otro demandante, con historia de problemas cardiovasculares (sufrió tres ataques cardíacos en 2018) media 6 pies 1 pulgada y pesó 191 libras (86,6 kg) el 21 de agosto de 2021. La dosis aprobada de ivermectina para combatir los gusanos para alguien de su tamaño es de 0,2 mg/kg, en una sola dosis, o 17 mg. Se le

recetaron 36 mg del fármaco el 22 de agosto, seguidos de 24 mg diarios entre el 23 y el 25 de agosto. La dosis total, 108 mg, era casi 6,3 veces superior a la aprobada.

Cuando los demandantes recibieron el tratamiento se les dijo que se trataba simplemente de "vitaminas", "antibióticos" y "esteroides", dice la demanda.

La FDA ha advertido contra el uso de la ivermectina para tratar el covid-19. Entre los efectos secundarios de la sobredosis de ivermectina enumerados por la agencia figuran: náuseas, diarrea, presión arterial baja, reacciones alérgicas como picor y urticaria, convulsiones, coma e incluso la muerte.

"Nadie -incluyendo los individuos encarcelados- debería ser engañado y sometido a experimentos médicos", dijo Gary Sullivan, director jurídico de la ACLU de Arkansas.

A pesar de que, en general, las acusaciones han generado gran indignación, durante la primera semana de febrero, algunos funcionarios locales de Arkansas elogiaron a Karas por "haber hecho bien su trabajo".

"El Dr. Robert Karas y el Karas Correctional Health han tratado eficazmente... casos [en la cárcel], sin que se produjera ninguna muerte a consecuencia de la infección por el virus", decía una resolución aprobada recientemente por el comité de cárceles y cumplimiento de la ley de un tribunal local.

La explotación a la que se enfrentaron los reclusos de Arkansas refleja la larga historia que tiene EE UU de abuso médico en contra de las comunidades vulnerables de color, incluyendo los reclusos.

Entre 1946 y 1948, el Servicio de Salud Pública de EE UU (USPHS) y la Oficina Sanitaria Panamericana trabajaron con múltiples organismos guatemaltecos en una investigación médica financiada por el gobierno estadounidense. La investigación consistió en exponer deliberadamente a guatemaltecos, incluyendo soldados, prisioneros, prostitutas y enfermos mentales, a la sífilis y a otras enfermedades de transmisión sexual.

En dos años, más de 1.300 personas fueron expuestas a la sífilis, la gonorrea o el chancroide. En 2011, la Comisión Presidencial para el Estudio de Cuestiones Bioéticas reveló que sólo unos 700 infectados recibieron algún tipo de tratamiento, mientras que otros 83 murieron.

Según detalles que solo salieron a la luz hace 10 años, uno de los investigadores, John Charles Cutler, inyectaba bacterias de gonorrea y sífilis en los ojos de los pacientes, a menudo en forma de pus. En un estudio, infectó a prostitutas con gonorrea introduciendo en sus vaginas un bastoncillo de algodón con la bacteria con "una fuerza considerable".

A continuación, Cutler ordenó a las prostitutas que mantuvieran relaciones sexuales con los hombres que quería estudiar, incluyendo prisioneros y miembros del ejército.

Otros investigadores rasparon los penes de los hombres con agujas y luego aplicaron material sifilítico alrededor de las abrasiones. A veces, las mujeres eran sometidas a inyecciones de pus infectado en su medula espinal.

Según los expertos, la investigación no aportó ninguna información médica útil y se ocultó durante décadas hasta que un historiador médico del Wellesley College descubrió las historias clínicas entre los papeles de Cutler.

Posteriormente, Cutler pasó a ser uno de los principales investigadores de la última parte del infame experimento sobre la sífilis de Tuskegee. A partir de 1932 y durante 40 años, funcionarios del gobierno estadounidense de un área rural de Alabama dejaron de tratar a hombres negros infectados con sífilis, sin su conocimiento, para que los médicos pudieran monitorear la evolución de la enfermedad y analizar sus cuerpos cuando murieran.

El estudio se inspiró en creencias pseudocientíficas y racistas perjudiciales, incluyendo las que aceptaban que los afroamericanos tenían el cerebro poco desarrollado y los genitales demasiado grandes. Los investigadores también creían que los negros eran muy propensos a las enfermedades de transmisión sexual, y no se podía convencer a todos los negros de que recibieran tratamiento para la sífilis.

Los experimentos, en los que participaron 600 hombres negros, se conocieron como el Estudio de la Sífilis de Tuskegee. El USPHS calificó la investigación como un "estudio de naturaleza (*study in nature*)" más que como un experimento, cuyo objetivo era simplemente controlar la progresión de la sífilis en una comunidad que supuestamente se negaba a recibir tratamiento.

Los hombres eran en su mayoría aparceros y muchos nunca habían visitado a un médico. Los médicos del USPHS les dijeron que estaban siendo tratados por "mala sangre", un término que en esa época se utilizaba para referirse a una variedad de enfermedades.

A cambio de su participación, los hombres recibían exámenes médicos gratuitos, comidas gratis y seguro de entierro. Muchos de ellos murieron, se quedaron ciegos o se volvieron locos.

Cutler dijo en un documental de 1993: "Era importante que supuestamente no recibieran tratamiento, y no hubiera sido

deseable utilizar grandes cantidades de penicilina para tratar la enfermedad, porque hubiera interferido con el estudio".

Del mismo modo, desde la década de 1950 hasta la de 1970, los reclusos de la prisión de Holmesburg en Filadelfia, muchos de los cuales eran negros, fueron sometidos a una serie de experimentos médicos.

En colaboración con la Universidad de Pensilvania, los médicos y los funcionarios de la prisión experimentaron con cientos de presos durante casi dos décadas. Utilizaron a los presos para probar cremas faciales, perfumes, detergentes y tratamientos contra el eczema.

Otros fueron sometidos a experimentos que incluían sustancias mucho más peligrosas, como isótopos radiactivos, LSD, agentes de guerra química y dioxinas, una clase de productos químicos, muy tóxicos, que se suelen utilizar para blanquear la pasta de papel y fabricar pesticidas.

Un recluso dijo que le pagaron US\$10 por dejarse inyectar una "rara enfermedad de la India", y US\$5 adicionales cuando desarrolló un absceso.

En 2018, el decano de Penn Medicine emitió una disculpa por los experimentos, diciendo que el "trabajo realizado ... fue terriblemente irrespetuoso con los individuos -muchos de los cuales eran hombres negros encarcelados- negándoles la autonomía y el consentimiento informado que la comunidad médica ahora considera esenciales para realizar una investigación ética".

A mediados de febrero de 2022, Karas había presentado una moción para que se desestimara la demanda de la ACLU contra él y la cárcel del condado de Washington.

Las acciones de Karas encapsulan no sólo la horrible historia del sistema carcelario del sur de EE UU, sino también la continua explotación de las comunidades vulnerables, incluyendo los reclusos de color.

Como dijo un recluso cuando se enteró de que había sido sometido a tratamientos con ivermectina: "Tengo miedo. Si estaban tan dispuestos a poner algo en mis píldoras y darme una píldora sin que yo lo supiera, podrían hacer lo mismo y engañarme poniendo algo en mi zumo, en mi comida... No puedo confiar en ningún profesional de la salud. No puedo confiar en ninguno de los guardias".

Pfizer se niega a compartir Paxlovid con el DNDi

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: pandemia, covid, ensayos clínicos, África, ANTICOV, antivirales, nirmatrelvir, ritonavir, SARS-CoV-2, MPP, Banco de Patentes de Medicamentos

La Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi) quiere realizar el ensayo clínico ANTICOV en diez

países africanos. Su objetivo es identificar tratamientos para el covid leve-moderado, especialmente los que se puedan aplicar en entornos de bajos recursos. A tal efecto, según el artículo publicado en Nature que resumimos a continuación [1] a principios de 2022, DNDi solicitó a Pfizer las dosis requeridas de Paxlovid para tratar a entre 1.000 y 2.000 participantes en el

ensayo ANTICOV, pero la empresa se negó a proporcionarlas diciendo que querían hacer ensayos similares.

Según los defensores de la salud global, esta decisión de Pfizer contribuye y agrava las desigualdades existentes en el acceso a las vacunas y los tratamientos covid.

En diciembre de 2021, Pfizer anunció que Paxlovid reducía las necesidades de hospitalización o las muertes por covid-19 en un 88% si los adultos en riesgos de desarrollar una enfermedad grave recibían el medicamento durante los primeros cinco días tras la aparición de los síntomas. La FDA lo aprobó poco después para uso en emergencia en pacientes ambulatorios.

Paxlovid es una combinación de: nirmatrelvir y ritonavir. El nirmatrelvir bloquea una proteína del SARS-CoV-2 que interviene en la replicación viral, y el ritonavir actúa en el hígado para evitar la rápida descomposición del nirmatrelvir. El ritonavir también se utiliza para tratar las infecciones por VIH y hepatitis C.

Los problemas de abastecimiento de nirmatrelvir impiden que Pfizer se pueda comprometer a fabricar más de 120 millones de dosis de tratamiento en 2022, y ha prometido entregar 4 millones a UNICEF para su distribución en países de bajos y medianos ingresos.

Por otra parte, Pfizer compartió la propiedad intelectual con el Banco de Patentes de Medicamentos (Medicines Patent Pool o MPP) para que otras empresas puedan producir versiones genéricas y venderlas en 95 países de ingresos bajos y medios. El 17 de marzo el MPP dijo haber firmado acuerdos con 35

empresas para producir Paxlovid, aunque dijo no habría dosis genéricas disponibles hasta 2023.

Una de las desventajas de Paxlovid es que se tiene que administrar durante los primeros cinco días de la enfermedad, y en los países de bajos ingresos la mayoría de los diagnósticos se hacen más tarde. DNDi quiere ver si la combinación Paxlovid con el esteroide inhalable budesónida logra retrasar la aparición de respuestas inmunes dañinas, que son las que contribuyen a agravar la enfermedad. DNDi también quiere probar la combinación de Paxlovid y fluoxetina (Prozac), suponiendo que los resultados de sus otros ensayos con fluoxetina demuestran que el fármaco tiene propiedades antivirales.

Uno de los problemas es que el acuerdo de Pfizer con MPP incluye una cláusula que obliga a las empresas a obtener el permiso de Pfizer antes de combinar su Paxlovid genérico con otros productos, o de entregar sus medicamentos a los investigadores que pretendan estudiar diversas combinaciones. No es inusual que las empresas farmacéuticas duden en permitir que investigadores externos realicen estudios con medicamentos como el Paxlovid, que aún no han recibido la aprobación regulatoria formal.

Documento Fuente

1. Ledford H, Maxmen A. African clinical trial denied access to key COVID drug Paxlovid. *Nature* 604, 412-413 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00919-5>

Referencias

Hammon, J. et al. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542> (2022).

Los expertos opinan tras demandar a la FDA para acceder a los datos de los ensayos de Pfizer

(Experts weigh in after suing FDA for access to Pfizer trial data)

Maryanne Demasi, 20 de diciembre de 2021

<https://maryannedemasi.com/publications/f/experts-weigh-in-after-suing-fda-for-access-to-pfizer-trial-data>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)*

Tags: AUE, EUA, transparencia en la investigación, datos de los ensayos clínicos, FDA, ARNm, Comirnaty, Profesionales de la Salud Pública y la Medicina por la Transparencia, PHMPT, Jefferson, Departamento de Justicia, información de eventos adversos, farmacovigilancia, Kheriaty, FOIA, secreto comercial, vacunas covid, pandemia

En diciembre de 2020, la agencia reguladora de medicamentos de EE UU (FDA) concedió la autorización de uso en emergencia a la vacuna de ARNm Covid-19 de Pfizer con datos limitados de los ensayos de fase III.

La urgencia de la pandemia hizo que se revisaron los datos de los ensayos más rápidamente de lo habitual. La FDA tardó 108 días en hacer lo que normalmente le toma una media de 10 meses.

Inmediatamente, surgieron dudas sobre la rapidez con la que la agencia tomó su decisión.

En agosto de 2021, la FDA concedió la aprobación formal a la vacuna de ARNm de Pfizer (Comirnaty), sin divulgar las bases de datos para que se pueda hacer un escrutinio independiente.

Los expertos se preocuparon porque toda la información disponible públicamente sobre un medicamento autorizado provenía de artículos de revistas, comunicados de prensa y evaluaciones de las agencias reguladoras, y todas esas fuentes están sujetas a conflictos de intereses y sesgos.

Los científicos se movilizan por la transparencia

Un grupo de más de 80 funcionarios de salud pública e investigadores médicos formaron una alianza para tratar de obtener y difundir los datos que la FDA revisó para autorizar la vacuna de Pfizer.

El grupo sin ánimo de lucro, denominado Profesionales de Salud Pública y Medicina por la Transparencia (PHMPT), presentó una demanda ante el Tribunal de Distrito de Estados Unidos, en Fort Worth, Texas, en septiembre de 2021. El Dr. Aaron Kheriaty, es uno de los miembros que lidera la petición.

"A un grupo de nosotros nos preocupaba el diseño del ensayo, su corta duración y la desorganización del sistema de vigilancia de los eventos adversos durante el periodo de post-comercialización", dijo el Dr. Kheriaty.

Por ejemplo, a Pfizer se le permitió eliminar al grupo control después de sólo dos meses. "El grupo placebo fue eliminado básicamente porque la vacuna se ofreció a todos los que habían recibido el placebo, por lo que no pudieron mantener un grupo control", dijo el Dr. Kheriaty.

La demanda sustentada en la Ley de Libertad de Información (FOIA) estipulaba que, según la ley federal, los datos y la información de los documentos presentados ante la FDA debían ponerse a disposición del público, excepto en circunstancias extraordinarias.

El objetivo era garantizar la transparencia y la rendición de cuentas por parte del gobierno.

El profesor Tom Jefferson es otro de los miembros del PHMPT y del Grupo de Trabajo de Investigación sobre Prevención y Control de Infecciones Covid-19 de la OMS. Según él, no se puede exagerar la importancia de hacer una revisión independiente de los datos científicos.

"La censura y la falta de transparencia siempre han sido enemigos del progreso. En el caso de las vacunas covid-19, la importancia de la transparencia se ve acentuada por su administración masiva a poblaciones sanas y sus desconocidos efectos a largo plazo", afirma el profesor Jefferson.

"Dado que los ensayos clínicos fueron insuficientes y se hicieron de forma apresurada, y prevalece la cultura del secreto, se puede discutir si alguno de los consentimientos informados otorgados antes que se publiquen todos los documentos que la FDA tiene en su poder ha sido válido", añadió.

La vacuna de Pfizer ha sido objeto de un intenso debate, se ha afirmado que no se han notificado los efectos adversos, que se han falsificado los datos y que no es eficaz.

La FDA pide retrasar la publicación de documentos

Aunque la FDA dice que está comprometida con la transparencia, la agencia propone hacer públicos los documentos de Pfizer a lo largo de varias décadas.

Los abogados del Departamento de Justicia (DOJ) que representan a la FDA pidieron al juez federal que les diera 75 años para procesar la solicitud de los documentos a través de la ley de acceso a la información (FOIA), por lo que no tendríamos acceso a todos los documentos hasta 2096.

Argumentaron que la publicación inmediata de 451.000 páginas de documentos sería demasiado onerosa porque la agencia no tiene suficiente personal y sólo podría publicar 500 páginas al mes, porque tiene que editar (redactar) lo que no hay obligación de compartir con el público, como los secretos comerciales.

"La idea de que la FDA, con 18.000 empleados y un presupuesto de US\$6.500 millones no pueda producir los documentos de forma más rápida es absurda", afirma Aaron Siri, abogado estadounidense que representa a PHMPT, el demandante.

"La FDA no ha dicho que no deba presentar estos documentos", dijo el Sr. Siri, "sino que propone hacerlo a un ritmo tan lento que los documentos no estarán completamente disponibles hasta

que casi todos los científicos, abogados y la mayoría de los estadounidenses que recibieron el producto de Pfizer, hayan muerto."

En su refutación, la FDA dijo que no es razonable esperar que satisfagan la demanda porque sólo tiene 10 empleados que procesan las solicitudes FOIA. El Sr. Siri dice que eso no es excusa: "Hay muchas otras agencias que, cuando tienen que responder de forma rápida, transfieren o contratan más personal, para cumplir rápidamente con sus obligaciones legales".

De hecho, en la respuesta del DOJ a la corte, admitió que desde 2018, la FDA ha respondido a las citaciones federales rápidamente, incluso cuando tuvieron que entregar cientos de miles de páginas cada vez que respondieron a una solicitud.

¿Qué mostró la liberación inicial de documentos?

La FDA ya ha liberado un lote de los documentos de Pfizer.

El Dr. Kheriaty dijo que los medios de comunicación dieron mucho bombo al significado de los documentos, pero que todavía falta mucha información y, por tanto, es prudente no hacer muchas interpretaciones.

Por ejemplo, se afirmó que los documentos mostraban que 1.223 personas habían muerto a causa de la vacuna en los primeros 90 días de su aplicación, pero la realidad es más matizada.

"Básicamente, sólo tenemos cifras en bruto. Si se mira ese documento, se redactó la información sobre cuántas dosis de Pfizer se habían administrado. Por lo tanto, si no sabemos cuántas dosis totales se administraron, no podemos establecer qué porcentaje de personas que recibieron la vacuna podrían haber tenido esos efectos adversos", explicó el Dr. Kheriaty, pero el número de muertes "notificadas" en las primeras fases de la distribución de la vacuna sí que le pareció "elevado y se debe considerar como una señal importante de seguridad".

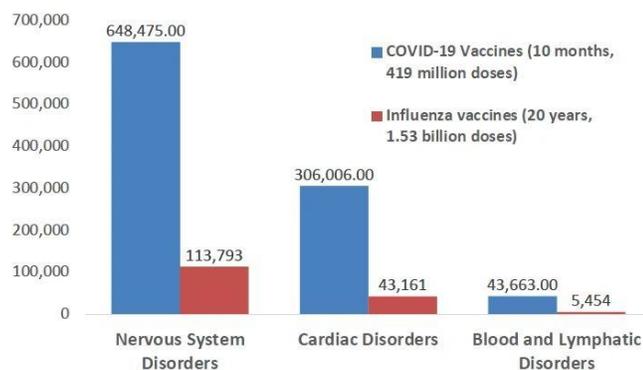
"Si se observan los efectos adversos de las vacunas Covid que se han notificado y se comparan con los de la vacuna contra la gripe en los últimos 20 años, vemos un número de notificaciones de efectos adversos mucho mayor, incluyendo muertes". (ver gráfico)

Además, señaló el apéndice de uno de los documentos de Pfizer (página 30) que enumeraba nueve páginas de acontecimientos adversos notificados.

Aunque no se puede inferir causalidad, el Dr. Kheriaty sugirió que hay algunas señales preocupantes en la lista. "Veo muchos problemas neurológicos y veo muchos problemas autoinmunes", dijo.

"Si se mira la hoja informativa que se entrega a las personas que reciben la vacuna de Pfizer, se enumeran algo así como 21 posibles efectos secundarios que surgieron durante el ensayo, la mayoría de ellos benignos. En cambio, los acontecimientos adversos notificados en esos primeros 90 días de vigilancia posterior a su comercialización son muy preocupantes." Hasta que no se publique la totalidad de los datos, no se podrá hacer una evaluación definitiva.

10 months COVID-19 vaccines vs 20 years of flu vaccines



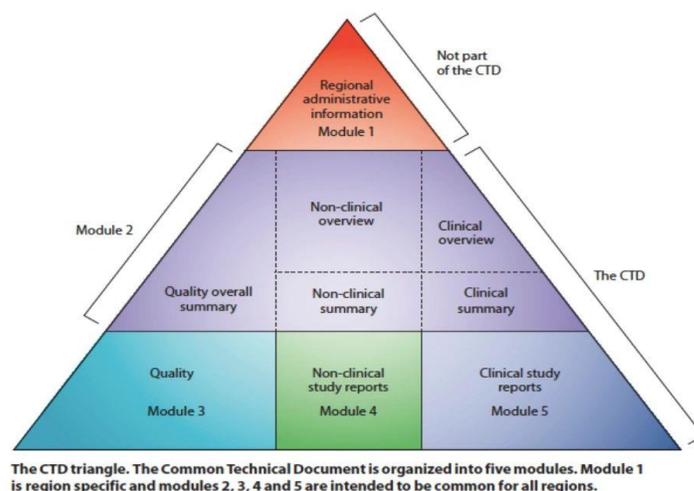
El profesor Jefferson tiene una opinión similar.

Es probable que los documentos que Pfizer entregó a la FDA sigan una estructura estándar internacional, denominada Documento Técnico Común (CTD), que consta de cinco módulos.

"La publicación parcial, incompleta o por lotes de partes del DTC impide evaluar la solicitud de forma coherente y puede dar lugar a errores en la interpretación de su contenido", afirma el profesor Jefferson.

La publicación de los módulos fuera de secuencia -que es lo que está haciendo ahora la FDA- adulterará el análisis. "La falta de una sola base de datos podría corromper cualquier análisis que hagan los científicos que pretendan hacer una revisión adecuada

de los datos de Pfizer, por eso se deberían publicar todos inmediatamente", afirma.



¿Y ahora qué?

Aunque la FDA ya ha publicado un lote de documentos de Pfizer, el Sr. Siri dice que el juez todavía tiene que decidir cómo la FDA debe proceder. "En este caso todavía no se ha dictado ninguna decisión, y todos los documentos presentados hasta la fecha han sido entregados por la FDA, aparentemente con la esperanza de suavizar cualquier decisión que pueda dictar el Tribunal", afirma.

La decisión final del juez sobre el plazo en el que la FDA debe hacer públicos sus documentos podría determinarse dentro de unas semanas, a menos que se aplase la vista.

Ensayos clínicos comparativos: un problema ético

Rev Prescrire 2020; 40 (445): 852

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: pandemia, covid, medicina basada en la evidencia, validez científica, eficacia de un tratamiento, hidroxiquina, Plaquénil

Durante la pandemia de covid-19, las investigaciones médicas y sus métodos, incertidumbres, controversias y manipulaciones han sido objeto de una intensa exposición mediática. Uno de los temas que generaron fuertes debates tiene que ver con la validez científica y ética de los ensayos clínicos comparativos.

Desde principios del siglo XXI, el consenso científico internacional es que la mejor manera de demostrar la eficacia de un tratamiento a menudo implica realizar ensayos clínicos comparativos, preferentemente con aleatorización y enmascaramiento. Esos estudios son la mejor manera de demostrar si hay una relación causal (en lugar de una asociación meramente estadística) entre un tratamiento y su efecto en la salud del paciente [1].

Para que un ensayo clínico sea ético, se debe cumplir con la obligación legal de obtener el consentimiento informado de los participantes y de seleccionar al mejor tratamiento probado existente como comparador. Además, el ensayo clínico se debe diseñar y ejecutar de forma que garantice la fiabilidad de los

resultados, y la incertidumbre sobre la respuesta a la pregunta en estudio, lo que se conoce como equiponderación ("equipoise"), debe ser genuina [2,3].

En Francia, al igual que en otros países, ha habido fuertes debates en torno a la *hidroxiquina* (Plaquénil), un medicamento que se ofreció directamente al público en verano de 2020 como tratamiento para el covid-19, basándose en los resultados de estudios que en realidad no eran concluyentes [4]. Según el responsable de estos estudios, los ensayos clínicos comparativos con *hidroxiquina* no habrían sido éticos porque ya no existía ninguna incertidumbre [5].

En 1987, un especialista en ética de los ensayos clínicos dijo que, aunque ya no se considera ético realizar estudios cuando hay certeza entre la comunidad científica internacional, eso no se aplica cuando solo está involucrada la opinión personal de un médico o un grupo específico de médicos [2,6,7].

Una de las consecuencias perjudiciales, tanto desde el punto de vista científico como ético, de esta obsesión con la *hidroxiquina* fue que atrajo mucha atención y energía a un

fármaco que en el mejor de los casos solo tenía una eficacia hipotética contra la covid-19.

Los que siguieron creyendo en la *hidroxicloroquina* lo hicieron confundidos por el grado de incertidumbre que rodeaba a este fármaco.

La evidencia creciente de que la *hidroxicloroquina* no tiene la eficacia esperada y de que probablemente tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable frente al covid-19 es una demostración práctica de los riesgos de utilizar un fármaco basándose en evidencia insuficiente.

Lo mismo es cierto cuando los reguladores autorizan un medicamento precipitadamente basándose en datos insuficientes.

Los ensayos de plataforma y el covid

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: estudios de plataforma, ensayos de plataforma, ensayos clínicos adaptativos, TOGETHER, RECOVERY, PRINCIPLE, REMAP-CAP, eficiencia de los ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, pandemia, peginterferón lambda

El 23 de marzo de 2022, Matthew Herper publicó un artículo en Statnews [1] describiendo como los ensayos de plataforma han ayudado a tratar el covid. Este artículo nos parece importante porque se considera que este tipo de estudios pueden aportar resultados de forma más rápida y eficiente que los estudios tradicionales, y es posible que en el futuro se hagan más ensayos con este tipo de diseño. Resumimos el artículo de Herper a continuación.

Una de las lecciones del covid es que hay formas de acelerar los ensayos clínicos y obtener información confiable. Los estudios TOGETHER, RECOVERY, PRINCIPLE y REMAP-CAP han aportado información de gran importancia para los pacientes afectados por Covid. Es más, algunos afirman que excepto en el caso de los ensayos con vacunas, son los únicos ensayos que han aportado tratamientos útiles para enfrentar la pandemia. Todos estos estudios son estudios de plataforma, es decir, comparan diversos medicamentos contra un solo grupo control.

A mediados de marzo, los resultados del ensayo TOGETHER llevaron a concluir que el peginterferón lambda (producido por Eiger BioPharmaceuticals) redujo a la mitad el número de pacientes con covid-19 que tuvieron que ser hospitalizados o tratados en el servicio de urgencias; y que la ivermectina no consiguió evitar la hospitalización de estos pacientes. El ensayo PRINCIPLE demostró que un esteroide inhalado podía reducir las complicaciones. RECOVERY se realizó únicamente en el Reino Unido y demostró que la hidroxicloroquina no ayudaba a los pacientes hospitalizados y la dexametasona sí.

Selected references from Prescrire's literature search

1. Burns PB et al. "The levels of evidence and their role in evidence-based medicine" *Plast Reconstr Surg* 2011; 128 (1): 305-310.
2. Freedman B "Equipoise and the ethics of clinical research" *N Eng J Med* 1987; 317 (3): 141-145.
3. Dibao-Dina C "Éthique et recherche. La clause d'ambivalence" 2016. www.girci.go.org accessed 22 June 2020: 9 pages.
4. Prescrire Editorial Staff "Covid-19 and hydroxychloroquine (Plaque nil°): still no conclusive results" english.prescrire.org 15 April 2020.
5. Raoult D "L'éthique du traitement contre l'éthique de la recherche", le Pr Didier Raoult critique les "dérives" de la méthodologie" *Le Quotidien du Médecin* 2 April 2020: 2 pages.
6. Ferry-Danini J "Petite introduction à l'éthique des essais cliniques. Coronavirus - Réponse au Professeur Raoult" 1 April 2020. medium.com/@ferry.danini accessed 22 June 2020: 8 pages.
7. Barton A "Faut-il faire des essais cliniques en situation d'urgence?" 22 April 2020. www.philomag.com accessed 22 June 2020.

TOGETHER también obtuvo datos prometedores para el uso de fluzammina en la prevención de la hospitalización de pacientes recién diagnosticados con covid, pero no fueron lo suficientemente contundentes como para recomendar su adopción.

Estos ensayos han sido relativamente baratos, tanto RECOVERY como TOGETHER costaron alrededor de US\$10 millones, pero no fueron financiados por las fuentes habituales (el NIH, Wellcome Trust, la Fundación Gates, o la industria farmacéutica) sino por filántropos. Las empresas farmacéuticas tienden a querer evitar los estudios que permiten comparar a los medicamentos entre sí.

Los ensayos adaptativos, pueden dar resultados menos claros, y podrían no ser tan bien recibidos por las agencias reguladoras.

Edward Mills, coinvestigador principal de TOGETHER y profesor de métodos de investigación en salud, evidencia e impacto en la Universidad McMaster dijo "Creo que antes de la pandemia nadie sabía lo mal organizada que está la investigación médica, y dábamos por hecho que los estimados investigadores y las universidades de renombre o los NIH tendrían sistemas para responder rápidamente... Resulta que no los tenían".

Es difícil negar que estos estudios de plataforma apuntan a nuevas formas de recopilar información médica de manera más rápida y eficiente de lo que se había hecho antes.

Documento Fuente

1. Herper M. New Covid trial results may point toward better ways to study medicines. Statnews, March 23, 2022 <https://www.statnews.com/2022/03/23/new-covid-trial-results-may-point-toward-better-ways-study-medicines/>

La pandemia ha impulsado el interés global para mejorar la implementación de los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: medicina basada en evidencia, registro de ensayos clínicos, información de resultados de los ensayos clínicos, AMS, Reino Unido, OMS, pandemia, malgasto en investigación, covid

Según informa Ed Silverman [1], el Reino Unido ha preparado una resolución para ser discutida en la Asamblea de la Salud que se celebrará en mayo, cuyo objetivo es mejorar la forma en que se implementan los ensayos clínicos.

Según Silveman, la iniciativa responde a la necesidad de encontrar soluciones a los problemas de salud que afectan a la población mundial, y a la constatación de que la pandemia estimuló la realización de muchos ensayos clínicos, pero la gran mayoría no tuvieron el tamaño suficiente para aportar resultados confiables. El plan es consensuar las pautas que permitan generar suficientes datos confiables para informar las políticas de salud y la práctica médica, no solo en caso de respuesta a pandemias sino también para otras situaciones, y principalmente en respuesta a los problemas que afectan a los países de ingresos bajos y medios.

Las estrategias principales consisten en coordinar la investigación, asegurar la financiación y crear mecanismos para registrar los ensayos e informar de los resultados, dice que Silverman [1], y anticipa que la discusión de la propuesta girará en torno a los siguientes temas:

- si el lenguaje debe extenderse explícitamente a todos los productos médicos, que incluyen las terapias, las vacunas y los diagnósticos. El texto actual da a entender que sí, hay que ver cómo reacciona la industria,

- la medida en que se registran los ensayos y se divulgan los resultados, no sólo para beneficio de los reguladores, sino del público en general. Esto ha sido objeto de controversia en la última década, ya que los investigadores han argumentado que la falta de acceso a los datos de los ensayos impide que se puedan replicar los resultados. Estos resultados influyen en la práctica médica, en la salud de los pacientes y en el gasto en salud,
- si los participantes en los ensayos clínicos se podrán beneficiar por haber participado en los mismos, en lugar de que se les niegue el tratamiento porque los productos se comercializan en otros países,
- los defensores de los consumidores pueden presionar para que se revelen los costes de investigación y desarrollo como parte del debate más amplio sobre la transparencia, ya que dichos costes afectan los precios. Esta cuestión fue controvertida cuando la Asamblea Mundial de la Salud adoptó hace tres años una resolución destinada a mejorar el acceso a los medicamentos. La resolución recibió críticas por su redacción, que reforzaba la transparencia en los precios de los medicamentos al tiempo que mantenía una cortina en torno a los costes clave de I+D.

Documento Fuente

1. Silverman E. In the wake of Covid, a World Health Assembly proposal would bolster quality of clinical trials. Statnews, April 1, 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/04/01/covid19-clinical-trials-transparency-global-health/>

Globalización y Ensayos Clínicos

Cinco áreas terapéuticas centran el 63% de los ensayos clínicos en España

Andrea Pérez

Redacción Médica, 9 de febrero de 2022

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/cinco-areas-terapeuticas-centran-el-63-de-los-ensayos-clinicos-en-espana-4127>

El Covid-19 solo ocupa el 5% de las investigaciones en 2021, frente al 15% de 2020

Oncología, patologías del sistema nervioso, hematología, enfermedades cardiovasculares y sistema inmune. Son las cinco áreas terapéuticas que centran el 63% de los ensayos clínicos que se desarrollan en España, según Farmaindustria. En estos momentos, en España hay en marcha más de 3.500 investigaciones y se ha convertido en el segundo país favorito para desarrollar ensayos clínicos, solo por detrás de EE UU.

Concretamente, las investigaciones sobre el cáncer son las que acaparan más ensayos, el 40%. Después, le siguen las relacionadas con el sistema nervioso (7,5%), sistema inmune (6,8%), Hematología (4,8%) y cardiovasculares (3,9%). Estos datos son extraídos de los ensayos clínicos realizados en España durante el año 2021, según el Registro Español de estudios

clínicos (Reec) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps).

En este sentido, el covid-19 ha perdido protagonismo, ya que solo el año pasado solo el 5% de las investigaciones eran sobre el coronavirus, mientras que el año anterior ocupaba el 15%, según el Reec. "Los ensayos para covid-19 se han integrado en el 'pipeline' de nuestras compañías, pero el compromiso con la investigación clínica en el resto de áreas terapéuticas sigue plenamente vigente", afirma Amelia Martín Uranga, directora asociada de Investigación Clínica y Traslacional de Farmaindustria. De hecho, España se ha convertido en el primer país de Europa y el cuarto del mundo por número de ensayos clínicos para el covid-19 en estos dos últimos años de pandemia.

Ensayos clínicos sobre medicamentos huérfanos

Actualmente, se están desarrollando 3.500 ensayos clínicos en España y, de ellos, más de 700 (19% del total) son sobre

potenciales medicamentos contra enfermedades raras o poco frecuentes. Es decir, las que afectan a menos de una de cada dos mil personas. Por lo tanto, uno de cada cinco ensayos se orienta a fármacos huérfanos, lo cual refleja "el crecimiento que se ha producido en los últimos años en este ámbito", que en la última década han crecido un 88%.

Martín Uranga detalla que el 48,5% son de fases I y II, que son los requieren "de un mayor nivel de complejidad y hacen posible a su vez el acceso de los pacientes a las nuevas terapias de forma más prematura". En cuanto a ensayos en fase III, el porcentaje es el mismo: 48,5%. Además, en el 90% de los casos son las compañías farmacéuticas las promotoras de estas investigaciones.

Por otro lado, en el caso de los medicamentos pediátricos, desde Farmaindustria valoran positivamente el reglamento europeo (Reglamento 1901/2006), que contribuyó a ampliar significativamente la I+D de nuevos fármacos, aumentando en los últimos 15 años el número de productos que se administran a los niños y "mejorando su experiencia y respuesta".

Las cifras, en este caso, son de 500 ensayos clínicos dirigidos a la población pediátrica durante los últimos cinco años y las áreas terapéuticas principales han sido Oncología (20%), vacunas (11%), enfermedades infecciosas (9,6%), Hematología (8,6%), Dermatología (7,7%) y patologías respiratorias (7,5%). Entre el 40 y el 50% de estos estudios se han concentrado en las fases tempranas (I y II) del desarrollo de un medicamento.

Inversión de la industria farmacéutica en investigación

Por su parte, la industria farmacéutica apuesta cada vez más por la investigación y el desarrollo de medicamentos en España. De hecho, los últimos datos que son los del año 2020, apuntan que España superó los €1.160 millones de inversión (€697 millones en investigación). Se trata de la cifra más alta, a pesar de la pandemia, tras el récord de 2019 de €1.211 millones. Desde Farmaindustria señalan que el ritmo medio anual de crecimiento de esta inversión es de 4,2%. "Se ha pasado de €460 millones en 2010 a los €697 millones en 2020", afirman.

Sin duda, Martín Uranga indica que ha marcado 'un antes y un después' la entrada en vigor en enero de 2016 del vigente Real Decreto de Ensayos Clínicos que mejoró mucho la legislación anterior: menos burocracia, más agilidad, más armonización en la documentación requerida... "Ha contribuido a dar un impulso fuerte y ha ayudado a que España sea hoy una referencia internacional en ensayos clínicos", considera.

Esta posición destacada de España en el mapa mundial es "fruto del trabajo colaborativo" que desempeñan administraciones sanitarias, hospitales, investigadores, comités de ética, pacientes e industria farmacéutica. "Para muchas grandes compañías, nuestro país es el segundo en todo el mundo donde más investigación clínica realizan, sólo por detrás de EE UU, y esto permite que nuestros hospitales participen en los ensayos internacionales más punteros, lo que beneficia sobre todo a nuestros pacientes", subraya la directora asociada de Investigación Clínica y Traslacional de Farmaindustria.

Ensayos Clínicos y Ética

La omnipresente corrupción financiera y científica de los ensayos con medicamentos psiquiátricos

(The pervasive financial and scientific corruption of psychiatric drug trials)

Whitaker R, Gøtzsche PC.

Institute for Scientific Freedom 2022; 23 March

<https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2022/03/Whitaker-and-Gotzsche.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(2)

Tags: medicina basada en evidencia, psiquiatría, corrupción, sesgos de diseño, conflictos de interés, ensayos clínicos sesgados

Resumen

Antecedentes: El diseño de los ensayos clínicos con fármacos psiquiátricos controlados con placebo suele estar sesgado. Se evaluaron los ensayos pivotaes de los fármacos aprobados por la FDA entre 2013 y 2017 para detectar sesgos graves, así como los artículos de revisión posteriores, y el flujo de dinero de las empresas a los psiquiatras clave.

Métodos: Evaluación crítica y búsqueda de información en bases de datos sobre el flujo de dinero y sobre las ventas a Medicaid y Medicare en EE UU.

Resultados: Se aprobó una píldora para la depresión, cuatro píldoras para la psicosis y dos tratamientos para la discinesia tardía. Todos los artículos sobre los ensayos revisados incluyeron entre los autores a empleados de la empresa. Los criterios de

inclusión favorecieron a las cohortes que recibieron los fármacos; y, a excepción de los estudios de discinesia tardía, todos los ensayos tenían grupos "placebo" que fueron expuestos a los efectos de abstinencia. A pesar de este daño iatrogénico, en la mayoría de los casos el impacto de los fármacos fue inferior al efecto mínimo clínicamente relevante. Los artículos de revisión posteriores frecuentemente promocionaron los nuevos fármacos como si aportaran ventajas sobre los existentes. Los principales autores psiquiatras y los ponentes clave habían recibido importantes cantidades de dinero de los fabricantes.

Conclusiones: Los ensayos y publicidad de fármacos psiquiátricos son una empresa comercial científicamente corrupta. Esta corrupción convierte a los fármacos que no aportan un beneficio clínicamente significativo en medicamentos "seguros y eficaces" que generan ingresos superiores a los mil millones de dólares durante sus primeros años en el mercado.

Disponibile en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Obligaciones post-investigación hacia la comunidad. Principios bioéticos declamados, pero no ejercidos ni reclamados

Sergio Eduardo Gonorazky

Redbioetica Unesco, abril 2022<https://redbioetica.com.ar/octavo-relato-del-dossier-relatos-de-argentina-por-sergio-gonorazky/>

Un ejemplo paradigmático: La investigación de vacunas para prevenir las formas graves y la transmisión del COVID19 en Argentina.

En este nuevo Relato sobre la Pandemia de Argentina, presentamos un texto de enorme valor sobre las obligaciones post-investigación (OPI) relativas a los estudios sobre vacunas realizados en la Argentina.

En este texto Sergio Gonorazky desarrolla un detallado relato no solo sobre la forma en que estas obligaciones no fueron

cumplidas con la comunidad sino sobre el significado ético, político y relativo a los derechos humanos que ellas implican en términos de valores éticos y obligaciones legales.

Un valiente texto de opinión que invitamos a todos a leer y que contribuye a la construcción de un mapa de la región sobre las investigaciones durante la pandemia, con relatos fundados en fuentes y referencias debidamente validadas.

El texto está disponible en español en el enlace que aparece en el encabezado

Los centros hospitalarios de investigación y la industria farmacéutica: estudio de caso

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: dependencia de la industria farmacéutica, UHN, talasemia, deferiprona, Ferriprox, ensayo clínico no ético, Apotex, quelación de hierro, investigación clínica

Los hospitales en los que se hace investigación tienden a depender de las donaciones y becas de la industria farmacéutica. Esta dependencia genera problemas éticos. El estudio de caso que resumimos a continuación [1] ocurrió en un hospital canadiense, pero ha habido casos similares en otras partes del mundo, incluyendo EE UU, el Reino Unido y Europa occidental.

La Red Universitaria de Salud [UHN] de Toronto, el mayor hospital de investigación y educación en ciencias de la salud de Canadá recibió entre US\$1 y US\$5 millones de Apotex y de su exdirector general, Barry Sherman. Esta red hospitalaria tiene una unidad de talasemia, que dirige el Dr. Richard Ward, y esa unidad también recibió donaciones de Apotex para programas educativos y para hacer investigación. Se ha revelado que el Dr. Ward y Apotex elaboraron estrategias para que la empresa recibiera el permiso de comercialización para la deferiprona, su medicamento para la quelación del hierro.

Un artículo que Olivieri, Sabouhanian y Gallie publicaron en la revista PLOS One [2] descubrió que, entre 2009 y 2015, se cambió el tratamiento a un gran número de pacientes de UHN con talasemia que recibían dos fármacos quelantes autorizados, que habían demostrado ser seguros y eficaces, y los empezaron a tratar con un fármaco no autorizado, la deferiprona (Ferriprox, Apotex), que no ha demostrado aportar beneficios directos. Muchos de estos pacientes sufrieron efectos adversos graves (y a menudo irreversibles), y uno murió. Es importante notar que la autora de este artículo había sido la directora de la unidad de talasemia hasta el 2009.

Según el artículo publicado en PLOS One, los pacientes que estaban respondiendo adecuadamente al tratamiento de primera línea para la talasemia no autorizaron el cambio a un producto sin licencia. Es más, las historias clínicas de los pacientes no explican las razones por las que se hizo cambio. Muchos de estos pacientes experimentaron efectos adversos a la deferiprona,

incluyendo problemas hepáticos, diabetes y un paciente murió, y los médicos de UHN en lugar de discontinuar el tratamiento experimental, se lo siguieron administrando durante seis o más años.

Los médicos de UHN se han negado a explicar quién cambió el tratamiento a estos pacientes y las razones. En Canadá solo hay dos formas de acceder a un medicamento no aprobado: a través del Programa de Acceso Especial (SAP) del Ministerio de Salud de Canadá o a través de un ensayo clínico aprobado y registrado. La vía SAP se utiliza cuando las terapias convencionales han fracasado, no son adecuadas o no están disponibles, y esta forma de acceso tiene límites de duración y cantidad para satisfacer la emergencia. El caso cuestionado no cumplía con ninguna de estas condiciones.

Otra posibilidad es que la deferiprona se prescribiera como parte de un ensayo clínico. Funcionarios y médicos de UHN han hecho esta afirmación en repetidas ocasiones, incluso en documentos científicos, y así lo han informado a la FDA. Sin embargo, no hay ninguna constancia, ya que este ensayo clínico no se ha registrado.

Recientemente, UHN hizo una "revisión de la práctica de quelación" en la unidad de talasemia. Sin embargo, el "experto en talasemia" designado por los administradores del hospital, el Dr. Isaac Odame, había recibido apoyo financiero de Apotex, y está estrechamente relacionado, personal y profesionalmente, con el Dr. Richard Ward, el médico responsable de cambiar a la mayoría de los pacientes a la deferiprona. No es de extrañar, por tanto, que la revisión del Hospital no diera respuestas a las preocupaciones de seguridad señaladas por el artículo publicado en PLOS One [2] ni tampoco a ninguna de las cuestiones éticas señaladas en las diversas cartas que sobre este tema se han escrito a los funcionarios del Hospital. Se debería hacer una evaluación externa de ese programa por expertos independientes.

Documento Fuente

1. Schafer A, Ethical Problems for Canada's Largest Research Hospital and the Dangers of Institutional Conflict of Interest. *Advances in Medical Ethics* 2022; 8(1). <https://www.longdom.org/articles/ethical->

[problems-for-canadarsquos-largest-research-hospital-and-the-dangers-of-institutional-conflict-of-interest-90261.html](https://www.bloomber.com/news/articles/2022-03-07/j-j-s-controversial-prison-testing-resurfaces-in-baby-powder-lawsuits)

2. Olivieri NF, Sabouhanian A, Gallie BL. Single-center retrospective study of the effectiveness and toxicity of the oral iron chelating drugs deferiprone and deferasirox. Plos One. 2019;14(2):e0211942.

Los polémicos experimentos de J&J en las cárceles hacen resurgir las demandas por el talco para bebés

(J&J's Controversial Prison Testing Resurfaces in Baby Powder Lawsuits)

Jeff Feeley

Bloomberg, 7 de marzo de 2022

<https://www.bloomber.com/news/articles/2022-03-07/j-j-s-controversial-prison-testing-resurfaces-in-baby-powder-lawsuits>

Traducido por Beatriz Vejarano Villaveces, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: Johnson & Johnson, talco, abusos en la experimentación en humanos, asbesto, consentimiento informado, prisioneros, ensayos clínicos en población vulnerable, ensayos no éticos, Holmesburg, Kligman, J&J

La empresa financió experimentos en hombres, en su mayoría negros, comparando los efectos del talco y el asbesto en su piel.

Según documentos desclasificados, hace más de 50 años, casi una docena de hombres encarcelados a las afueras de Filadelfia se inscribieron en un experimento financiado por Johnson & Johnson. Ahora, esos estudios persiguen al mayor fabricante de productos para la salud del mundo.

En un estudio, se pagó a los reclusos a cambio de inyectarles asbesto, un posible cancerígeno, para que la empresa pudiera comparar su efecto dermatológico con el del talco, un componente clave de sus emblemáticos polvos para bebés.

Albert Kligman, dermatólogo de la Universidad de Pensilvania, realizó durante dos décadas cientos de experimentos en humanos en la prisión de Holmesburg, en Pensilvania. El plan de experimentos, financiado por entidades como Dow Chemical y el gobierno de EE UU, incluyó principalmente a reclusos negros y salió por primera vez a la luz hace décadas, tanto en libros como en artículos de prensa. Pero la participación de J&J en los estudios sobre el talco centrados en el asbesto no se había divulgado en los medios de comunicación hasta ahora.

Los expedientes desclasificados de los experimentos penitenciarios salieron a la luz en dos juicios celebrados el año pasado en los que se alegaba que los polvos de talco de J&J producían cáncer; y los expertos jurídicos afirman que esa información se podría convertir en una poderosa prueba para futuros casos, justificando la imposición de penas.

Si bien no negaron que la empresa contratara a Kligman en la década de 1960 para realizar pruebas con talco para bebés, los funcionarios de J&J manifestaron que lamentaban que la firma se hubiera involucrado con el dermatólogo. No obstante, señalaron que las pruebas no infringieron las normas de investigación de la época.

"Lamentamos profundamente las condiciones en las que se llevaron a cabo estos estudios, que de ninguna manera reflejan los valores o las prácticas empleadas hoy en día", dijo Kim Montagnino, portavoz de la compañía en un comunicado enviado por correo electrónico. "Siendo la mayor empresa mundial de atención en salud, nuestro acercamiento transparente y diligente a la bioética está en el centro de todo lo que prometemos a nuestros clientes y a la sociedad".

Las demandas por talco están suspendidas

Desde 2013, J&J se ha defendido de las acusaciones de que sus polvos para bebés a base de talco, que durante años han sido un producto básico en las salas de baño de mujeres y bebés, contenían asbesto cancerígeno. J&J ha perdido algunos casos, incluyendo uno en el que pagó US\$2.500 millones por daños y perjuicios, pero también ha ganado otros y ha conseguido que se desestimen algunas demandas.

En 2020, la empresa retiró del mercado estadounidense y canadiense su talco para bebés, alegando un descenso en sus ventas. En los últimos cinco años, las acciones de J&J han proporcionado una rentabilidad total de alrededor del 36%, lo que supone una diferencia de unos 55 puntos porcentuales con respecto al índice S&P 500. En 2021, J&J obtuvo un rendimiento inferior a la mitad del S&P.

Durante años, los abogados de los demandantes por el talco presionaron para que se divulgaran los archivos de los experimentos de J&J. No salieron a la luz hasta que un juez permitió que los jurados escucharan el testimonio sobre los documentos en un caso de California de 2021. El año pasado, ese jurado ordenó que J&J pagara a una mujer más de US\$26 millones, una parte corresponde a daños punitivos por la forma en que la empresa gestionó su línea de talco para bebés.

Investigadores estadounidenses determinaron en la década de 1950 que el asbesto, un mineral que se suele encontrar en los lugares de donde se extrae el talco, es un carcinógeno. J&J ha mantenido firmemente que nunca ha habido asbesto en su talco, y no ha aceptado ser responsable de ninguna lesión atribuida a este producto.

Actualmente, el litigio sobre el talco está suspendido y una unidad de J&J está en bancarrota. El año pasado, la empresa ejecutó una controvertida maniobra conocida como el "Texas Two Step" con la esperanza de reducir los costes de los litigios por el talco. En virtud de una ley tejana favorable a las empresas, la compañía creó una unidad de cosméticos separada y la llevó a la quiebra. El mes pasado, el juez autorizó a J&J a seguir adelante con su esfuerzo por utilizar el capítulo 11 para saldar más de 40.000 casos de cáncer.

En su declaración de quiebra, los abogados de J&J señalaron que la empresa ya había pagado más de US\$3.500 millones para cubrir los acuerdos y las sentencias adjudicadas durante los ocho años de litigio sobre el talco. En los cinco últimos años, la empresa pagó otros US\$1.000 millones para cubrir los costos para defenderse en los juicios sobre el talco.

La conexión Kligman

Según Carl Tobias, profesor de derecho de la Universidad de Richmond que ha seguido el litigio, aunque J&J logre solventar la mayoría de los casos relacionados con el talco a través del procedimiento de quiebra, es probable que algunas de las víctimas opten por no participar en el acuerdo y acudan a los tribunales. El profesor afirmó que los archivos de los experimentos podrían acabar siendo incluidos en las descripciones sobre daños punitivos que se presenten en los próximos juicios.

"Es un asunto espantoso y los demandantes querrán utilizarlo para demostrar que la forma en que J&J ha manejado su línea de talco para bebés a lo largo de los años no ha sido la mejor", dijo Tobias. "J&J se promociona a sí misma como una empresa familiar. Este tipo de experimentos no me parecen nada gratificantes para las familias".

Aunque los miembros del jurado conocieron los resultados del estudio de Kligman sobre el asbesto, no se les informó de que el experimento se había realizado en reclusos ni se les mencionó la raza de los participantes, esto por temor a prejuzgar indebidamente a los jurados contra J&J. Esto podría cambiar en futuros juicios, señaló Tobias.

Joseph Satterley, abogado de los demandantes con sede en California, representó a Christina Prudencio, la profesora californiana que obtuvo US\$26,4 millones de J&J el año pasado tras alegar que el uso de los polvos de talco durante toda su vida le provocó un cáncer relacionado con el asbesto. Sostiene que los experimentos con talco de Kligman en Holmesburg demuestran que la empresa estaba preocupada por la presencia de asbesto en su talco desde hace décadas.

"Si no, ¿por qué iban a pagar a Kligman para que inyectara asbesto a los presos?" preguntó Satterley. "No sacaron el asbesto de la nada".

Pruebas de detección de asbesto

Kligman, que llegó por primera vez a Holmesburg en 1951 para tratar un brote de pie de atleta, reconoció rápidamente las oportunidades de investigación. A los presos se les pagaba entre US\$10 y US\$300 por participar en sus estudios, dijo Allen Hornblum, antiguo trabajador social de la cárcel que escribió el primer libro sobre los experimentos. En los otros trabajos de la cárcel se pagaban 25 centavos al día, señaló.

Según los archivos desclasificados, en 1971 Kligman reclutó a 10 presos para inyectarles asbesto tremolita y crisotilo, junto con una inyección de talco en la parte baja de la espalda.

David Egilman, profesor de medicina en la Universidad de Brown, testificó como experto a favor de los demandantes en

varios casos relacionados con el talco, y se refirió al informe que escribió Kligman para la J&J en diciembre de 1971. La forma crisotílica del asbesto "tuvo el peor efecto" en la piel de los reclusos, causando "granulomas, que son células agrupadas que generan un bulto", dijo Egilman. Estas protuberancias pueden ser un indicador de enfermedad pulmonar u otras dolencias relacionadas con la exposición al asbesto, señalan los investigadores.

Los archivos desclasificados demuestran también que Kligman y sus colegas realizaron otros estudios en Holmesburg para evaluar si el tipo de envases utilizados para almacenar el talco para bebés tenía algún efecto en la piel.

En un informe de 1968, Kligman señaló que "se seleccionaron 50 hombres adultos sanos entre los reclusos de la prisión del condado de Filadelfia en Holmesburg". A los hombres, 44 de los cuales eran negros, se les aplicó talco de diferentes envases en la piel y se les cubrió con vendajes. Ninguna de las muestras de los distintos recipientes les provocó una reacción, escribió Kligman.

Leodus Jones, uno de los presos que participaron en algunos de los estudios de Kligman, dijo en una entrevista para un periódico a finales de los años 90 que las inyecciones le dejaron cicatrices blancas en la espalda. Su hija se quedó conmocionada la primera vez que vio las consecuencias humanas de los experimentos.

"Tenía cuatro o cinco años cuando vi por primera vez la espalda de mi padre y me asusté tanto que corrí en busca de mi madre y le dije que papá se había convertido en un monstruo", dijo Adrienne Jones-Alston en una entrevista.

Jones, quien murió en 2018 a la edad de 74 años, no recordaba si había sido sometido a experimentos de J&J, dijo su hija. Ella está presionando a la Universidad de Pensilvania para que pague reparaciones a las familias de los prisioneros de Holmesburg que participaron en la investigación. Los experimentos de Kligman concluyeron en 1974, tras una protesta pública por los estudios.

El año pasado, la facultad de medicina de la Universidad de Pensilvania se disculpó por haber respaldado las pruebas de Kligman y cambió el nombre de su cátedra de dermatología por el de un colega negro. "Penn Medicine se disculpa por el dolor que el trabajo del Dr. Kligman causó a las personas encarceladas, a sus familias y a nuestra comunidad en general", declaró J. Larry Jameson, decano de la facultad de medicina, en agosto de 2021.

Kligman, quien falleció en 2010, nunca reconoció haber actuado mal. "Mi uso de reclusos a sueldo como sujetos de investigación en los años 50 y 60 se ajustaba al protocolo estándar para realizar investigaciones científicas en este país en aquella época", declaró al diario Baltimore Sun en 1998.

Vacuna contra VPH – lesionadas y engañadas en los ensayos clínicos

Ciencia y Salud Natural, 12 abril de 2022

<https://cienciaysaludnatural.com/vacuna-contra-vph-lesionadas-y-enganadas-en-los-ensayos-clinicos/>

Sacado del libro “The HPV Vaccine on Trial”, por Mary Holland, Kim Mack Rosenberg, Eileen Iorio (Ver <https://www.simonandschuster.com/books/The-HPV-Vaccine-On-Trial/Mary-Holland/9781510710801>)

En diciembre de 2017, la revista en línea Slate publicó «Lo que las pruebas de Gardasil (la vacuna del laboratorio Merck contra el VPH) pueden haber pasado por alto». Con su publicación, el artículo provocó un renovado debate sobre los ensayos clínicos de la vacuna contra el VPH. La historia se centró en Kesia Lyng,

una joven danesa que participó en uno de los ensayos de Gardasil de Merck en 2002. La descripción que hace el artículo de los ensayos clínicos sorprendió a muchos, pero trajo una sensación de alivio a otras jóvenes que, como Kesia, habían experimentado problemas de salud después de la vacuna. Podían reconocer su experiencia en la de ella.

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

Sentencia a Daniel Tejada a 30 meses de prisión y pago de multa

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: litigios, falsificación de datos en ensayos clínicos, Florida, fraude, Tellus Clinical Research, CRO

Según informa Josh Sullin van en Endpoints [1] un hombre de Florida que falsificó las historias clínicas de los ensayos clínicos para el síndrome del intestino irritable, la dependencia de los opiáceos y la nefropatía diabética fue condenado por el juez federal Robert Scola, del Distrito Sur de Florida, a 30 meses de prisión y a pagar una multa de US\$2,1 millones.

La nota de Sullivan [1] añade que Daniel Tejada era gestor de proyectos y director de estudios para la CRO Tellus Clinical Research, y hacía creer que había sujetos que participaban en los ensayos cuando no era así. Otros dos investigadores de Florida fueron condenados en el mismo caso a 46 y 30 meses, respectivamente.

Los ensayos en cuestión supuestamente se realizaron entre febrero de 2014 y julio de 2016. Los acusados inscribieron a sabiendas a candidatos que no cumplían con los criterios de elegibilidad, falsificaron los resultados de laboratorio, falsificaron las historias clínicas y dijeron que los pacientes estaban tomando los medicamentos cuando no era así.

La sentencia es mucho más indulgente que la pena máxima de 20 años de prisión que le hubieran podido imponer.

Documento Fuente

1. Sullivan J. Florida man convicted of falsifying clinical trial results sentenced to over 2 years in prison. *Endpoints*, 21 de enero de 2022 <https://endpts.com/florida-man-convicted-of-falsifying-clinical-trial-results-sentenced-to-over-2-years-in-prison/>

Comités de Ética en Investigación

Desafíos y prácticas que surgen durante las emergencias de salud pública: Una encuesta cualitativa a los los comités de ética.

(*Challenges and practices arising during public health emergencies: A qualitative survey on ethics committees*).

Ekmekci, P. E., Güner, M. D., Buruk, B., Güneş, B., Arda, B., & Görkey, Ş.
Developing World Bioethics, 2022; 1– 11. <https://doi.org/10.1111/dewb.12345>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dewb.12345>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: regulación de ensayos clínicos, pandemia, balance riesgo-beneficio, acceso post-ensayo, presiones para aprobar protocolos, investigadores poco interesados en ética, protocolos deficientes, covid, Turkia

Resumen

La dinámica particular de las emergencias de salud pública insta a los científicos y a los miembros de los comités de ética en investigación (CEI) a cambiar y adaptar sus procedimientos operativos para que funcionen con eficacia. A pesar de la experiencia previa con pandemias, los CEIs no estaban preparados para adaptarse a los desafíos de la pandemia COVID-19. Esta encuesta a los CEIs tuvo como objetivo conocer y discutir a fondo los problemas más destacados que tuvieron que enfrentar durante la pandemia de covid-19.

Los resultados indican que los principales problemas que enfrentaron los CEIs fueron: la falta/insuficiencia de las regulaciones, la falta de datos/experiencia/conocimiento, revisiones que se hicieron de forma descuidada, protocolos con diseños deficientes y mala adaptación a las medidas de cuarentena.

Hay que afrontar los factores que amenazan la autonomía e independencia de los CEIs, el dilema ético relativo a la maximización del bien común frente a la protección de los derechos y el bienestar de los participantes en los estudios, entender los cambios en el diseño y como estos afectan a las poblaciones vulnerables, y redefinir el papel de los CE para reforzar la confianza en la ciencia y en las vacunas.

Más detalles sobre el contenido del artículo

La OMS financió este estudio que se realizó en Turquía. La encuesta se envió por internet a 131 comités de ética en investigación (CEIs) con un total de 1.675 miembros, pero solo se completaron el 4,43% de las encuestas esperadas. El artículo no especifica el número de respuestas que se recibieron, ni cuántos comités de ética estaban representados.

Entre los que respondieron, 28% dijeron que durante la revisión de los protocolos habían enfrentado los siguientes retos:

- compaginar las regulaciones emitidas por el Ministerio de Salud y a la vez mantener la autonomía e independencia del CEI (ya que algunos proyectos tenían que ser aprobados por el Ministerio),
- revisar los protocolos (falta de conocimiento y de información sobre el covid, falta de directrices para realizar la revisión ética en medio de una pandemia, y revisiones superficiales por exceso de trabajo y falta de tiempo),
- protocolos con diseños incorrectos o deficientes,
- problemas éticos en la publicación de resultados (inclusión de autores que no habían participado en el estudio).

Uno de los dilemas éticos que los CEI tuvieron que enfrentar y que en condiciones normales no se discute con tanta frecuencia, fue el balance entre maximizar el bien común y proteger el bienestar y los derechos de los participantes en los estudios. Uno de los participantes afirmó que la necesidad de encontrar medidas preventivas y tratamientos lo antes posible había hecho que se dejara de lado la seguridad del participante. Otro

problema fue la falta de principios éticos para guiar el debate ético en situaciones de emergencia. También mencionaron que los investigadores no prestaban atención al diseño del estudio, el bienestar de los participantes, ni a los principios éticos que deben regir la investigación en humanos.

Otros entrevistados comentaron que los miembros del CEI se habían sentido presionados por los patrocinadores, los medios de comunicación, el público y la administración para acelerar la revisión de los protocolos; y que eso limitaba su autonomía e independencia. Por otra parte, la carga de trabajo y la falta de conocimiento sobre la enfermedad afectó la capacidad de los CEIs para realizar su trabajo de forma adecuada.

Los CEI se vieron obligados a estar actualizando sus conocimientos y evaluando los riesgos y beneficios de las investigaciones durante toda la pandemia. Algunos CEIs se apoyaron en expertos que supuestamente se mantenían actualizados con la información que iba surgiendo sobre el covid.

Algunos entrevistados cuestionaron la confidencialidad y privacidad de la información cuando las reuniones se realizan a través de diversas plataformas de internet.

También se propuso que las agencias reguladoras fortalecieran el entrenamiento de los CEIs, y/o se establecieran CEIs específicos para evaluar los proyectos relacionados con la pandemia.

Llama la atención que el 75% de los entrevistados dijera que el CEI había deliberado sobre la necesidad de asegurar el acceso a las vacunas que pudieran surgir de los ensayos de vacunas covid realizados en el país.

Operación de los comités de ética en investigación en Colombia, Costa Rica, Guatemala, y México: Proyecto Mesoamericano

(Operation of research ethics committees in Colombia, Costa Rica, Guatemala, and Mexico: Mesoamerican Project)

Ángeles-Llerenas A, Thrasher JF, Domínguez-Esponda R, López-Ridaura R, Macklin R

Salud Pública de México, 2022;64 (1) :66-75. <https://doi.org/10.21149/12588>

<https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12588/12185>

Objetivo. Comprender la estructura y procesos de los Comités de Ética en Investigación (CEI) en países mesoamericanos de ingresos bajos y medios. Conocer las prácticas operativas en evaluación de proyectos, necesidades de capacitación e infraestructura.

Material y métodos. Encuesta en línea para evaluar necesidades de capacitación de los CEI (n=55) identificados en Colombia (n=11), Costa Rica (n=5), Guatemala (n=5) y México (n=34).

Resultados. Los participantes reportaron una infraestructura inadecuada para su correcto funcionamiento (oficina exclusiva

para archivos 49.1%, 27/55); personal administrativo insuficiente (47.3%, 26/55), recursos financieros insuficientes para monitoreo del sitio (85.6%, 47/55), para garantizar protección de derechos y bienestar de los participantes.

Conclusiones. Se necesita invertir en capacitación de los miembros e infraestructura del CEI, para garantizar la conducción ética de la investigación.

Disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

La FDA advierte que hay que adherirse a los criterios de inclusión

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: violaciones a los criterios de elegibilidad, fraude en la investigación, Ultragenyx, Fondo de Investigación del Síndrome de Rett, neurología, participación simultánea en varios ensayos clínicos

Según publica Tyler Patchen en Endpoints [1], a principios de abril de 2022, la FDA envió una carta de advertencia a un neurólogo infantil por haber inscrito a pacientes en un ensayo clínico sin verificar su elegibilidad.

La nota de Patchen que resumimos a continuación dice que este neurólogo trabajaba principalmente con enfermedades neurológicas raras y ultrarraras, en colaboración con Ultragenyx y el Fondo de Investigación del Síndrome de Rett. La FDA se percató durante una inspección al centro de investigación de que se había inscrito en un estudio abierto de seguimiento a cuatro pacientes que ya habían participado en un ensayo clínico y que estaban participando en otro ensayo que involucraba a otro medicamento.

El neurólogo se defendió diciendo que cuando se trata de ensayos clínicos con pacientes afectados por enfermedades raras y ultrarraras a veces se permite la doble inscripción en los ensayos

clínicos, y que antes de inscribir a los sujetos había pedido explicaciones sobre los criterios de exclusión. También dijo que había cambiado los procedimientos operativos estándar (POE) para prevenir que surgieran problemas similares en el futuro. Sin embargo, la FDA no aceptó sus explicaciones porque los nuevos POEs no incluyeron un plan de formación para todo el personal de investigación clínica del centro, y solo el coordinador de investigación había sido entrenado.

El neurólogo indicó que no había documentado adecuadamente una discusión con el monitor médico sobre los criterios de exclusión que tuvo lugar en 2019, y para cuando el asunto llegó al patrocinador había un nuevo monitor. Dijo que el nuevo monitor le pidió que desinscribiera a los sujetos de uno de los estudios y así lo hizo.

Documento Fuente

1. Patchen T. FDA warns pediatric neurologist for failing to check eligibility of trial participants. Endpoints, 19 de abril de 2022. <https://endpts.com/fda-warns-pediatric-neurologist-for-failing-to-check-eligibility-of-trial-participants/>

¿ Ocultaron las compañías farmacéuticas a los reguladores los estudios fallidos de medicamentos para el TDAH?

Ashley Bobak, MS

Loco en América, 26 de enero de 2022

<https://www.madinamerica.com/2022/01/pharma-companies-hid-failed-studies-approval-adhd-drug/>

Editado por Salud y Fármacos

Investigadores documentan que más de la mitad de los ensayos de medicamentos para el trastorno de atención por hiperactividad (TDAH) no figuran en las solicitudes de comercialización que presentan las empresas farmacéuticas para el TDAH.

En un nuevo artículo en el *Journal of Clinical Epidemiology*, los investigadores analizaron los procesos de toma de decisiones de las agencias reguladoras de medicamentos y la forma en que utilizaron los ensayos clínicos al aprobar un medicamento de liberación prolongada para tratar el TDAH. Los investigadores documentaron que más de la mitad de las solicitudes examinadas estaban incompletas, pues faltaban ensayos clínicos. Concluyen ofreciendo sugerencias para mejorar el sistema de regulación de medicamentos, como pedir transparencia total, y la inclusión de todos los ensayos relevantes en la toma de decisiones, entre otras recomendaciones.

Los autores, dirigidos por Kim Boesen del Nordic Cochrane Centre, escriben:

“Hasta donde sabemos, este podría ser el primer informe que investiga sistemáticamente si las agencias reguladoras de medicamentos toman decisiones basándose en todos los ensayos clínicos existentes o solo en una muestra seleccionada. En nuestra cohorte de 13 solicitudes de comercialización de metilfenidato de liberación prolongada para tratar el TDAH en

adultos, identificamos que siete (54%) de las solicitudes estaban incompletas”.

Las agencias reguladoras de medicamentos, como la Administración de Drogas y Alimentos EE UU (FDA), basan sus decisiones sobre la aprobación de medicamentos nuevos en los ensayos clínicos presentados por las compañías farmacéuticas. Cuando los ensayos clínicos están patrocinados por la industria farmacéutica, los ensayos se suelen publicar de forma selectiva en las revistas médicas.

Los resultados de los ensayos también suelen informarse de forma selectiva. Como resultado, puede haber diferencias en los estudios publicados en revistas médicas, que son accesibles al público en general, en comparación con los datos sin procesar que se entregan a los reguladores de medicamentos. Los informes que se publican suelen omitir información relacionada con los resultados informados por los pacientes y los daños de la medicación.

En la Unión Europea (UE), se aprobó una legislación que exige la notificación precisa de los resultados de los ensayos de medicamentos. Sin embargo, un estudio reciente encontró que más de la mitad de los nuevos ensayos clínicos en la UE no cumplían con esta legislación [2].

Además, además de las preocupaciones éticas sobre cómo se informan los resultados, también se han criticado las estrategias de las compañías farmacéuticas para reclutar participantes para sus ensayos clínicos, ya que explotan a las personas pobres que están desesperadas por dinero como "conejiillos de indias" [3].

Boesen y sus colegas escriben:

“En 2008, se informó que el 31% de los ensayos con antidepresivos que se incluyeron en las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos enviadas a la Administración de Drogas y Alimentos de los EE UU.(FDA) nunca se publicaron en revistas médicas. La mayoría de estos ensayos no publicados no favorecieron al antidepresivo y la FDA los consideró "negativos".

Si bien el estándar internacional requiere que todas las compañías farmacéuticas presenten un documento al solicitar el permiso de comercialización, incluyendo la información relacionada con la garantía de calidad, los datos de los ensayos clínicos y los estudios no clínicos, como los estudios de toxicología, los estudios han encontrado que este no siempre es el caso.

Por ejemplo, una revisión de los reguladores de medicamentos en Europa y el Reino Unido encontró que los ensayos de los antidepresivos estaban incompletos y tenían inconsistencias internas. Además, una revisión de un medicamento para la influenza encontró que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA "ignoraron en gran medida" el ensayo más grande en sus procesos de aprobación.

En el estudio actual, los investigadores analizaron los documentos regulatorios de medicamentos disponibles al público relacionados con el metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos. Las agencias reguladoras de medicamentos incluidas en esta revisión son las de EE UU, Australia, Canadá, Japón y Europa.

Los investigadores encontraron que faltaban ensayos en 7 (54%) de las 13 solicitudes de medicamentos que revisaron. Cuando se comunicaron con las agencias reguladoras de medicamentos para preguntar sobre los ensayos que faltaban, la FDA, Health Canada y la Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) no respondieron directamente a sus preguntas. El Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) alemán, por otro lado, confirmó que no examinó un ensayo que faltaba.

Boesen y sus colegas ilustran el posible impacto negativo de la falta de ensayos utilizando un ejemplo en el que la FDA aprobó un medicamento para el TDAH basado en dos ensayos patrocinados por Janssen Pharmaceuticals. El revisor médico de la FDA expresó preocupación por los riesgos del medicamento, destacó los posibles riesgos cardiovasculares y sugirió que se completara un tercer ensayo como condición para que se aprobara el medicamento.

Sin embargo, esta recomendación fue rechazada por el líder del equipo y el director de la división correspondiente de la FDA, ya que no creían que fuera factible o ético completar ensayos clínicos adicionales por el tiempo y la logística que requeriría. Además, aunque se presentó información sobre cuatro

ensayos controlados con placebo adicionales junto con esta solicitud, la FDA decidió no solicitar estos ensayos.

Además, el mismo medicamento para el TDAH fue aprobado por Health Canada en base a uno de esos ensayos y fue aprobado por TGA en base a dos de esos ensayos, y TGA también enumeró datos relacionados con los efectos nocivos del medicamento de un tercer estudio patrocinado por Janssen.

Curiosamente, la solicitud del medicamento fue rechazada por una agencia reguladora de medicamentos británica, en base a los resultados de los tres ensayos de Janssen, y uno de los revisores comentó:

"La totalidad de los datos es, por lo tanto, débil, con un ensayo exitoso, otro fallido y un ensayo claramente fallido".

Estos ejemplos enfatizan la importancia de incluir todos los ensayos en los procesos de toma de decisiones. Como en este último caso, la adición del tercer ensayo "claramente fallido" influyó en la decisión de la agencia reguladora británica de rechazar el fármaco.

Además, el lenguaje utilizado en los requisitos para las solicitudes de comercialización de nuevos medicamentos es en gran parte amplio y poco claro, quedando abierto a la interpretación. Por ejemplo, tanto la FDA como la EMA tienen pautas que establecen que todos los ensayos de medicamentos que sean "pertinentes" para poder evaluar el medicamento propuesto deben incluirse en la solicitud. Health Canada usa el lenguaje "todos los ensayos fundamentales", lo que permite que compañías farmacéuticas hagan su propia interpretación de esos términos, y pueden incluir solo aquellos que proyecten una imagen más favorable del producto.

La falta de claridad en el lenguaje que utilizan las agencias reguladoras de medicamentos se puede entender si se tiene en cuenta el lenguaje que utiliza la agencia en la que confían los reguladores, el Consejo Internacional para la Armonización (ICH), cuya directriz establece que se deben incluir ensayos que sean "pertinentes [para evaluar] la eficacia del medicamento".

Boesen y sus colegas ofrecen varias ideas para entender por qué algunos ensayos clínicos no se incluyen en los documentos públicos, como que las compañías farmacéuticas deciden deliberadamente excluirlos y el hecho de que las agencias reguladoras de medicamentos no solicitan explícitamente que se presenten todos los ensayos.

Además, señalan que las agencias reguladoras no hacen sus propias revisiones de las bases de datos de los ensayos con medicamentos, sino que confían en el material que se incluye en la solicitud, las agencias reguladoras no siempre se aseguran de que lo que aparece en la solicitud sea correcto, y las propias agencias reguladoras pueden decidir excluir ciertos ensayos, según sus propios criterios.

Las limitaciones del estudio incluyen su dependencia de documentos públicos y el reducido tamaño de la muestra.

Los autores hacen varias recomendaciones para mejorar la regulación de los medicamentos, por ejemplo una mayor

transparencia, la inclusión de todos los ensayos de medicamentos relevantes, que las agencias reguladoras realicen sus propias revisiones sistemáticas de las bases de datos de ensayos con medicamentos, aclarar los requisitos de solicitud para evitar lagunas, responsabilizar a las compañías farmacéuticas que no envían todos los datos y mayor colaboración entre las agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional.

Otros han sugerido que se adopte un modelo de "informes registrados" que sean de acceso público y puedan ser revisados por pares incluso antes de que comience el estudio. En estos informes, las preguntas y los criterios de investigación deberían estar claramente definidas y deberían ser aprobadas por los revisores antes de comenzar el ensayo con el fármaco para evitar posibles cambios en los planes de análisis después de que se hayan recopilado los datos.

Canadá. Los intereses comerciales pueden influir en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos, según un estudio

(Commercial concerns may influence whether clinical trials results are reported, says study)

Therapeutics Initiative, 21 de marzo de 2022

<https://www.ti.ubc.ca/2022/03/21/commercial-concerns-may-influence-whether-clinical-trials-results-are-reported-says-study/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: transparencia, medicina basada en la evidencia, patrocinadores de ensayos clínicos, manipulación de resultados, acuerdos de colaboración, publicación condicionada de resultados, sesgo en la diseminación de resultados, sesgo de publicación, publicación parcial de resultados

Un nuevo estudio de la Universidad de la Columbia Británica (British Columbia) publicado en la revista *Clinical Therapeutics* [1] ha revelado que las empresas farmacéuticas que patrocinan los ensayos clínicos en Canadá pueden influir en la comunicación de sus resultados. El estudio se basó en 34 entrevistas con investigadores, coordinadores de investigación y miembros de comités de ética en investigación (CEIs) de Columbia Británica, Alberta y Ontario.

"Hay muchos incentivos económicos para que [las empresas] comuniquen los resultados positivos y omitan los negativos", dijo un investigador con experiencia en ensayos clínicos que fue entrevistado para el estudio.

Se calcula que los resultados de 4 de cada 10 ensayos clínicos aleatorios y controlados no se publican en revistas académicas, según una revisión sistemática previa. Los ensayos con resultados menos favorables para el fármaco en estudio tienen menos probabilidades de ser publicados, un fenómeno conocido como sesgo de publicación. Consecuentemente, los que proveen servicios de atención médica están mal informados y aumenta las posibilidades de perjudicar a los pacientes.

"Nuestro estudio describe las estrategias que utilizan las empresas farmacéuticas para influir en la publicación de los resultados de los ensayos", afirma el autor principal, Richard Morrow. "La industria que patrocina los ensayos puede negociar acuerdos de ensayos clínicos que no protegen plenamente el derecho de los investigadores a publicar, y cuando la empresa controla los datos de los ensayos es más difícil que el investigador pueda informar los hallazgos".

Referencias

1. Boesen, K., Jørgensen, KJ, Gøtzsche, PC (2021). Los ensayos clínicos faltaban en los documentos reglamentarios del metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos: un estudio de caso de documentos públicos. *Revista de Epidemiología Clínica*, 7(3). <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.027> [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00351-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00351-6/fulltext)
2. Goldacre, B., DeVito, N. J., Heneghan, C., Irving, F., Bacon, S., Fleminger, J., & Curtis, H. (2018). Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*, 362(k3218). <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3218>.
3. Elliott, C. (2017). Commentary on Grady et al.: Using poor, uninsured minorities to test the safety of experimental drugs. *Clinical Trials*. Advance online publication. doi:10.1177/1740774517722126.

Es posible que el acuerdo para la realización de un ensayo con medicamentos solo permita que el investigador de un centro publique los datos recopilados en su centro, pero cuando ni la empresa que patrocina el ensayo ni los investigadores principales publican los datos que se recopilan en todos los centros participantes, es poco probable que se conozca toda la información importante sobre los resultados del ensayo.

Un investigador dijo que sólo participaría en ensayos en que la organización académica de investigación compartiera el acceso a todos los datos del estudio, y afirmó: "Compartir el acceso a los datos es [una] forma de protegerse de la industria que intenta... ocultar la información".

El estudio también descubrió que una empresa puede detener un ensayo de un medicamento antes de tiempo y no informar sus resultados. Según un investigador que participa en ensayos oncológicos y que fue entrevistado para el estudio, una pequeña empresa de biotecnología que obtiene resultados negativos en un ensayo podría incluso cerrar como empresa, sin completar los ensayos en curso o sin publicar los resultados.

En un editorial que acompaña al artículo [2], la coeditora jefe de *Clinical Therapeutics*, Jill Maron, reflexiona: "La influencia de las empresas farmacéuticas en la presentación de los datos, y la aparente complacencia de las revistas científicas a la hora de publicar estudios negativos, ha difuminado los límites entre los hechos y la interpretación sesgada de los mismos."

Las entrevistas para el estudio se llevaron a cabo entre marzo de 2019 y abril de 2021, y en ellas participaron investigadores que realizan ensayos clínicos de medicina cardiovascular, endocrinología, hepatología, enfermedades infecciosas, oncología, psiquiatría y reumatología. Ninguna de las entrevistas estaba relacionada con los ensayos covid-19.

Referencias

1. Morrow RL, Mintzes B, Gray G, Law MR, Garrison S, Dormuth CR. Industry Sponsor Influence in Clinical Trial Reporting in Canada: A

Qualitative Interview Study. Clin Ther. 2022 Mar;44(3):374-388. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.019. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34955232. (\$\$\$)

2. The journal's accompanying editorial is available at [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(22\)00056-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(22)00056-X/fulltext).

Divulgación de la información sobre los ensayos en Estados Unidos, la UE y el Reino Unido.

(*Trial reporting in the US, EU and UK*).

Evidencia entregada al Parlamento del Reino Unido por Cochrane, Transparency International Global Health Programme y TranspariMED (RRE0024), enero de 2022 <https://committees.parliament.uk/writtenevidence/39638/pdf/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: transparencia, medicina basada en la evidencia, sanciones por no divulgar resultados de ensayos clínicos, reproducibilidad de resultados, registros de ensayos clínicos, marcos regulatorios de ensayos clínicos, OMS, FDAAA

Resumen Ejecutivo

Situación actual

- La falta de transparencia en los ensayos clínicos socava la integridad y la reproducibilidad de la investigación clínica. Esto perjudica a los pacientes, socava la salud pública y malgasta los fondos públicos.
- En el Reino Unido, durante los últimos años se ha avanzado mucho en la transparencia de los ensayos, pero sigue habiendo lagunas importantes, sobre todo en referencia a los ensayos de dispositivos médicos y a otros ensayos no farmacológicos.
- Dos investigaciones previas del Comité Científico y Tecnológico sobre este tema recomendaron sanciones por no comunicar los resultados de los ensayos, pero hasta la fecha no se han aprobado.
- La experiencia reguladora que se ha acumulado en el Reino Unido, la Unión Europea y los Estados Unidos demuestra que para garantizar que los resultados de todos los ensayos clínicos se comuniquen a tiempo son indispensables sanciones eficaces. Los organismos reguladores de EE UU han comenzado recientemente a imponer sanciones, y los Estados miembros de la UE empezarán a hacerlo a partir de principios de 2022. La Organización Mundial de la Salud también recomienda introducir sanciones.
- La Autoridad de Investigación en Salud (Health Research Association) han desarrollado y puesto en práctica su excelente estrategia #MakeItPublic. El único punto débil de la estrategia es la falta de un plan creíble para imponer sanciones efectivas.

Recomendaciones

1. Poner en marcha sanciones contundentes para los patrocinadores que no divulguen los resultados de los ensayos, con el apoyo de un mecanismo de sanciones creíble.
2. Establecer públicamente una fecha para empezar a sancionar.
3. Llevar a cabo sesiones anuales de seguimiento hasta que se haya impuesto la primera sanción.

(No) notificar los ensayos clínicos, integridad de la investigación y reproducibilidad

No informar los resultados completos. La falta de publicación de los resultados de los ensayos clínicos en cualquiera de sus formas es una violación de la ética de la investigación médica

mundial (artículo 36 de la Declaración de Helsinki) y, por lo tanto, es claramente un problema de integridad de la investigación.

Publicación parcial de resultados e informes engañosos. En esta presentación sobre la evidencia se utilizará el término "publicación parcial de resultados" para referirse a los casos en que los resultados se hacen públicos exclusivamente en revistas académicas, pero no en los registros de ensayos. Esta publicación parcial limita la reproducibilidad, porque los artículos de las revistas a menudo no informan completamente de los resultados del ensayo. Aumenta el riesgo de que se viole la integridad de la investigación, ya que con frecuencia las revistas comunican los resultados de los ensayos de forma engañosa. Un estudio que se ha citado mucho y resume 67 artículos de revistas que presentan resultados de los ensayos clínicos [1] descubrió que 58/67 artículos no informaron todos los resultados preespecificados o a posteriori añadieron silenciosamente resultados, y sólo 9/67 artículos de revistas cumplieron plenamente las normas de integridad de la información.

Otro estudio [2], que también se ha citado con mucha frecuencia, sobre 74 ensayos clínicos de fármacos antidepresivos reveló que 11/74 ensayos con un resultado "negativo", es decir, ensayos que descubrieron que los pacientes no se beneficiaron de los medicamentos investigados o experimentaron más daños que beneficios, fueron informados de forma engañosa en los artículos de las revistas, es decir se presentaron como si hubieran obtenido resultados positivos. Otros 22/74 ensayos "negativos" no se publicaron en las revistas, por lo que se convirtieron en invisibles.

La publicación parcial de resultados presenta una imagen distorsionada de la evidencia. En este caso, 38 ensayos presentaron resultados positivos y 36 negativos, pero en la literatura científica, 49 ensayos informaron resultados positivos y tres negativos.

Impactos negativos. Todo el mundo está de acuerdo en que la falta de información y la información engañosa perjudican a los pacientes, socavan la salud pública y malgastan los fondos públicos. Estas consecuencias negativas se han descrito en numerosos documentos sobre la evidencia que se entregaron para su inclusión en el estudio de la Comisión de Ciencia y Tecnología de 2018 sobre la transparencia de los ensayos clínicos, se han documentado exhaustivamente en la literatura académica y se han reconocido en el informe de investigación de la Comisión de Ciencia y Tecnología de 2018 [3]. Un informe de 2017 elaborado por Transparency International, Cochrane y TranspariMED resume la literatura académica sobre los daños, analiza las normas y las mejores prácticas existentes y ofrece

recomendaciones políticas pertinentes [4]. Por lo tanto, esta presentación no volverá a exponer las pruebas sobre los daños.

Valor estratégico de la transparencia. El Reino Unido se quiere convertir en el primer país del mundo en el que se registran y notifican todos los ensayos clínicos. El ensayo RECOVERY y otros esfuerzos de investigación relacionados con el covid mostraron el valor añadido que aportó el fuerte compromiso del Reino Unido con la transparencia de los ensayos clínicos, la excelencia normativa y la estrecha cooperación entre la MHRA, el NIHR, el MRC y la HRA. Si los planes de transparencia se cumplen plenamente, podrían convertirse en otro ejemplo de lo atractivo que puede ser el Reino Unido como centro mundial de investigación biomédica de vanguardia.

Normativa mundial

Normativa mundial. Las normas de la Organización Mundial de la Salud de 2017 establecen que todos los ensayos clínicos deben divulgar sus resultados en dos formatos [5]: (1) en un registro de ensayos en el plazo de un año desde su finalización, y (2) en una revista revisada por pares, idealmente en el plazo de dos años desde su finalización. Según la OMS, la responsabilidad de garantizar la divulgación oportuna y completa de los resultados recae en el patrocinador del ensayo, es decir, la institución o empresa que lo realiza. La OMS también recomienda que "la legislación o los reglamentos de apoyo [incluyan] sanciones si un ensayo clínico no se registra y/o no se notifican los resultados". La Declaración de Helsinki (artículo 36) también exige que se hagan públicos los resultados de todos los ensayos, pero no especifica un formato, un plazo o un responsable único.

Marcos legales y regulatorios

Marco del Reino Unido. El marco jurídico y normativo del Reino Unido que rige la notificación de los ensayos clínicos trata de forma diferente a los ensayos clínicos con fármacos y a los que no utilizan fármacos; esta última categoría incluye los ensayos de dispositivos médicos y técnicas quirúrgicas, que son la gran mayoría de los ensayos que se realizan en el Reino Unido.

- **Ensayos con medicamentos.** A partir del Brexit, la antigua norma de la UE que obligaba a informar sobre los medicamentos -cuyo cumplimiento nunca se pudo exigir legalmente en el Reino Unido- ya no se aplica en el Reino Unido. La guía unilateral del MHRA sigue exigiendo a los patrocinadores de ensayos en el Reino Unido (es decir, las entidades comerciales o no comerciales que patrocina los ensayos, en lugar de los investigadores individuales) publiquen los resultados de los ensayos de medicamentos en el registro europeo de ensayos, en el plazo de un año desde la finalización del ensayo hasta que se encuentre una solución nacional a más largo plazo. En la práctica, la MHRA explicó en septiembre de 2020 que "no existe ninguna legislación que permita imponer sanciones a los patrocinadores". La MHRA no tiene poderes legales para sancionar a los patrocinadores de los ensayos ni para obligarles a hacer públicos los resultados mismos. No hay obligación de hacer públicos los resultados de los ensayos con medicamentos en las revistas académicas.

- **Ensayos no farmacológicos.** Actualmente no hay requisitos legales para divulgar los resultados de los ensayos no farmacológicos. Esta presentación se refiere de forma algo

simplista a los ensayos clínicos con medicamentos experimentales (CTIMP) como "ensayos de medicamentos", y se refiere a todos los demás ensayos como "ensayos no farmacológicos", reflejando la práctica reguladora actual del Reino Unido. En realidad, una minoría de los ensayos con medicamentos no están regulados como CTIMP, y una minoría de los ensayos con dispositivos son CTIMP.

- **Todos los ensayos.** La Autoridad de Investigación en Salud exige que los resultados de todos los ensayos clínicos (farmacológicos y no farmacológicos) se divulguen en los registros de los ensayos, y tiene previsto empezar pronto a supervisar su cumplimiento. Sin embargo, no hay sanciones por no informar los resultados.

Marcos normativos en otras jurisdicciones. Los marcos legales y regulatorios de otras jurisdicciones se centran en la publicación de los resultados en los registros de ensayos. Esto se debe a que (a) la gestión de esos registros es pública, (b) los plazos de notificación en los registros -a diferencia de los plazos de publicación en las revistas- están totalmente bajo el control de la entidad que realiza el ensayo, y (c) la notificación de los resultados de los ensayos en los registros de ensayos clínicos en forma tabular fortalece la reproducibilidad, porque durante el registro inicial hay que describir el diseño del ensayo en detalle, y refuerza la integridad de la investigación porque los registros exigen que los resultados se presenten conforme a los parámetros originales del ensayo, lo que impide la notificación engañosa, que con frecuencia afecta a las revistas académicas (véase más arriba). La responsabilidad legal de comunicar los resultados suele recaer en el patrocinador institucional del ensayo y no en el investigador individual que lo ha realizado. Esto garantiza que los resultados se tengan que presentar incluso cuando un investigador se traslada a otra institución, se jubila o muere. Cada vez se introducen más sanciones para mejorar el cumplimiento.

- Unión Europea

Ensayos con medicamentos. El Reglamento sobre Ensayos Clínicos de la UE entrará plenamente en vigor a finales de enero de 2022. A partir de entonces, divulgar los resultados de los ensayos de medicamentos en el registro europeo en el plazo de un año desde la finalización del ensayo (reducido a 6 meses para los ensayos pediátricos) será un requisito legal nacional para los patrocinadores de ensayos en los 27 estados miembros. Cada Estado miembro definirá y aplicará de forma independiente las sanciones por no informar. En algunos países (por ejemplo, Francia y Dinamarca), las posibles sanciones incluyen no sólo sanciones económicas, sino también penas de prisión para los infractores persistentes. El regulador danés ha anunciado públicamente que hará pleno uso de sus nuevos poderes.

Ensayos de dispositivos médicos. En 2024 se pondrá en marcha la base de datos Eudamed para dispositivos médicos en el marco del Reglamento de la UE para los Dispositivos Médicos, que introducirá nuevos requisitos de información para determinados ensayos de dispositivos médicos a nivel europeo.

Ensayos de otras intervenciones médicas, incluyendo los ensayos de técnicas quirúrgicas y fisioterapia, no están regulados a nivel europeo. En algunos Estados miembro (por

ejemplo, Alemania y España) existen desde hace tiempo requisitos legales a nivel nacional para notificar los resultados de dichos ensayos en las bases de datos nacionales, pero no son registros de ensayos afiliados a la OMS. En la práctica, los reguladores nacionales parecen no imponer sanciones cuando se infringen estas leyes.

- Estados Unidos

Ensayos de medicamentos y dispositivos médicos. La Ley de Enmiendas de la FDA de 2007 (FDAAA) obliga a notificar los resultados de ciertos ensayos clínicos con medicamentos y dispositivos médicos -pero no todos- en el registro estadounidense de ensayos. La responsabilidad legal del cumplimiento suele recaer en el patrocinador, pero en el caso de los ensayos académicos, se puede designar a un investigador individual como "responsable" de cargar los resultados. Las sanciones establecidas por la ley incluyen, entre otras, una multa de US\$10.000 por cada día de retraso en divulgar los resultados de un ensayo. La FDA ha comenzado recientemente a aplicar esta ley, enviando cartas de advertencia a los responsables y les ha dado 30 días para subir los resultados que faltan o, de lo contrario, deberán pagar una multa. Hasta la fecha, en todos los casos, las partes contactadas han divulgado los resultados antes de que expirara el plazo, lo que deja claro que las medidas para lograr el cumplimiento son efectivas.

Otros ensayos. No existe ningún requisito legal para informar los resultados de los ensayos clínicos que no están cubiertos por la FDAAA, en ninguna de sus formas. La mayoría de los ensayos quedan fuera del ámbito de la FDAAA

Referencias

1. *The COMPare Trials Project*. Ben Goldacre, Henry Drysdale, Anna Powell-Smith, Aaron Dale, Ioan Milosevic, Eirion Slade, Philip Hartley, Cicely Marston, Kamal Mahtani, Carl Heneghan. www.COMPare-trials.org, 2016.
2. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60. doi: 10.1056/NEJMs065779. PMID: 18199864.
3. House of Commons, Science and Technology Committee. Research integrity: clinical trials transparency. Tenth Report of Session 2017–19, 23 October 2018
<https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/1480/1480.pdf>
4. Transparency International. Clinical trial Transparency. Tranparimed, Cochrane Foundation 2017
https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
5. WHO. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 18 de mayo de 2017. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/clinical-trials/ictip-jointstatement-2017.pdf?sfvrsn=adad9dc4_2

Retrasos importantes en la publicación de los datos clínicos por parte de la Agencia Europea del Medicamento - un estudio transversal.

(Substantial delays in clinical data published by the European Medicines Agency - a cross sectional study).

Paludan-Müller AS, Maclean-Nyegaard IR, Munkholm K.

J Clin Epidemiol. 2022 Mar 12;146:68-76. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.02.004

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292351/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)*

Tags: Informes de ensayos clínicos, ciencia abierta, sesgo de publicación, ciencia reguladora, transparencia de los ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, EMA, CSR

Resumen

Antecedentes: El sesgo en la publicación de informes es una amenaza importante a la transparencia y la validez de las interpretaciones de los ensayos clínicos, que en parte se puede mitigar mediante el acceso a los informes de ensayos clínicos (CSR). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en virtud de su Política 0070, publica prospectivamente los datos clínicos, incluyendo los informes de los ensayos clínicos (CSRs en inglés) que se incluyen en las solicitudes de comercialización o en los procesos postautorización y se han establecido plazos para su publicación, aunque esta práctica está actualmente suspendida para los medicamentos que no se relacionan con el covid-19.

Métodos: Realizamos un estudio transversal en el que se evaluó el contenido y las características de todos los datos clínicos publicados por la EMA en virtud de la política 0070 y el tiempo transcurrido hasta su publicación. Extrajimos el número y las

características de los ensayos incluidos en las divulgaciones de datos, evaluamos el retraso en la publicación en relación con el calendario previsto por la EMA, y si difería entre las distintas medidas de transparencia de la EMA y según el tipo de solicitudes a la EMA.

Resultados: Se identificaron 148 divulgaciones de datos clínicos que contenían datos sobre un total de 1.005 ensayos clínicos, de los cuales 261 (26%) estaban etiquetados como ensayos de fase 3. Obtuvimos CSRs completos para 913 (90,8%) de los ensayos. La mediana del tiempo hasta la publicación fue de 511 (IQR 411 a 574) días. Sólo 2 (1-4%) de las divulgaciones se publicaron dentro del plazo previsto por la EMA. El retraso fue menor para las divulgaciones realizadas bajo las medidas de transparencia de la EMA para los fármacos covid-19 en comparación con su medida de transparencia estándar.

Conclusión: Los datos clínicos publicados por la EMA en virtud de la política 0070 contenían los CSRs de muchos ensayos, pero se publicaron con un retraso considerable en relación con el calendario establecido por la EMA, lo que redujo su posible impacto en el sesgo de la información.

Expertos en salud piden que no se tachen los datos de los ensayos clínicos que se incluyen en las evaluaciones de tecnología (Health groups call for end to redacted clinical trial data in technology assessments)

Elisabeth Mahase

BMJ 2022; 376:o149 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o149>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: editores revistas médicas, transparencia de información, información comercial, censura, redactar información, tachar información, evaluación de tecnología

Grupos de investigación en salud y activistas, como Cochrane y TranspariMED, solicitan a las revistas médicas que ayuden a poner fin a las tachaduras de las evaluaciones de tecnologías para la salud y de los informes que escriben los reguladores de medicamentos y dispositivos médicos.

En una carta dirigida al Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas [1], seis grupos afirman que los editores de las revistas no deberían considerar que los datos sobre los ensayos que aparecen en dichos informes constituyen una publicación previa. Esto, según la carta, eliminaría la "justificación putativa" para ocultar información en esos documentos.

Los grupos -entre los que se encuentran Consilium Scientific, Health Action International, la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos y Transparency International Global Health- destacaron un estudio del BMJ Open que mostraba que más del 80% de las evaluaciones de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) contenían datos tachados, incluyendo datos sobre los resultados de los ensayos clínicos que eran importantes para los pacientes, los médicos y los investigadores [2].

Una gran proporción de estas tachaduras se basaba en una preocupación generalizada entre los investigadores de que la divulgación de datos en un informe de evaluación de tecnologías para la salud les pudiera impedir publicar posteriormente los resultados del ensayo en una revista revisada por pares.

La carta decía: "Varias revistas médicas, incluyendo The BMJ, nos han informado de que los temores de los investigadores son infundados...". Sin embargo, no todas las revistas comparten esta postura".

Los grupos también piden a las agencias de evaluación de tecnologías para la salud que dejen de redactar los documentos para que los pacientes, los médicos y los investigadores puedan acceder a toda la información pertinente.

Referencias

1. Bruckner T. Call for medical journals to support clinical trial transparency. TranspariMED. 17 Jan 2022. <https://www.transparimed.org/single-post/icjme-hta-transparency>
2. Osipenko L. Audit of data redaction practices in NICE technology appraisals from 1999 to 2019. BMJ Open2021;11:e051812. doi:10.1136/bmjopen-2021-051812. <https://bmjopen.bmj.com/content/11/10/e051812.citation-tools>. pmid:3461568

Interrupción temprana, notificación de resultados y publicación de ensayos clínicos pediátricos (Early Discontinuation, Results Reporting, and Publication of Pediatric Clinical Trials)

Brewster R, Wong M, Magnani CJ et al.

Pediatrics, 2022; 149 (4): e2021052557. 10.1542/peds.2021-052557

<https://doi.org/10.1542/peds.2021-052557>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: prescripción fuera de etiqueta, prescripción fuera de indicación, interrupción de ensayos clínicos

Antecedentes y objetivos. Hay factores éticos, epidemiológicos y económicos que obstaculizan de forma especial la investigación en niños. No se tiene una visión general completa de los ensayos clínicos en pediatría, incluyendo los factores que impulsan su conclusión y la difusión oportuna de los resultados. Nuestro objetivo fue caracterizar la prevalencia y los factores asociados con la interrupción temprana, la notificación de resultados y la publicación de los ensayos clínicos pediátricos registrados en ClinicalTrials.gov.

Métodos. Análisis transversal de los ensayos clínicos que inscriben a participantes <18 años y que se registraron en ClinicalTrials.gov entre octubre de 2007 y marzo de 2020. Se realizaron regresiones logísticas multivariantes para evaluar la asociación entre las características del ensayo y los resultados primarios. La información sobre su publicación se obtuvo a través de PubMed, ClinicalTrials.gov, Embase y Scopus.

Resultados. En general, el 11,1% de los ensayos (n=13.200) se interrumpieron de forma prematura, y la razón principal fueron las dificultades para inscribir pacientes. Sólo el 23,5% de los ensayos que se finalizaron informaron resultados, y el 38,8% se publicaron durante los tres años siguientes a su finalización. Las tasas de interrupción y publicación mejoraron significativamente durante el periodo de estudio. Entre las fuentes de financiación, los ensayos patrocinados por el gobierno (odds ratio ajustado [aOR], 0,72; IC del 95%, 0,47-0,97) y los ensayos académicos (aOR, 0,64; IC del 95%, 0,50-0,82) tuvieron menores probabilidades de ser interrumpidos que los ensayos patrocinados por la industria, y más probabilidades de ser publicados (gobierno: aOR, 1,94 [IC del 95%, 1,52-2,48] académico: aOR, 1,61 [IC del 95%, 1,35-1,92). Los investigadores académicos fueron los que menos informaron adnx los resultados (aOR, 0,34; IC del 95%, 0,31-0,52).

Conclusiones. La interrupción temprana y la no comunicación/no publicación de los resultados siguen siendo frecuentes en los ensayos clínicos pediátricos registrados, y se detectó una asociación con la fuente de financiación y otras características del ensayo. Hay que hacer esfuerzos específicos

para apoyar la finalización de los ensayos y la difusión oportuna de sus resultados, para así fortalecer la medicina pediátrica basada en la evidencia.

Nota de Salud y Fármacos: Ed Silverman [1] informó que las empresas tienden a interrumpir los ensayos por motivos comerciales. El problema para muchos médicos es la falta de conocimiento sobre el verdadero impacto de los tratamientos que

se están aplicando a la población pediátrica, tanto a corto como a largo plazo.

Referencia

1. Silverman E. 'Harmful and wasteful': Many pediatric clinical trials end early and don't report results. Statnews, 22 de marzo de 2022 <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/03/22/children-pediatrics-clinical-trials/>

Entrada en vigor del nuevo reglamento de ensayos clínicos de la Unión Europea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: CTIS, registro de ensayos clínicos, plataforma europea de ensayos clínicos, supervisión de ensayos clínicos, sanciones, informar resultados de ensayos clínicos

El 31 de enero de 2022 entró en vigor el Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR) aprobado en 2014 (EU Clinical Trial Regulation 536/2014 (EU-CTR) en sustitución del EU Clinical Trial Directive 2001/20/EC (EU-CTD) que ha estado vigente desde 2004. La nueva regulación armoniza los procesos de presentación, evaluación y supervisión de ensayos clínicos en la Unión Europea (UE). Los cambios de esta regulación se concentran en la puesta en funcionamiento de un nuevo Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés), que va a ir aterrizando poco a poco con el horizonte puesto en enero de 2025, cuando se convertirá en la plataforma europea para la aplicación, supervisión y evaluación de los ensayos clínicos.

Un artículo publicado en Diario Médico [1] puntualiza que el objetivo de la reforma es lograr que Europa vuelva a ser atractiva para realizar los ensayos clínicos.

El CTIS, quiere ser el punto de entrada único para que los patrocinadores y reguladores de ensayos clínicos presenten los protocolos y se informen los resultados de su evaluación. Como es una base pública de datos, estará al alcance de los profesionales de la salud, los pacientes y el público en general.

El cronograma de la puesta en marcha de este sistema se puede resumir de la siguiente manera: "Los Estados miembros de la UE trabajarán con el CTIS inmediatamente después de la puesta en marcha del sistema, a partir de este 31 de enero. Durante un año, hasta el 31 de enero de 2023, los patrocinadores de ensayos clínicos podrán elegir si presentan la solicitud para iniciar un ensayo clínico de acuerdo con el sistema vigente (Directiva de Ensayos Clínicos) o a través de CTIS. A partir del 31 de enero de 2023, la presentación de solicitudes de ensayos clínicos nuevos a través de CTIS será obligatoria y, a partir del 31 de enero de 2025, todos los ensayos en curso aprobados en virtud de la Directiva de ensayos clínicos actual se registrarán por el nuevo Reglamento y deberán realizar la transición a CTIS" [1].

Según el procedimiento habitual, los patrocinadores de los ensayos enviaban las solicitudes para iniciar los ensayos clínicos a cada una de las autoridades nacionales competentes (NCA) y a los comités de ética de cada país para obtener la aprobación regulatoria para realizar el ensayo clínico. El registro y la publicación de los resultados también eran procesos separados

que había que hacer en cada país. Utilizando CTIS, los patrocinadores podrán solicitar autorizaciones en hasta 30 países de la UE/ Espacio Económico Europeo o EEE al mismo tiempo y con la misma documentación. La información sobre el ensayo está integrada en el sistema [1].

Es decir, el nuevo reglamento agiliza la solicitud y supervisión de ensayos clínicos y su registro público: todos los patrocinadores de ensayos clínicos utilizarán el mismo sistema (CTIS) y seguirán el mismo proceso para solicitar la autorización de un ensayo clínico, sin importar dónde se encuentren y con qué NCA o comité de ética están tratando [1]. Para mejorar la eficiencia del proceso de revisión, el EU-CTR otorga a las empresas patrocinadoras un plazo máximo de 12 días naturales para responder a las preguntas sobre la solicitud o a las peticiones de información [2].

Además, a partir de ahora, todas las empresas promotoras tendrán que utilizar CTIS/EudraVigilance para todos los informes de seguridad, y el EU-CTR también aumenta sus obligaciones de notificación de desviaciones al protocolo. Las infracciones graves se deberán notificar en un plazo de siete días, y los acontecimientos inesperados que afecten al balance beneficio-riesgo de un ensayo clínico en un plazo de 15 días [2].

El EU-CTR define mejor los requisitos de consentimiento informado para varias poblaciones de pacientes vulnerables y para diversas circunstancias de los ensayos clínicos (por ejemplo, ensayos en entornos de emergencia o por conglomerados), y actualiza la definición de representante legalmente designado (LDR) [2].

Según la EMA, la autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la UE/EEE, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es responsable de mantener CTIS. Y la Comisión Europea (CE) supervisa la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos [1].

Monica Gali [3] resumió las características del nuevo reglamento de la siguiente forma:

- Un procedimiento de solicitud simplificado para todos los ensayos clínicos realizados en Europa a través del CTIS.
- Un único procedimiento de autorización para todos los ensayos clínicos, que permitirá hacer una evaluación rápida y exhaustiva por parte de todos los países de la UE interesados.

- La extensión del principio de acuerdo silencioso al proceso de autorización, dando más seguridad jurídica a las organizaciones o personas que realizan ensayos clínicos.
- La transparencia de los datos de los ensayos clínicos se convertirá en la regla. La información sobre la aprobación, ejecución y resultado de un determinado ensayo clínico estará disponible para el público en general.
- Mejora de la colaboración entre los Estados miembro en la evaluación de eventos inesperados que ocurran durante los ensayos clínicos, asegurando así los más altos estándares de seguridad para los participantes en los ensayos clínicos europeos. En última instancia, esto conducirá a una mejor comprensión de los beneficios y los riesgos de los medicamentos autorizados.

Este nuevo reglamento exige que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos, y cada país deberá establecer las medidas necesarias para lograr que esto se cumpla. Una investigación publicada en el BMJ en 2018 reveló que solo la mitad de los ensayos clínicos que se realizaron en la UE publicaron resultados en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE dentro de los 12 meses siguientes a su finalización [4].

El fundador de TranspariMED, Till Bruckner, piensa que el nuevo reglamento logrará que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos con mayor celeridad, reduciendo el riesgo de que los resultados se pierdan o se desperdicien, y dijo al BMJ "Los reguladores tienen ahora una oportunidad única de centrar las mentes anunciando públicamente cuándo y cómo impondrán las sanciones. Esto permitirá que los patrocinadores tengan un plazo claro para publicar los resultados y poner en marcha sistemas de información sólidos" [4].

Un artículo publicado en outsourcing [4] indica que la EU-CTD de 2004 fue un intento de armonizar y estandarizar los ensayos clínicos en Europa, pero tuvo el efecto contrario. Esto se debe, al menos en parte, a que la EU-CTD es una directiva en lugar de una regulación, lo que significa que cada estado miembro de la UE tuvo que incorporar la directiva en su legislación nacional. En cambio, el EU-CTR es vinculante para todos los Estados miembros de la UE, fomenta la colaboración y agiliza los procesos.

Los ensayos multinacionales

Con el nuevo reglamento, la evaluación de las solicitudes de ensayos clínicos multinacionales se debería simplificar porque solo tienen que ser aprobados por una -Autoridad Nacional

Competente (ANC) más un Comité de Ética en Investigación (CEI) por estado miembro. Además, el monitoreo de los ensayos clínicos se hará de forma coordinada bajo la dirección de un "Estado miembro informante" [2]. Ser Estado miembro informante no es una función que deba tomarse a la ligera, pues son los que dirigen el proceso de evaluación, y si un Estado miembro informante rechaza la solicitud científica/técnica de la Parte I, ésta se rechaza para todos los Estados miembros. Por consiguiente, la selección de un Estado miembro informante adecuado deberá ser una consideración temprana y estratégica [2]. Una de las debilidades de esta regulación es que los patrocinadores eligen al Estado miembro informante.

Si hay más de un Estado miembro dispuesto a asumir la responsabilidad de Estado miembro informante, los Estados miembros tendrán que ponerse de acuerdo, seleccionarán a uno de ellos, e informarán al patrocinador. Si los Estados miembros no llegan a un acuerdo, el Estado miembro que proponga la empresa patrocinadora deberá desempeñar esa función [2].

El EU-CTR también exige que las empresas patrocinadoras resuman los resultados de los estudios utilizando un lenguaje y un formato que pueda entender un profano. La transparencia es un principio central de EU-CTR. Es un reconocimiento tácito de que los ensayos clínicos sólo tendrán éxito si los pacientes confían en el proceso [2].

Habrá que monitorear de cerca la implementación del reglamento para ver si alcanza los objetivos deseados y protege adecuadamente a los participantes.

Referencias

1. La EMA explica el nuevo reglamento de ensayos clínicos que entrará en vigor el 31 de enero x ensayos clínicos. Diario Médico, 26 de enero de 2022 <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/politica/la-ema-explica-el-nuevo-reglamento-de-ensayos-clinicos-que-entrara-en-vigor-el-31-de-enero.html>
2. Khera A. Be Prepared: The EU Clinical Trial Regulation Rollout is Underway. Pharmaceutical Outsourcing, 1 de marzo de 2022. <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/584248-Be-Prepared-The-EU-Clinical-Trial-Regulation-Rollout-is-Underway/>
3. Gali M. El reglamento que armoniza los ensayos clínicos en la Unión Europea entrará en vigor el próximo lunes. Gaceta Sanitaria, 31 de enero de 2022 <https://gacetamedica.com/politica/entra-en-vigor-el-reglamento-de-ensayos-clinicos-para-una-mayor-eficacia-transparencia-y-seguridad/>
4. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. BMJ2018;362:k3218. doi:10.1136/bmj.k3218 pmid:30209058

Extensión a la guía sobre el plan de análisis estadístico para los ensayos clínicos de fase temprana
(*Early phase clinical trials extension to guidelines for the content of statistical analysis plans*)

Homer V, Yap C, Bond S, Holmes J, Stocken D, Walker K et al.

BMJ 2022; 376 :e068177 doi:10.1136/bmj-2021-068177

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: interpretación de los ensayos clínicos, validez científica, ICH

Este documento ofrece guías para los planes de análisis estadístico de los ensayos clínicos de fase temprana, asegurando que se especifiquen los requisitos mínimos que hay que incluir en los informes de análisis, detalla los requisitos adicionales de información (11 elementos nuevos) y las modificaciones (25 elementos) a las guías existentes. Esta nueva guía ha recibido aportes de varias partes interesadas.

Las conclusiones de los ensayos clínicos de fase temprana tienen implicaciones para todos los ensayos clínicos sucesivos. Por ello, estos estudios se deben realizar con los más altos niveles de rigor y calidad, para garantizar que se tomen las decisiones correctas.

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ha publicado la guía E9 (ICH E9), en la que se afirma que "aunque las fases tempranas del desarrollo de fármacos consisten principalmente en ensayos clínicos de naturaleza exploratoria, los principios estadísticos también son relevantes [1]. Como los ensayos clínicos de fase temprana utilizan diseños basados en modelos estadísticos, hay que tener planes de análisis estadísticos de calidad, que incluyan parámetros estadísticos adicionales y criterios de progresión a fases posteriores de la investigación; por eso los estadísticos tienen un papel clave en el diseño de los ensayos [2,3], y en la realización de los análisis de los ensayos clínicos de fase temprana.

En este artículo, se describe el desarrollo de la ampliación de las guías que se han publicado sobre el contenido de los planes de análisis estadístico, con el fin de ampliar su aplicabilidad a los ensayos clínicos de fase temprana. Estas recomendaciones pretenden guiar a los autores de los planes de análisis estadístico para los estudios de fase temprana, independientemente del diseño del estudio (ensayos de fase I basados en normas, en modelos, asistidos por modelos o aleatorios; o diseños de fase II

de un solo brazo). Los ensayos aleatorios de fase II quedan fuera del alcance de esta ampliación, dado que están cubiertos por las guías de planes de análisis estadísticos de los ensayos aleatorios.

A modo de resumen

- La guía para el contenido de los planes de análisis estadístico (SAP en inglés) de ensayos clínicos se publicó en 2017 y se centró en los ensayos controlados aleatorios de fase tardía

- Las guías existentes se han ampliado para ampliar su aplicabilidad a los ensayos clínicos de fase temprana (fase I y fase II no aleatorios)

- Esta ampliación se basa en las guías existentes: una búsqueda exhaustiva de los protocolos publicados, los planes de análisis estadístico y las guías para los planes de análisis estadísticos, una encuesta a los financiadores y reguladores de ensayos clínicos; una encuesta sobre lo que hacen actualmente los estadísticos que trabajan en las Unidades de Ensayos Clínicos registradas en la Colaboración de Investigación Clínica del Reino Unido; una evaluación crítica y una reunión de revisión de expertos; y un piloto de las guías propuestas

- De los 55 puntos originales de la guía vigente sobre el contenido de los planes de análisis estadísticos, 30 se han mantenido sin cambios, 25 se han modificado y se han propuesto otros 11 nuevos puntos para que la guía sea más completa y este mejor adecuada para los ensayos clínicos de fase temprana.

Referencias

1. European Medicines Agency. ICH E9 - Statistical Principles for Clinical Trials. ICH Guidel, 2006.
2. Yap C, Billingham LJ, Cheung YK, Craddock C, O'Quigley J. Dose transition pathways: The missing link between complex dose-finding designs and simple decision-making. Clin Cancer Res 2017;23:7440-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0582. pmid:28733440Abstract/FREE
3. Wheeler GM, Mander AP, Bedding A, et al. How to design a dose-finding study using the continual reassessment method. BMC Med Res Methodol 2019;19:18. doi:10.1186/s12874-018-0638-z. pmid:30658575

España. Las farmacéuticas elaboran el primer código que regula el tratamiento de los datos de pacientes en ensayos clínicos

Andrea Muñoz

ABC, 25 de febrero de 2022

https://www.abc.es/sociedad/abci-farmacéuticas-elaboran-primer-código-regula-tratamiento-datos-pacientes-ensayos-clínicos-202202251233_noticia.html

La Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) y Farmaindustria han presentado un reglamento que cumple con los estándares que exige la Unión Europea en la materia.

«La protección de datos no puede ser un obstáculo para realizar investigaciones científicas», así lo ha expresado Mar España Martí, directora de la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) este viernes. Sus palabras se

han recogido en la presentación del 'Código de conducta regulador del tratamiento de datos personales en el ámbito de los ensayos clínicos y otras investigaciones clínicas y de la farmacovigilancia', que ha promovido Farmaindustria.

Se trata del primer código de conducta en el ámbito farmacéutico a nivel europeo que recoge cómo deben aplicar la normativa de protección de datos los promotores de

estudios clínicos con medicamentos y las organizaciones de investigación por contrato (CRO). «Contribuye a la correcta aplicación del reglamento. Además, representa una oportunidad para tener un conjunto de normas que cumplan con la correcta aplicación de la protección de datos», ha explicado España. Asimismo, ha destacado la relevancia de este documento de cara a la aprobación del código europeo.

Por su parte, Humberto Arnés, director general Farmaindustria, ha dicho que el principal objetivo es lograr los «más altos estándares», a nivel de protección de datos, recalando que está pensado para todas las entidades, «estén adheridas a Farmaindustria o no». En cuanto a las ventajas, ha expuesto que serán fundamentalmente para los pacientes: «Tendrán una garantía en el tratamiento de sus datos personales en el ámbito de la investigación y la farmacología».

Pese a que su ámbito de aplicación es nacional, aspira a ser un referente a nivel europeo al convertirse el primer código de este tipo aprobado en Europa. «Nace con vocación de convertirse en un referente a nivel europeo», ha reconocido

Ana Bosch, directora del departamento jurídico de Farmaindustria. «Los adheridos al código de conducta justifican la diligencia que han de tener las empresas en materia de protección de datos», ha añadido Julián Prieto, subdirector General de promoción y autorizaciones de la AEPD.

En resumen, el ámbito de aplicación del código lo constituyen las actividades de tratamiento de datos personales en el marco de las investigaciones clínicas en general, y los ensayos clínicos en particular. También entrarían las actividades vinculadas al cumplimiento de las obligaciones impuestas por la normativa vigente en materia de farmacovigilancia para la detección y prevención de efectos adversos de los medicamentos ya comercializados. También existe la posibilidad de revisión cada cuatro años o antes, «si las necesidades así lo requieren» con el fin de ajustar el contenido a los cambios que puedan surgir.

El código está disponible en este enlace <https://www.aepd.es/es/documento/codigo-conducta-farmaindustria-cc-0007-2019.pdf>

El sector privado se beneficiará de la investigación sin ánimo de lucro que se haga en Italia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: investigación pública, acuerdos público-privados, incentivos para la industria farmacéutica, ensayos pivotaes, solicitudes de comercialización, AIFA

Según ha publicado Osborne Clarke [1], el 3 de marzo de 2022 entró en vigor un nuevo decreto del Ministerio de Salud para "facilitar y apoyar la realización de ensayos clínicos de medicamentos y estudios observacionales patrocinados por entidades sin ánimo de lucro, así como para regular la transferencia de la información y los resultados de estos ensayos sin ánimo de lucro para que se puedan incluir en las solicitudes de comercialización" (decreto de 30 de noviembre de 2021, publicado en el Boletín Oficial el 19 de febrero de 2022). A continuación, resumimos el comentario de Clarke.

Este decreto permite que las empresas farmacéuticas utilicen los datos y los resultados de los ensayos clínicos realizados por organizaciones sin ánimo de lucro para fines de registro. La disposición vigente hasta ese momento (el decreto nº 17/2004) había impedido la transferencia de dichos datos y algunos opinan que limitó las inversiones de las empresas farmacéuticas en Italia.

La nueva ley establece, entre otras cosas, que:

- Los ensayos clínicos sin ánimo de lucro (que entran en la definición del art. 2, párrafo, 2, n. 2 del Reglamento (UE) 536/2014), deberán cumplir algunos requisitos específicos como (i) no tener como objetivo el desarrollo industrial o comercial de medicamentos; (ii) el promotor debe ser una organización de investigación o de salud pública, una entidad sin ánimo de lucro u de otro tipo, siempre y cuando se ajuste a lo que indica el decreto; (iii) el promotor no debe ser el titular del permiso de comercialización (AC) del medicamento en investigación, ni

debe tener intereses económicos con el titular de la AC; (iv) el promotor debe ser el propietario exclusivo de los datos y resultados del ensayo;

- los estudios observacionales no lucrativos (que entran en la definición del art. 2, párrafo, 2, n. 4 del Reglamento (UE) 536/2014) también deberán cumplir los cuatro requisitos mencionados anteriormente para los ensayos clínicos sin ánimo de lucro. En un plazo de 30 días a partir de la entrada en vigor del decreto, la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) publicará las nuevas guías para la clasificación y realización de los estudios sobre medicamentos aprobados;

- si los datos/resultados de los ensayos clínicos realizados por entidades sin ánimo de lucro que se transfieren se van a utilizar para el registro de uno o más medicamentos, en Italia o en otro Estado, el que reciba los datos está obligado a sufragar y reembolsar todos los costes directos e indirectos relacionados con el ensayo, junto con los honorarios de la AIFA y los de los comités de ética competentes;

- el valor de los datos/resultados que se van a transferir lo debe establecer un experto en patentes (inscrito en el registro de consultores en propiedad industrial o en el Colegio de Abogados) designado conjuntamente por el cedente y el cesionario, teniendo en cuenta su esperada explotación comercial;

- la transferencia de los datos/resultados se rige por un acuerdo específico entre el promotor y el cesionario, que se debe enviar a la AIFA y a los comités de ética competentes; y como resultado de la transferencia, el cesionario asume todas las responsabilidades relacionadas con la gestión de datos.

La AIFA todavía tiene que aclarar muchos detalles sobre la implementación de este decreto.

Documento Fuente

1. Clarke O. The transfer of Data of non-profit clinical trials to pharmaceutical companies is now allowed in Italy. Lexology, 5 de abril de 2022
<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=f38e23c4-b52a-4950-b32e-5d75677d60b5>

Las guías de ensayos clínicos de la FDA comparten los objetivos de la Administración Biden para avanzar en el desarrollo de tratamientos contra el cáncer.

(FDA clinical trial guidances share Biden Administration's goals for advancing development of cancer treatments)

FDA, 1 de marzo de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clinical-trial-guidances-share-biden-administrations-goals-advancing-development-cancer>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: ensayos clínicos oncológicos, ampliar la participación de adultos mayores, Cancer Moonshot, cohorte de expansión, ensayos clínicos con adultos mayores, protocolos maestros

Las recomendaciones que la FDA hace a la industria y Cancer Moonshot pretenden mejorar la vida de los pacientes y sus familias

El 1 de marzo de 2022, la FDA publicó tres guías definitivas para la industria farmacéutica que se relacionan con la realización de ensayos clínicos con anticancerígenos, y sus objetivos con parecidos a los del esfuerzo que acaba de anunciar el presidente Biden para renovar y desarrollar su iniciativa Cancer Moonshot de 2016 y así facilitar el avance continuo en la prevención, la detección, la investigación y la atención al paciente con cáncer.

El Presidente, inspirado por los avances médicos que desde 2016 se han producido en este campo, ha marcado los siguientes objetivos para esta nueva iniciativa: reducir la tasa de mortalidad por cáncer en al menos un 50% en los próximos 25 años; mejorar la experiencia de los pacientes que viven y sobreviven al cáncer y la de sus familias; y, a través de esta iniciativa y otras actividades terminar con el cáncer tal como lo conocemos hoy.

"Con las acciones de hoy, la FDA recomienda la adopción de principios importantes entre los que se incluyen abordar las desigualdades, dirigir los tratamientos adecuados a los pacientes adecuados, acelerar los avances para controlar los cánceres más mortales y raros, y aprender de la experiencia de todos los pacientes", dijo el Dr. Richard Pazdur, Director del Centro de Excelencia en Oncología de la FDA. "Todos estos principios son comunes a la misión de Cancer Moonshot".

La primera guía, "Inclusión de los adultos mayores en los ensayos clínicos sobre el cáncer" (Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trials, disponible en <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-04399.pdf>), ofrece recomendaciones para los patrocinadores y los comités de ética en investigación con el objetivo de impulsar la inclusión de adultos mayores, de 65 años o más, en los ensayos clínicos de medicamentos para el tratamiento del cáncer. Recomienda inscribir a los adultos mayores en los ensayos clínicos contra el cáncer de fase temprana, si procede, para obtener información que sirva de base para los estudios de fases posteriores. También incluye recomendaciones para el diseño de los ensayos, las estrategias de reclutamiento, la recopilación de información y el desarrollo y la notificación de resultados en base a grupos de

edad menos amplios para fomentar la inscripción de esta población históricamente excluida.

Es vital incluir a adultos mayores en los ensayos clínicos porque su respuesta al fármaco y la toxicidad puede ser diferente a la de los pacientes más jóvenes. Los adultos mayores suelen tener otras enfermedades o afecciones y pueden estar tomando medicamentos que podrían afectar la eficacia del anticancerígeno o de otros fármacos que estén tomando, y también pueden afectar la incidencia y la gravedad de los eventos adversos. También podría haber diferencias importantes entre la eficacia de los fármacos en los pacientes adultos mayores en comparación con la población más joven o con la población general.

La segunda guía para la industria "Cohortes de expansión: uso en ensayos clínicos con los primeros humanos para acelerar el desarrollo de fármacos oncológicos y biológicos (Expansion Cohorts: Use in First-in-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics, disponible en <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-04397.pdf>), ofrece consejos para el diseño y la realización de ensayos con múltiples cohortes de expansión que permiten la acumulación simultánea de pacientes en diferentes cohortes para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la actividad antitumoral de los fármacos oncológicos que se utilizan por primera vez en humanos. Las empresas farmacéuticas y los investigadores pueden utilizar los ensayos con diseño de cohorte de expansión para evaluar muchos aspectos diferentes de un fármaco en un único ensayo clínico, y así agilizar eficazmente el desarrollo clínico del fármaco. (Nota de Salud y Fármacos. Las cohortes de expansión son cohortes de sujetos que se reclutan simultáneamente, donde las cohortes individuales evalúan diferentes aspectos de la seguridad, farmacocinética y la actividad antitumoral del medicamento).

En esta guía la FDA hace recomendaciones con respecto a:

- las características de los medicamentos más adecuados para ser incluidos en un ensayo de cohorte de expansión múltiple;
- la información que se debe incluir en las solicitudes para hacer investigación con nuevos fármacos experimentales para apoyar el diseño de cohortes de expansión individuales
- cuando interactuar con la FDA en la planificación y realización de estudios de cohortes de expansión múltiple; y

- las salvaguardias para proteger a los pacientes inscritos en estos estudios de cohortes de expansión.

Por último, la guía titulada "Protocolos maestros: Estrategias eficientes de diseño de ensayos clínicos para acelerar el desarrollo de medicamentos oncológicos y biológicos" (Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics" disponible en <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-04398.pdf>) aborda el diseño de protocolos maestros, incluyendo información sobre lo que los patrocinadores deben presentar a la FDA cuando utilizan este diseño de ensayos. También indica cómo los patrocinadores deben interactuar con la FDA para facilitar una revisión eficiente y mitigar los riesgos para los pacientes. Estos ensayos clínicos pueden contribuir a acelerar el desarrollo clínico de un fármaco para tratar el cáncer porque permiten evaluar más de un fármaco o producto biológico en una misma investigación, más de un tipo de enfermedad o más de una población de pacientes bajo una única estructura de ensayo clínico.

Desarrollo de medicamentos centrados en el paciente: La FDA finaliza la guía para identificar lo que es importante para los pacientes (Patient-focused drug development : FDA finalizes guidance on identifying what's important to patients)

Joanne S. Eglowitch

RAPS, 28 de febrero de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/2/pfdd-fda-finalizes-guidance-on-identifying-whats-i>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: participantes en ensayos clínicos, ley de curas de Siglo XXI, experiencias de los pacientes, decisiones regulatorias, NORD, BIO, voces del paciente

A finales de febrero, la FDA finalizó una guía para ayudar a los patrocinadores a recopilar y presentar información "importante" que provean los pacientes y sus cuidadores, para desarrollar productos médicos en el marco de la iniciativa de desarrollo de medicamentos centrados en el paciente (PFDD) que tiene la agencia. La guía final aclara cómo la industria puede interactuar con la agencia para obtener información sobre la experiencia de los pacientes.

La guía contiene revisiones menores de un borrador publicado en octubre de 2019. En general, los principales grupos de la industria apoyaron la guía, mientras que la reacción entre los grupos de defensa de los pacientes fue mixta.

La guía final es la segunda de una serie de cuatro documentos PFDD que exige la Ley de Curas del Siglo XXI.

El propósito de la guía es "presentar métodos y mejores prácticas de investigación para identificar lo que es importante para los pacientes con respecto a la carga de la enfermedad, la carga del tratamiento y los beneficios y riesgos en el manejo de las enfermedades", dijo la FDA en una nota publicada en el Registro Federal.

La versión final reordena algunas de las secciones y sustituye el Cuadro 1 sobre los tipos de entrevista por otro Cuadro 1 sobre los posibles puntos fuertes y las limitaciones de los métodos para realizar las entrevistas, como las presenciales, las telefónicas y las videoconferencias online y virtuales. También cambia el título de la sección sobre "consideraciones especiales al obtener

El acercamiento estándar para generar evidencia se ha encarecido y es más difícil de ejecutar y, consecuentemente, las respuestas a las preguntas clínicas importantes a menudo se retrasan. Los protocolos maestros bien diseñados pueden proporcionar respuestas de forma más rápida y eficiente que los ensayos clínicos tradicionales. Debido a la complejidad de estos ensayos y a su potencial impacto regulatorio, es importante que la FDA ofrezca esta guía sobre cómo llevar a cabo ensayos bien diseñados que protejan la seguridad del paciente y obtengan los datos necesarios de calidad para respaldar la aprobación del medicamento.

Nota de Salud y Fármacos: Cabe cuestionar porque hay tanto interés en promover el tratamiento del cáncer y tan poco en prevenirlo. Tratar no solo es caro, sino que también infringe dolor entre los afectados y sus familias, sería mucho más deseable invertir todos esos recursos en controlar las sustancias cancerígenas que hay en el medio ambiente, lugares de trabajo y alimentos. Como su nombre indica, la FDA tiene la responsabilidad de controlar la producción de comida y por tanto todos los productos químicos que se usan en ese proceso.

datos de poblaciones específicas" por "gestión de los obstáculos a la provisión de datos autoinformados" y revisa el texto de la sección.

La industria está satisfecha con la guía

Durante el periodo para recibir comentarios sobre el borrador, la agencia recibió 84 observaciones de grupos de la industria, grupos de defensa de los pacientes y particulares. Los principales grupos farmacéuticos y un grupo de pacientes expresaron satisfacción con la guía, mientras que otro dijo que no era suficiente para satisfacer las necesidades de los pacientes.

Pfizer escribió que "aplaude el compromiso de la FDA con incorporar mejor la voz del paciente en el desarrollo y la evaluación de los medicamentos, y apoya los esfuerzos de la Agencia por aclarar los métodos para identificar lo que es importante para los pacientes y avanzar en el uso de los datos de la experiencia del paciente (PED) para informar la toma de decisiones regulatorias".

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) estuvo de acuerdo. El grupo dijo que "apoya los esfuerzos de la FDA para incorporar sistemáticamente la voz del paciente en el desarrollo de medicamentos y en la toma de decisiones regulatorias, y felicita a la Agencia por la publicación del borrador de la segunda de las cuatro guías bajo la Carta de Objetivos de la PDUFA VI". La industria biofarmacéutica otorga mucha importancia a la participación de los pacientes, familiares y cuidadores, como partes interesadas importantes en el proceso de desarrollo de medicamentos. Las perspectivas de estas partes interesadas pueden apoyar la evaluación de los beneficios y riesgos, ayudar a evaluar el tratamiento y lo que sería un resultado clínicamente significativo, y fortalecer la toma de decisiones regulatorias".

La Asociación de la Industria Biotecnológica (BIO) escribió que "aprecia que la agencia haya incluido múltiples ejemplos a lo largo del documento. Los ejemplos son abundantes, fáciles de entender y en gran medida representan escenarios realistas. Creemos que la guía es clara y útil, y detalla las consideraciones y métodos clave para identificar lo que es más importante para los pacientes".

En esta misma línea, la Organización Nacional de Trastornos Raros (NORD) dijo que "apoya los esfuerzos de la FDA para incorporar la perspectiva del paciente en el desarrollo de productos médicos y en la revisión regulatoria de productos. En este sentido, apreciamos que el énfasis de este proyecto de guía se centre en identificar lo que es más importante para los pacientes en términos de anuncios de tratamientos para enfermedades".

Sin embargo, un grupo de pacientes, la Comunidad de Apoyo al Cáncer, dijo que la guía "se queda corta" en la evaluación de lo que es importante para los pacientes. Escribieron "reconocemos que las metodologías de investigación esbozadas en esta Guía no son exhaustivas, sin embargo, pedimos a la FDA que revise esta Guía para que oriente mejor a las partes interesadas para determinar lo que es más importante para los pacientes."

Aclaración sobre la interacción temprana

Sin embargo, una de las críticas fue que la guía carecía de claridad en cuanto a los métodos para interactuar tempranamente con la agencia para hablar sobre la experiencia de los pacientes.

El borrador afirma que "la FDA anima a las partes interesadas a que consideren recopilar datos sobre la experiencia de los pacientes en lo que respecta a la carga de la enfermedad y a la carga del tratamiento, y a interactuar tempranamente con la FDA para obtener comentarios de la división pertinente de la FDA que será responsable de la revisión".

Tanto Pfizer como la Organización de la Industria Biotecnológica (BIO) pidieron más orientación sobre las vías correctas para solicitar las reuniones de interacción temprana con la FDA, mientras que la Organización Nacional de Trastornos Raros (NORD) dijo que se necesita orientación adicional para saber si estas relaciones tempranas se considerarían reuniones formales o informales.

En respuesta, la agencia añadió una nota a pie de página en la que se indica que "además de las consideraciones generales que se exponen en esta guía, es posible que un estudio tenga que cumplir normas legales y reglamentarias específicas que rijan la recogida, el procesamiento, la conservación y la presentación de datos a la FDA para respaldar las decisiones reglamentarias relativas a un producto médico comercializado o propuesto". Esta guía se centra en consideraciones más generales que se aplican a muchos tipos de estudios, y debe consultar con la división de revisión y con la guía correspondiente en relación a cualquier otro requisito aplicable."

Guía de la FDA para el uso de tecnología digital en los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: ensayos pivotaes, estudios descentralizados, recopilación remota de información, monitoreo continuo, confidencialidad, privacidad, errores de medición

La FDA considera tecnología digital cualquier sistema que utilice plataformas informáticas, conectividad, software o sensores para actividades relacionadas con la salud. El 23 de diciembre de 2021, la FDA publicó un borrador de guía para ofrecer recomendaciones a los patrocinadores de ensayos clínicos, investigadores, centros y otras partes interesadas sobre el uso de tecnología digital para recoger datos a distancia de los participantes en los ensayos clínicos.

Según informa McGuire Woods [1], la tecnología digital facilita la recogida a distancia de datos para los ensayos clínicos. Los patrocinadores, centros de investigación e investigadores se deben asegurar de que la tecnología digital se ajusta al objetivo del ensayo (teniendo en cuenta las características de los participantes, el diseño del estudio y el funcionamiento de los dispositivos); y deben analizar también sus riesgos, incluyendo los riesgos clínicos asociados con errores de medición, las amenazas a la ciberseguridad y la privacidad.

Las ventajas de la tecnología en comparación con las visitas intermitentes a los centros de investigación clínica son obvias. Evitan el desplazamiento frecuente de los participantes en

ensayos clínicos, lo que es especialmente importante para los participantes con limitaciones físicas o cognitivas, los que tienen limitaciones de tiempo o los que están dispersos geográficamente. Además, la recopilación de datos puede ser continua o más frecuente.

Según McGuire Woods [1] la guía de la FDA dice lo siguiente respecto a la selección de los sistemas digitales y la identificación y gestión de riesgos.

Aspectos a tener en cuenta para seleccionar la tecnología digital:

1. Población. Considere si la educación, el idioma, la edad y la aptitud técnica de la población del ensayo clínico afectan la obtención de resultados fiables.
2. Diseño y funcionamiento. Hay que tener en cuenta las necesidades de energía, el almacenamiento de datos, las especificaciones de funcionamiento, los factores ambientales y los requisitos de privacidad y seguridad.
3. Uso del dispositivo personal o del dispositivo de prueba. Considere si los dispositivos familiares reducen ciertas cargas para el proyecto. En todos los casos, los dispositivos deben estar tecnológicamente alineados y se deben

proporcionar a los participantes que no posean un dispositivo calificado.

Identificación de los riesgos

La guía de la FDA destaca los siguientes riesgos asociados con el uso de tecnología digital en los ensayos clínicos que los patrocinadores, investigadores y centros deben considerar:

1. Riesgos clínicos. Analizar los dispositivos para detectar características físicas que puedan causar lesiones a los participantes; riesgos de mediciones erróneas, especialmente en situaciones en las que las mediciones proporcionan información para modificar la administración de los productos investigados (por ejemplo, los glucómetros); y riesgos de ciberseguridad que puedan afectar a la funcionalidad y al almacenamiento y transmisión segura de los datos.
2. Riesgos para la privacidad. Analizar el dispositivo por si hay riesgo de que pueda divulgar información de salud protegida y/o si tiene puntos vulnerables que puedan permitir el acceso malintencionado. Además, determine si los dispositivos de uso general, como los teléfonos móviles, tienen acuerdos de licencia de usuario final o condiciones de servicio que permitan compartir datos con los fabricantes u otras partes.
3. Consentimiento informado. Como en cualquier investigación clínica, hay que informar a los participantes de los riesgos asociados al ensayo. Esto es muy importante cuando se introducen dispositivos electrónicos, que conllevan sus propios riesgos. Los investigadores deben explicar a los participantes la información que se va a recopilar, las medidas tomadas para garantizar la privacidad y la seguridad, cualquier coste potencial relacionado con la tecnología digital (por ejemplo, las tarifas de datos en los teléfonos móviles) y cualquier cuestión relacionada con los acuerdos de licencia de usuario final.

Gestión de riesgos

La FDA propuso las siguientes orientaciones para limitar los riesgos asociados al uso de la tecnología digital:

1. Conservación adecuada de los registros. Cuando se utiliza tecnología digital para registrar y transmitir datos, todos los datos se deben transferir de forma segura y se deben conservar en un depósito de datos electrónicos duradero.
2. Formación. Todos los participantes y el personal del ensayo deben recibir formación para utilizar la tecnología digital seleccionada antes de que comience el ensayo. La formación debe abarcar todos los temas, desde la carga de datos, la conexión a redes para la transmisión y la respuesta a los errores de la tecnología.
3. Políticas y planes de contingencia. Asegúrese de redactar y planificar adecuadamente las políticas para protegerse contra la amenaza de incumplimiento de las directrices de la FDA. Las siguientes son políticas y planes clave que los patrocinadores y los centros deben establecer antes de utilizar la tecnología digital en los ensayos clínicos:

Políticas y procedimientos de asistencia técnica para:

1. abordar posibles problemas técnicos, de privacidad y clínicos.
2. la supervisión de la seguridad, que aborden específicamente las mediciones anormales relacionadas con la seguridad del paciente.
3. el registro de los datos de los dispositivos digitales.
4. reemplazar y reparar el hardware cuando se detecta malware en la tecnología digital.

Documento Fuente

1. McGuireWoods. FDA Issues Draft Guidance on Digital Health Technologies in Clinical Trials. <https://www.jdsupra.com/legalnews/fda-issues-draft-guidance-on-digital-3037478/>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Cómo afrontar los nuevos retos de los procesos de consentimiento informado en el contexto de la investigación traslacional: el caso del consorcio CARPEM.

(Facing new challenges to informed consent processes in the context of translational research: the case in CARPEM consortium).

Jacquier E, Laurent-Puig P, Badoual C, Burgun A, Mamzer MF.

BMC Med Ethics. 2021 Mar 2;22(1):21. doi: 10.1186/s12910-021-00592-9. PMID: 33653311; PMCID: PMC7927247.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927247/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: investigación en biobancos, consentimiento dinámico, consentimiento informado, participación del paciente, investigación traslacional, reutilización de muestras biológicas

Resumen

Antecedentes: En el contexto de la investigación traslacional, los investigadores han estado utilizando cada vez más datos y muestras biológicas durante las fases fundamentales de la investigación. Para explorar las prácticas de consentimiento informado, realizamos un estudio retrospectivo de los

documentos de consentimiento informado que se utilizaron para los programas de investigación traslacional del CARPEM. Esta revisión se centró en detallar su forma, su contenido informativo y la adecuación de estos documentos a los principios éticos internacionales y a los derechos de los participantes.

Métodos: Se obtuvieron los formularios de consentimiento informado (FCI) de los investigadores del CARPEM. Un análisis de contenido se centró en la información relacionada con las muestras biológicas y el tratamiento de los datos (contexto de muestreo y recogida de datos, objetivos, reutilización, renovación

del consentimiento), incluyendo el tipo de consentimiento. Se realizó una evaluación automática de la legibilidad de los FCI con el programa informático "Flesch Score".

Resultados: tras aplicar los criterios de selección se analizaron 29 FCI de 25 de los 49 estudios identificados. Hubo tres tipos de consentimientos: 11 consentimientos amplios, seis consentimientos específicos y dos consentimientos de exclusión. Las puntuaciones de Flesch mostraron que la mayoría de los documentos eran demasiado complejos para que la mayoría de los posibles participantes en la investigación los entendieran completamente. La mayoría de las muestras biológicas se recogieron en consultas médicas rutinarias, pero el contenido informativo sobre el uso secundario de las muestras biológicas varió entre los diferentes FCI. Todos los documentos mencionaban la forma en que se iban a tratar los datos personales, pero los FCI no incluían información estandarizada sobre la reutilización de las muestras.

Conclusiones: Nuestra revisión de los procesos informados de CARPEM mostró que se podrían mejorar las prácticas teniendo en cuenta los nuevos métodos de investigación traslacional. Los "FCI escritos a la antigua" deberían adaptarse a las estrategias de la investigación traslacional, para respetar mejor los derechos individuales y los principios éticos de la investigación internacional. En este contexto, teóricamente, una herramienta digital que permita la provisión de información dinámica y el consentimiento de los participantes, a través de una plataforma electrónica interactiva, puede ser una buena forma de promover una participación más activa en la investigación. Sin embargo, queda por demostrar su viabilidad en el complejo entorno de la investigación con datos y muestras biológicas. Como alternativa se podría probar con un consentimiento amplio seguido de información dinámica.

El artículo está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Incertidumbres sobre el futuro uso de los datos de los participantes en el estudio

(Uncertainties on future use of study participants' data)

Medical Ethics Advisor, abril 2022

<https://www.reliasmedia.com/articles/149225-uncertainties-on-future-use-of-study-participants-data>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: control de muestras biológicas, reutilización de datos, Common Rule, consentimiento amplio, muestras sin identificadores, reutilización de muestras, biobancos, bio-repositorios

Los pacientes pueden consentir y donar una muestra biológica (por ejemplo, sangre, orina, saliva o tejido de biopsias o cirugías) para el ensayo clínico de su médico, pero los posibles futuros usos de esa muestra plantean complejas cuestiones éticas.

Según la norma común (Common Rule), los investigadores pueden obtener un consentimiento amplio para el futuro uso de muestras identificables, señala Sharon Hoffman, JD, codirectora del Centro de Derecho-Medicina de la Universidad Case Western Reserve de Cleveland. Por lo tanto, si un paciente cuya muestra se utilizará en un estudio sobre el cáncer de colon otorga un consentimiento amplio para el futuro uso de la muestra, un investigador diferente podría utilizar la muestra para un estudio sobre la enfermedad de Alzheimer sin notificar al paciente.

"Uno de los problemas es que muchos de los participantes en el estudio pueden dar un consentimiento amplio, pero no entienden lo que realmente significa, y no se les ocurre hacer preguntas al respecto", dice Hoffman.

El paciente medio no tiene formación médica, académica o científica. Es poco probable que el paciente medio haga preguntas como "¿Para qué tipo de estudios se podría utilizar mi muestra en el futuro?" o "¿Cuánto tiempo se conservará la muestra?". Por tanto, para los investigadores, ¿qué hay que decir al respecto? "¿Se plantea esa preocupación a los pacientes de forma muy explícita, o de forma más sutil?" pregunta Hoffman.

Puede ser mejor que los investigadores pregunten a los pacientes si están de acuerdo en que su muestra se utilice para un estudio específico y luego esa muestra se destruya. A veces, los investigadores quieren conservar la muestra indefinidamente,

pero esa conversación es más complicada. "No se sabe qué tecnologías o capacidades se desarrollarán", señala Hoffman.

Nadie puede predecir realmente cómo otros utilizarán la muestra en el futuro. "Las formas de consentimiento deben indicar que las muestras se conservarán para futuros estudios, pero las formas de consentimiento suelen ser muy largas. Lo más probable es que el paciente no lo lea detenidamente", dice Hoffman.

Algunos pacientes pueden no querer que su muestra se utilice para determinados tipos de investigación, como los estudios sobre tecnología reproductiva o sobre genes asociados a la violencia. "Si se hace algo que es controvertido, se debe discutir con el paciente", afirma Hoffman.

Si el paciente se opone por razones religiosas o de otro tipo, o porque le preocupa la estigmatización, el investigador debe abordar esa preocupación.

"Los médicos no quieren hablar de cosas de forma alarmista que pudieran desanimar a los posibles participantes en la investigación. No todos los médicos están bien capacitados en comunicación o psicología, y tienen poco tiempo para mantener conversaciones individuales", observa Hoffman.

A menudo, son las enfermeras o el personal de investigación los que entablan las conversaciones sobre el consentimiento, siguiendo de cerca el lenguaje establecido.

No es posible volver a contactar con todas las personas que han donado una muestra. "La gente podría sugerir que cada vez que la muestra se utilice para un nuevo estudio nos pongamos en contacto con todos, en lugar de obtener un consentimiento amplio. Pero si se trata de 1.000 personas, y muchas de ellas se han cambiado de domicilio, no se puede hacer", dice Hoffman.

Como las muestras suelen estar desidentificadas, los investigadores no pueden conocer la identidad del paciente. "La investigación con muestras desidentificadas no está cubierta por la Regla Común, por lo que no es necesario obtener el consentimiento para ninguna investigación con esas muestras", explica Hoffman.

Si la muestra no puede relacionarse con el paciente, los investigadores nunca tienen que obtener el permiso de los pacientes, independientemente de la naturaleza del proyecto. Si los investigadores necesitan hacer preguntas sobre la idoneidad del consentimiento amplio o la desidentificación, pueden consultar con el comité de ética en investigación (CEI).

"Aunque hacer una investigación sin el consentimiento específico de los pacientes puede parecer desagradable, es de vital importancia facilitar la investigación que pueda producir avances médicos que nos beneficien a todos", dice Hoffman.

Algunos investigadores solicitan el consentimiento explícito. Esto significa que los datos de los participantes se utilizan para un estudio específico. "Este modelo difiere del consentimiento amplio, que permite que los investigadores utilicen los datos para fines futuros e inespecíficos y que suele suceder cuando se hace investigación con los biobancos", afirma la doctora Vasiliki Nataly Rahimzadeh, becaria postdoctoral del Centro de Ética Biomédica de Stanford.

En general, según Rahimzadeh, el proceso de consentimiento informado se debe mejorar, sobre todo cuando se trata de explicar a los participantes qué datos se utilizarán y cómo.

"El intercambio responsable de datos se basa en que los investigadores autorizados puedan acceder a datos de calidad para hacer avanzar la ciencia de forma significativa, respetando al mismo tiempo los valores de los participantes", afirma.

Los participantes pueden considerar que algunos tipos de datos son más sensibles que otros, como la información genómica. "Para mejorar la transparencia, ha habido propuestas, al menos entre algunos hospitales universitarios, de notificar a los pacientes cuando sus datos se pueden utilizar para la investigación", dice Rahimzadeh.

El concepto de un sistema de salud que va aprendiendo depende de tratar la interacción con el paciente como una oportunidad para mejorar la prestación de la atención a través de la investigación. "Las innovaciones que se han hecho a las plataformas de intercambio de información en salud que utilizan la tecnología blockchain, por ejemplo, pronto podrían permitir que los participantes ejerzan un mayor control sobre los datos que comparten para investigaciones que avanzan sus valores e intereses", predice Rahimzadeh.

La doctora Rebecca D. Pentz, profesora de ética de la investigación en el Instituto del Cáncer Winship de la Facultad de Medicina de Emory, en Atlanta, deja claro a los participantes que no se podrá realizar ninguna investigación con sus muestras sin la aprobación del CEI.

"Es importante explicar el proceso normativo que garantiza que sólo se lleve a cabo investigación ética", dice Pentz. Por ejemplo,

la investigación que utilice cualquier identificador personal debe justificar su uso y explicar detalladamente cómo se protegerá la información. Pentz y sus colegas estudiaron recientemente si el consentimiento informado presencial o electrónico era más eficaz para los participantes en la investigación de biobancos [1]. Analizaron a 501 pacientes de dos biobancos estadounidenses y no encontraron diferencias en la comprensión del consentimiento utilizando esos dos métodos.

El consentimiento electrónico puede resultar en una mejor comprensión por parte de los pacientes no hispanos de mayor nivel socioeconómico. El consentimiento presencial puede mejorar la comprensión y lograr una mayor inscripción de los pacientes hispanos de menor nivel socioeconómico. Los investigadores deberían considerar la posibilidad de mantener un proceso de consentimiento presencial para responder mejor las necesidades de algunas poblaciones.

"En todos los casos, el consentimiento lo debe obtener una persona bien capacitada que interactúe con el posible participante de manera respetuosa y pregunte por cualquier preocupación que esa persona pueda tener. A continuación, se debe abordar cada una de las preocupaciones", afirma Pentz.

A algunos participantes les preocupa que la información genética se pueda utilizar de forma que estigmatice a un grupo racial o étnico. "Recomendamos ser francos sobre los abusos que en el pasado se han cometido al hacer investigación en ciertas comunidades y las protecciones que tenemos ahora", dice Pentz. "Siendo conscientes de la importancia de la diversidad, ahora somos aún más cuidadosos. Las revistas son más cuidadosas a la hora de publicar artículos discriminatorios".

Otros candidatos podrían hacer preguntas sobre el intercambio de muestras con otros países. "Durante el consentimiento informado, los investigadores deben ser francos y transparentes sobre quién tendrá acceso a las muestras y a los datos del biorrepositorio", dice Pentz.

En concreto, los investigadores deben revelar si las muestras se compartirán a nivel internacional, qué países tendrán acceso y si las muestras se compartirán con empresas con ánimo de lucro.

"Si nada de esto es cierto, se puede decir simplemente que las muestras se compartirán dentro de la institución y ... con otros centros de salud académicos", dice Pentz.

Los reclutadores deben transmitir la importancia de las muestras biológicas para la búsqueda de nuevos tratamientos para curar enfermedades. En dos estudios previos, Pentz y sus colegas descubrieron que la mayoría de los posibles participantes estaban bastante dispuestos a participar [2,3]. Esto fue así incluso en un hospital del centro de la ciudad cuyos pacientes eran los más desatendidos.

"Dejamos claro que en cualquier momento se puede optar por no participar, aunque las muestras ya entregadas a los investigadores no se pueden devolver", dice Pentz.

Jeffrey R. Botkin, MD, MPH, dice que su impresión es que los participantes en investigación no hacen preguntas sobre esta

cuestión porque la mayoría de la gente no entiende lo que implica la investigación.

"Todos sabemos que el proceso de consentimiento informado es en gran medida ineficaz para promover una comprensión cabal de los hechos y las implicaciones de la investigación propuesta", dice Botkin, profesor emérito de pediatría en la Facultad de Derecho S.J. Quinney de la Universidad de Utah.

La mayoría de los participantes no saben lo suficiente sobre los usos secundarios como para hacer preguntas. En un grupo focal, Botkin y sus colegas descubrieron que el público no sabe que los datos clínicos o los tejidos se pueden utilizar para la investigación sin su permiso [4]. Sin embargo, cuando se habló del proceso y las protecciones, la mayoría de los participantes se sintieron cómodos con el sistema y apoyaron una estrategia de exclusión voluntaria del consentimiento (es decir asumir que todos consienten y dar la oportunidad para que los que así lo deseen puedan retirar el consentimiento).

"Sería ideal contar con un proceso de consentimiento más eficaz para informar mejor a los participantes sobre esta y otras cuestiones", ofrece Botkin.

A veces, los candidatos quieren saber si una empresa se beneficiará de sus datos. La respuesta probablemente sea afirmativa.

"Esto desanima a muchos posibles participantes. Sin embargo, todos sabemos que las empresas farmacéuticas, por ejemplo, esperan obtener beneficios", afirma Elizabeth Eisenhauer, doctora y enfermera diplomada, profesora adjunta de la Escuela de Enfermería de la Universidad de Oakland, en Rochester, MI.

Otros candidatos se preguntan si su muestra se podría utilizar para investigaciones de clonación. "Sin embargo, yo diría que la mayoría de los posibles participantes simplemente no tienen suficientes conocimientos genéticos o científicos para hacer estas preguntas", dice Eisenhauer.

Eso significa que la gente está tomando decisiones importantes sin el suficiente conocimiento. "En otras palabras, están tomando decisiones desinformadas. No es ético que los investigadores obtengan el consentimiento de personas que no entienden lo que están aceptando", afirma Eisenhauer.

Eisenhauer considera que hay que aprobar legislación que obligue a los investigadores a dar ejemplos explícitos de los tipos de investigación que se pueden realizar con información personal o con biospecímenes durante el proceso de obtención del consentimiento informado.

"Necesitamos no sólo ejemplos de investigaciones beneficiosas que salvan vidas, sino también ejemplos de investigaciones controvertidas", afirma Eisenhauer.

Esta información se debe facilitar incluso si el candidato no sabe que debe pedirla. Una posible solución es un acercamiento escalonado al consentimiento informado. Por ejemplo, las personas pueden consentir en proporcionar una muestra biológica, pero no dar acceso a su historial médico. "La situación actual del consentimiento informado para la investigación con muestras y datos es muy defectuosa", afirma Eisenhauer.

En la actualidad, si los datos o las muestras no contienen "identificadores", puede que ni siquiera se considere una investigación con seres humanos, aunque los datos o las muestras procedan ciertamente de un ser humano. En el caso de la investigación con muestras, eliminar el nombre de alguien puede no eliminar la sensación de complicidad en varios tipos de investigación biomédica que algunos consideran poco ética.

"El hecho de que un investigador elimine el nombre de una muestra biológica no significa que pueda hacer lo que quiera con ella", concluye Eisenhauer.

Referencias

1. Simon CM, Wang K, Shinkunas LA, et al. Communicating with diverse patients about participating in a biobank: A randomized multisite study comparing electronic and face-to-face informed consent processes. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2022;17:144-166.
2. Warner TD, Weil CJ, Andry C, et al. Broad consent for research on biospecimens: The views of actual donors at four U.S. medical centers. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2018;13:115-124.
3. Pentz RD, Billot L, Wendler D. Research on stored biological samples: Views of African American and White American cancer patients. *Am J Med Genet A* 2006;140: 733-739.
4. Botkin JR, Rothwell E, Anderson R, et al. Public attitudes regarding the use of electronic health information and residual clinical tissues for research. *J Community Genet* 2014;5:205-213.

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

Estudios de biología oncológica ¿se pueden reproducir los resultados?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ética y Derecho 2022; 25(1)

Tags: reproducir los resultados científicos, oncología, tratamientos oncológicos, Errington, Open Science

A continuación, resumimos un artículo de Angus Chen publicado en *Statnews* [1]. Reproducir los resultados es la base de la ciencia, y los biólogos del Centro para la Ciencia Abierta (Center for Open Science) que se dedican a oncología quisieron averiguar cuántos de los experimentos más influyentes sobre el cáncer eran reproducibles. Hicieron 23 estudios y 50

experimentos en casi 10 años, y acaban de publicar los resultados. No pudieron reproducir el 59% de los experimentos, y cuando sí los pudieron hacer, el tamaño del efecto era, como media, un 85% inferior que en los estudios originales, lo que sugiere que las conclusiones de los estudios pueden ser mucho más tenuous de lo que se pensaba en un principio.

Sin embargo, extraer conclusiones firmes de estos resultados es complicado. Tim Errington, biólogo especializado en cáncer del Center for Open Science, una organización sin ánimo de lucro dedicada a mejorar la investigación científica dijo que uno de los problemas es que la ciencia avanza a toda velocidad y no siempre se detiene a analizar si hay que seguir profundizando o si se trata de un hallazgo casual. La repetición de los experimentos y la validación de las conclusiones podrían indicar qué estudios tienen futuro. Pero es un trabajo duro e imperfecto.

Atul Butte, un especialista en salud computacional de la Universidad de California, San Francisco, alabó el esfuerzo de los científicos, pero dijo no estar de acuerdo con la metodología utilizada. Butte señaló que al intentar reproducir los estudios se hicieron cambios a los protocolos experimentales que podrían influir en los resultados.

El proyecto comenzó en 2013. Los investigadores seleccionaron 53 artículos sobre biología del cáncer publicados entre 2010 y 2012 que habían sido citados muchas veces. Estos artículos relataban 193 experimentos que el equipo esperaba reproducir, y empezaron a reconstruir el experimento según la metodología descrita en el artículo. Ese fue el primer problema.

El trabajo de laboratorio es un poco como la repostería. Sin una receta clara, es difícil saber exactamente qué hacer, y Errington descubrió que la ciencia está plagada de protocolos experimentales incompletos. A veces hay detalles minúsculos que afectan los resultados, como la rapidez con la que se agita un matraz.

El Centro para la Ciencia Abierta se puso en contacto con los investigadores originales de cada estudio que intentaron reproducir, con la esperanza de rellenar las lagunas, obtener datos brutos y recabar información para rehacer sus experimentos. A veces eso funcionó, dijo Errington, pero a menudo los laboratorios no recordaban cómo habían hecho el trabajo. Esto obligó a que el equipo tuviera que renunciar a reproducir algunos experimentos, quedándose con 50 de esos 193.

Alrededor de un tercio de las veces, Errington dijo que los científicos no proporcionaron detalles o datos adicionales, o simplemente nunca respondieron. Al recordar el proyecto, Errington dijo que hubo muchos errores de comunicación, correos electrónicos perdidos y largas búsquedas de datos. "Ha sido agotador. Nunca pensamos que nos llevaría tanto tiempo. Nos ha costado mucho más de lo que pensábamos".

Estos problemas de comunicación afectaron la reproducción del experimento de Butte, aunque al final lograron hacerlo pero, como ocurrió con la mayoría de las reproducciones, encontraron un tamaño de efecto menor. Además, al igual que en muchos de los experimentos para reproducir resultados, el equipo tuvo que cambiar algunos de los métodos, incluyendo el método estadístico para analizar los datos. Cuando se publicó el documento sobre la reproducción del experimento, Butte se sintió sorprendido por los cambios.

"Eligieron una prueba estadística adicional que nosotros no hicimos", dijo Butte. "Un estadístico independiente, Robert Tibshirani, uno de los mejores del mundo, comentó que el proceso era incorrecto. Busqué las credenciales de todos los autores [de la reproducción] y no había ni un solo bioestadístico en su equipo", añadió. "¿Es esto reproducibilidad?"

Pero según Errington, revisores independientes aprobaron las modificaciones a los protocolos antes de reproducir el experimento, dijo. También consultaron los métodos estadísticos con científicos cuantitativos independientes, a través del proceso de revisión por pares de la revista eLife. Aun así, reconoció que es posible que cualquier modificación haya alterado los resultados de la reproducción de los experimentos.

"La biología humana es muy complicada. No somos perfectos, y es realmente complicado", dijo. "Ninguna de estas reproducciones invalida o valida la ciencia original. Puede que el estudio original sea erróneo, un falso positivo o una falsa señal. También puede ocurrir lo contrario y que la reproducción esté equivocada. Lo más probable es que ambas cosas sean ciertas, y que algún pequeño detalle en la forma de hacer el experimento sea la causa de la diferencia".

Butte estuvo de acuerdo y añadió que reproducir los procedimientos, como la que intenta el Centro para la Ciencia Abierta, es importante. Y, en parte, es gracias a los esfuerzos del Centro para la Ciencia Abierta, que las revistas académicas han avanzado en evitar que se repitan los problemas de reproducibilidad, dijo Butte. Por ejemplo, como ahora los artículos científicos se publican en línea, editoriales como Science y Nature permiten que los investigadores incluyan métodos y datos más detallados en largos archivos suplementarios, lo que soluciona una antigua limitación de los estudios de reproducibilidad. Recientemente, la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer anunció que las secciones de métodos ya no se incluirán en el número de palabras autorizadas de los artículos, por lo que los investigadores pueden explicar sus protocolos en detalle.

"Ha habido muchos cambios en los últimos cinco años. Creo que hay que reconocerle el mérito [al Centro de Ciencia Abierta]", dijo Butte. "Hay muchos aspectos positivos". Pero añadió que no son todos. Reproducir la investigación paso a paso, perfectamente idéntica, sólo puede decir si un experimento puede hacerse de nuevo, no si las conclusiones originales son realmente sólidas, dijo Butte. Butte dijo que sería mejor tener a 100 científicos diferentes probando la misma idea con 100 modelos diferentes -desde primates hasta células en placas de Petri- y ver en qué se ponen de acuerdo. "Quiero ver el 60% que tienen en común todos nuestros experimentos, ¿no?", dijo. "Esta es la verdadera reproducibilidad que deberíamos lograr".

Fuente Original

1. Angus Chen. Is cancer biology research reproducible? After a decade of work, the answer still isn't clear. Statnews 7 de diciembre de 2021 <https://www.statnews.com/2021/12/07/cancer-reproducibility-project-research/>

Declaraciones de conflictos de interés en artículos de ensayos clínicos escritos por australianos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)***Tags: sesgo en la investigación, sesgo de publicación, pagos de la industria farmacéutica, omisiones en las declaraciones de conflictos de interés, Australia**

Lovell Flood, Barbara Mintzes, Kellia Chiu y otros colaboradores acaban de publicar un artículo en el Journal of General Medicine que resumimos a continuación [1]. Hay evidencia de que los vínculos financieros con empresas farmacéuticas afectan el diseño, la implementación y los informes de resultados de los ensayos clínicos. Aunque las declaraciones de conflictos de interés no resuelven el problema, al menos alertan a los lectores sobre la posibilidad de sesgos en esas investigaciones.

El estudio se realizó en Australia. Flood et al compararon los conflictos de interés autoinformados por los autores de artículos que reportan los resultados de ensayos clínicos controlados, con la información sobre los pagos a profesionales de la salud que proporcionan las empresas farmacéuticas. Identificaron los artículos que informaban sobre los resultados de ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos haciendo búsquedas en Medline y utilizando la estrategia de búsqueda de Cochrane, y seleccionaron los artículos que incluían a autores australianos o que mencionaban a Australia. Luego contrastaron las declaraciones de conflictos de interés financiero que los autores había informado en el artículo, con los pagos informados por la industria durante los tres años previos a la publicación. Obtuvieron la información sobre los pagos realizados por la industria de dos bases de datos: la base de datos de Medicines Australia (MA) www.disclosureaustralia.com.au entre octubre 2018 y diciembre 2019, y los reportes que la industria

proporcionó a una base de datos de acceso público entre octubre 2015 y octubre 2018.

Los investigadores identificaron 120 publicaciones que cumplieron los criterios de inclusión, y que incluyeron a 323 autores australianos (28 de ellos tenían más de una publicación). El 88% de los artículos también incluía a autores no australianos.

Más de la mitad de los artículos informaron todos los conflictos de interés financiero (n=64, 53,3%), así como tres cuartas partes de los autores australianos (n=245, 75,9%). 89 declaraciones de los autores fueron inconsistentes con los datos proporcionados por la industria, la mayoría de estos autores informaron que no tenían ningún conflicto de interés (51,7%), el 43.8% hicieron declaraciones incompletas, en el 2,2% de los casos artículo no mencionó conflictos de interés, y en otro 2,2% los autores no mencionaron las empresas de las que habían recibido dinero. Como media, 78 autores que no informaron todos los pagos habían recibido US\$6.543 (rango US\$102-US\$71.394).

Según los autores, estos resultados podrían subestimar la realidad pues solo hay 35 empresas que divulgan esa información en las bases de datos indicadas, y no incluyen el financiamiento corporativo de los proyectos de investigación, comida y bebidas/

Documento Fuente:

1. Flood L, Mintzes B, Chiu K, Dai Z, Karanges EA, Holman B. Australian Clinical Trial Authors' Declarations of Industry Ties. J Gen Intern Med. 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s11606-022-07466-9. Epub ahead of print. PMID: 35257257.

Diseños de ensayos clínicos que prometen resultados más rápidos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)***Tags: costo de los ensayos clínicos, ensayos clínicos de plataforma, ensayos adaptativos, SPY-2, RECOVERY, TOGETHER**

A continuación, resumimos un artículo que Carrie Arnold publicó en New Scientist [1]. Informamos sobre este artículo porque nos parece que puede ser de interés para nuestros lectores, sin que ello signifique que estamos de acuerdo con las nuevas metodologías que se describen.

Uno de los temas que en estos momentos está generando mayor discusión es si hay forma de acelerar la realización de los ensayos clínicos. En opinión de muchos, si hay formas más rápidas de obtener información de calidad sobre los medicamentos, estamos éticamente obligados a hacerlo, sin embargo, otros recuerdan que sacar medicamentos al mercado de forma rápida ha tenido consecuencias negativas para muchos.

Los ensayos clínicos tradicionales aportan resultados válidos, pero muchos y sobre todo las empresas se quejan del costo (Una mediana de US\$19 millones por ensayo en 2015 y 2016), el tiempo que se tarda en lograr el permiso de comercialización

(unos 10 años), y el costo para los participantes en el grupo placebo.

Según los autores, uno de los problemas de los ensayos tradicionales es que hay que generar infraestructura para cada una de las moléculas que se quiera estudiar, desde el proceso de reclutamiento, la capacitación del personal administrativo, hasta los análisis estadísticos. Ellos lo equiparan a construir un estadio cada vez que se quiera jugar un partido de fútbol. Esto se puede solucionar con los ensayos de plataforma.

En los ensayos de plataforma, los patrocinadores establecen una infraestructura que se puede utilizar en varias ocasiones. Además, los investigadores pueden comparar la eficacia y seguridad de varios medicamentos contra un solo grupo control, y comparar una terapia con otra. Este tipo de ensayos tratan de identificar cuál de los diferentes tratamientos es más efectivo.

Otro problema con los ensayos tradicionales es que suelen incluir un grupo placebo, y esto se puede evitar con los ensayos adaptativos. En los ensayos adaptativos los participantes no se asignan aleatoriamente a los grupos establecidos, sino que el

tratamiento que recibe cada uno de los participantes se determina en base a criterios pre-establecidos. Por ejemplo, si muchos pacientes se han beneficiado de un tratamiento determinado, las posibilidades de que futuros participantes reciban ese tratamiento aumentan. La asignación del participante no la hace el investigador sino un algoritmo, por lo que los que gestionan el ensayo desconocen el tratamiento que recibe cada uno de los participantes.

Algunos ensayos pueden combinar elementos de los estudios de plataforma y de los estudios adaptativos, es decir, cada brazo del ensayo de plataforma sigue las reglas de un estudio adaptativo. Uno de los ensayos más conocidos que utilizó este modelo es el I-SPY-2 que se realizó en 2010 para estudiar la forma de controlar el cáncer de mama. En este ensayo se utilizaron seis tratamientos contra un solo grupo placebo, y los medicamentos que fueron surgiendo como más eficaces se siguieron evaluando y eventualmente se convertían en el grupo control de un estándar actualizado de tratamiento. El estudio SPY-2 ha inscrito a 14.000 participantes y evaluado seis medicamentos.

El escepticismo inicial de las agencias reguladoras con este tipo de diseños parece haber desaparecido, y tanto la FDA como la EMA han aprobado medicamentos en base a los resultados del estudio SPY-2.

Durante la pandemia por covid han surgido estudios de plataforma en diversas partes del mundo. Uno de los más

importantes es el estudio RECOVERY que se realizó en el Reino Unido, y en el que se han inscrito más de 50.000 participantes. En Canadá y Brasil se está realizando el estudio TOGETHER. En opinión de algunos expertos, estos estudios demuestran que la investigación no tiene que separarse de la práctica clínica, que según ellos frecuentemente tampoco está basada en la evidencia.

Una de las ventajas de estos nuevos diseños es que ya no será necesario acudir a grandes centros académicos para hacer los ensayos clínicos, sino que se podrán hacer en consultorios pequeños en cualquier parte del mundo.

Algunos están preocupados porque los métodos estadísticos que se utilizan en estos ensayos son muy complicados e incomprensibles para los que no tienen un doctorado en estadística.

También se reconoce que este tipo de ensayos no se podrán utilizar para estudiar tratamientos para todo tipo de patologías. Por ejemplo, si el periodo de seguimiento es muy largo, los investigadores podrían no estar en condiciones de hacer análisis preliminares de los datos para re-asignar a los participantes. Tampoco parecen útiles para estudiar los tratamientos para las enfermedades huérfanas, que afectan a un número limitado de pacientes y para las que no hay muchos tratamientos que se puedan comparar.

La autora de este artículo ofrece la siguiente tabla comparativa

	¿Qué se está probando?	¿Cómo se aleatoriza a los participantes?	¿Cuándo termina el ensayo?	Ventajas	Inconvenientes
Estudio clínico aleatorizado	Si un determinado producto es eficaz para tratar cierta enfermedad	Se asignan de forma aleatoria en dos grupos: uno recibe el producto experimental y el otro un placebo o el tratamiento estándar.	En el momento que se establece antes de que empiece el ensayo	Resultados muy confiables que se pueden replicar fácilmente.	Toman tiempo, solo prueban un medicamento, requieren un grupo control de gran tamaño.
Ensayo adaptativo	Si un medicamento específico es efectivo. Al igual que los ECAs	La posibilidad de que un individuo reciba un tratamiento el placebo se determina mediante un algoritmo	Cuando se alcanzan ciertos objetivos pre-establecidos. Si el tratamiento no funciona se puede terminar antes.	Menos participantes en el grupo placebo, y los investigadores pueden tener en cuenta resultados que no esperaban encontrar.	El diseño es complicado, es difícil que otros grupos lo puedan replicar y reproducir los resultados. Estadísticamente son muy sofisticados.
Ensayo de plataforma	Cuál de los medicamentos es más efectivo para tratar un problema de salud	Los participantes se aleatorizan a diversos brazos, uno de los cuales es un placebo. Durante el transcurso del ensayo se pueden añadir nuevos medicamentos,	Los diferentes brazos pueden concluirse en diferentes momentos. Si un medicamento no es eficaz, se puede abandonar esa parte del estudio. Las pruebas de los medicamentos más exitosos terminan cuando se ha acumulado suficiente evidencia	Se prueban varios medicamentos al tiempo, obteniendo resultados más rápidamente	Se requiere mucho más tiempo para planificarlos.

Documento Fuente

Arnold C. The controversial new clinical trials that promise faster results. The NewScientist, 23 de octubre de 2021.

<https://www.newscientist.com/article/mg25133574-200-the-controversial-new-clinical-trials-that-promise-faster-results/> (\$\$\$)

Cómo algunos intermediarios están alterando el modelo de suministro de ensayos clínicos

(How retailers are disrupting the clinical trial delivery model)

PWC, 1 de diciembre de 2021

<https://www.statnews.com/wp-content/uploads/2021/12/PwC-dct-future-state-rev3-1.gif>

<https://www.pwc.com/us/en/industries/health-industries/library/retailer-disruption-decentralized-clinical-trials.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: farmacias, reclutamiento de pacientes, ensayos clínicos en atención primaria, tasa de abandono, simplificación de procesos, ensayos clínicos descentralizados, CVS, Walmart, Walgreens, covid

Nota de Salud y Fármacos: La reproducción de esta noticia por Salud y Fármacos no indica que estemos de acuerdo con el nuevo modelo, nuestro interés es que los lectores conozcan los cambios que la industria está llevando a cabo o espera que se hagan en los ensayos clínicos y determine si son adecuados para su comunidad. Este modelo de prestación de servicios ha tenido éxito en EE UU porque hay mucha población no asegurada y la atención médica es cara – los servicios clínicos que se ofrecen en las farmacias suelen ser más baratos. Conviene resaltar que los que se acogen a estos servicios son poblaciones vulnerables, al menos desde el punto de vista económico. Que nosotros sepamos no se ha hecho una evaluación de la calidad y continuidad de la atención que se ofrece en estos establecimientos, ni de las redes de referencia, si es que existen. Pensamos que algunas de las premisas en las que se basa este artículo no son extrapolables a América Latina.

Las farmacias de cadena y las grandes superficies ya no se limitan a suministrar desodorantes, recetas y detergente para la ropa; muchas se han convertido en proveedoras de servicios de salud, ofreciendo desde vacunas contra la gripe hasta exámenes clínicos generales. En EE UU, estos establecimientos de barrio son muy frecuentados, hay más de 2.000 establecimientos en todo el país que tienen capacidad instalada para prestar servicios de salud, se adaptan a las preferencias de los pacientes y responden al deseo de los consumidores de recibir atención en lugares más cómodos.

El cambio en las funciones de estas tiendas y la interrupción de la implementación de ensayos clínicos en los centros médicos académicos y hospitales a consecuencia del covid-19 ha dado a la industria biofarmacéutica la oportunidad de acelerar significativamente la implementación de otras estrategias para hacer ensayos clínicos, incluyendo opciones locales, a domicilio y virtuales. Aprovechar la escala, el alcance y la capacidad de las clínicas de salud y de los consultorios médicos está ayudando a transformar un modelo de ensayo clínico anticuado y a abordar las debilidades de los ensayos tradicionales, que quedaron expuestos por los cierres durante la pandemia.

Aprovechar las tiendas locales

Los ensayos descentralizados -que se diseñan, planifican y ejecutan utilizando una combinación de canales de distribución- son una estrategia para reducir las complejidades operativas, la duración de los ciclos, los costes y la carga de trabajo para los pacientes. Además, los ensayos descentralizados pueden permitir el acceso de poblaciones de pacientes más diversas, fortaleciendo la inscripción y ofreciendo mayor flexibilidad para reducir la carga para los pacientes y mejorar la retención.

Tradicionalmente, los ensayos clínicos se realizan en un gran número de centros de investigación pequeños y fragmentados, lo que dificulta la planificación, realización y gestión eficaz de los ensayos clínicos. En cambio, estas nuevas entidades podrían ofrecer un gran número de centros que operan como un gran megasitio único, proporcionando a las grandes empresas socios nacionales que ofrezcan servicios convenientes para los pacientes. El modelo futuro podría reducir el número total de centros, de una media actual de 94 a tan sólo 10 en un ensayo típico de fase III, se trataría de un modelo de centro y periferia (hub-and spoke model), donde todo fluye desde una oficina central a las periféricas, con mayor cobertura geográfica, así como el control empresarial de la adherencia a los procedimientos y control de calidad.

Los nuevos participantes, como las farmacias de minoristas nacionales, las clínicas de salud, los consultorios médicos y las empresas de tecnología que apoyan los ensayos descentralizados, tienen acceso a un número mucho mayor de pacientes. El Instituto de Investigación Sanitaria de PwC descubrió que el 67% de los consumidores eran menos propensos a participar en un ensayo clínico para tratar el covid-19 si tenían que viajar fuera de su área local a un lugar donde se estuviera haciendo el ensayo.

El mayor acceso a los pacientes permite acelerar el reclutamiento y la infraestructura para realizar ensayos clínicos de gran escala en días o semanas, en lugar de meses. La comodidad de la ubicación y su accesibilidad ofrecen mayor flexibilidad para los pacientes, lo que en última instancia reduce su tasa de abandono.

Una nueva forma de prestar servicios

Las clínicas de salud ubicadas en las tiendas y los consultorios comunitarios podrían desempeñar un papel fundamental en los modelos de desarrollo clínico de nueva generación que en este momento se están estableciendo. Estos grandes actores catalizarán un enfoque descentralizado y utilizará diversas redes para integrar hospitales, servicios a domicilio, aspectos virtuales/tecnológicos y proveedores y clínicas locales.

Estos nuevos operadores están ampliando rápidamente sus capacidades y servicios de salud. Por ejemplo, CVS ha empezado a convertir sus establecimientos en HealthHUB que incluyen una amplia gama de servicios de salud. CVS, que cuenta con la mayor presencia de clínicas en tiendas de EE.UU., tiene previsto gestionar 1.500 HealthHUBs para finales de 2021. CVS dispensa o gestiona 2.500 millones de recetas.

Por su parte, Walmart, que cuenta con unos 265 millones de compradores semanales en todo el mundo, puso en marcha su primera clínica en 2019, y ofrece servicios de atención primaria, atención dental, atención oftalmológica y servicios de salud conductual, junto con programas de educación para la salud y el bienestar. Esta cadena ha abierto 20 centros de salud independientes y tiene planes de abrir 15 más en 2021, como parte de su estrategia de abrir 4.000 clínicas para 2029.

Para no quedarse atrás, Walgreens se ha asociado con VillageMD para abrir entre 500 y 700 consultorios médicos en las tiendas, mientras que Kroger gestiona aproximadamente 215 Little Clinics en sus tiendas de alimentación

Creemos que estos centros de salud locales desempeñarán un papel importante en la transformación de la I+D. Las clínicas de estas tiendas y los consultorios comunitarios tienen capacidad para apoyar ensayos en muchas más áreas clínicas que los ensayos virtuales por sí solos.

Las clínicas de salud suelen estar ubicadas más cerca de los hogares y lugares de trabajo de los participantes que de los grandes centros de ensayos clínicos, ofreciendo mayor flexibilidad a los pacientes para ajustar su experiencia en el ensayo a sus necesidades y preferencias. Una encuesta [2] informó que el 80% de los pacientes dijo que se inscribiría en los ensayos clínicos si el centro estuviera a 30 minutos o menos de su casa.

Además, las farmacias de cadenas nacionales y los consultorios médicos/clínicas de salud tienen muchas más oportunidades de relacionarse con los posibles participantes en el ensayo y de acceder a datos adicionales que podrían ayudar con el reclutamiento de los pacientes.

Evolución de las estrategias de los ensayos descentralizados

El sector lleva años experimentando con formas innovadoras para realizar ensayos clínicos, pero no ha conseguido que los ensayos descentralizados se conviertan en la norma del sector; la mayoría de los esfuerzos previos se limitaron a experimentar y a hacer pruebas piloto. Covid-19 ha sido el catalizador que ha empujado a la industria a innovar.

En algunos casos, las empresas farmacéuticas no han avanzado lo suficiente, confiando en modelos no aplicables en un conjunto diverso de áreas terapéuticas y que no abordaban plenamente las necesidades de los pacientes. Los pacientes suelen considerar los modelos de atención domiciliar demasiado invasivos, y no quieren que los proveedores de atención médica vayan a sus

hogares. Mientras tanto, la atención virtual ha sido adoptada por todo el sector, pero no en forma de ensayos totalmente virtuales, que se enfrentan a todo tipo de problemas, incluyendo los retos tecnológicos y la viabilidad limitada en determinadas áreas terapéuticas, pasando por la falta de personal médico en caso de emergencia.

Sin embargo, los cambios en el panorama general, impulsados en gran medida por las interrupciones de la atención durante el apogeo de la pandemia, podrían ayudar a que los ensayos descentralizados se convirtieran en algo más habitual. Una prueba más de que este modelo es probable que se afiance:

- **Los grandes actores están invirtiendo.** Estando BioPharma en el escenario nacional, los grandes actores, incluyendo CVS, han entrado en el espacio de los ensayos descentralizados. Las grandes rondas de financiación de más de US\$100 millones para empresas como Medable, Science 37 y THREAD han logrado que el mercado de los ensayos descentralizados evolucione rápidamente.
- **La continuidad del negocio lo exige.** Los ensayos descentralizados son una estrategia de continuidad empresarial necesaria para evitar que se repitan los grandes inconvenientes que causó el covid-19.
- **El entorno normativo está cambiando.** Las agencias mundiales, encabezadas por la FDA y la EMEA, están acelerando la publicación de guías para acelerar el mercado y han mostrado su disposición a pensar de forma diferente desde el punto de vista normativo y de cumplimiento de normas.

Ya se están realizando inversiones en infraestructura. Las empresas biofarmacéuticas ya han comenzado a realizar importantes inversiones para desarrollar estrategias y construir la infraestructura (centros de excelencia, procesos y tecnología) para ampliar el número de ensayos descentralizados en sus carteras.

Ventajas de los estudios descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: ensayos clínicos descentralizados, acelerar los ensayos clínicos, acelerar la comercialización de productos nuevos, beneficios de los ensayos clínicos descentralizados, enmiendas al protocolo

La industria farmacéutica ve muchas ventajas en la realización de los estudios descentralizados, la mayoría tienen que ver con los costos de los ensayos, la velocidad del reclutamiento y con la finalización más temprana de los mismos. Hasta ahora no hemos visto ninguna discusión sobre la calidad y la estandarización de los datos recopilados, dos aspectos importantes que desde el punto de vista de Salud y Fármacos podrían verse amenazados por esta nueva modalidad.

El artículo publicado en outsourcing [1], que resumimos a continuación, enfatiza la importancia de invertir en los ensayos descentralizados para acelerar la comercialización de los

productos nuevos, lo que les permite maximizar las ventas durante el tiempo que gozan de exclusividad en el mercado.

El Centro para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos (CSDD), universidad de Tufts y Medable han demostrado que la inversión inicial necesaria para hacer ensayos clínicos descentralizados (ECD) se ve enormemente compensada por los beneficios del modelo. Para llegar a esa conclusión, analizaron 150 ensayos clínicos que utilizaron el software de Medable. Según sus resultados, las diferentes etapas de los ensayos clínicos se acortan en 1-3 meses, y también se reducen las tasas en los problemas de selección de los sujetos y las modificaciones al protocolo, pues los protocolos tienen que ser aprobados por menos CEIs.

Cuando se descentralizan los ensayos de fase temprana, según este estudio, los beneficios netos pueden ser cinco veces superiores a la inversión, y cuando se trata de ensayos clínicos de Fase III, los beneficios netos pueden llegar a ser 14 veces superiores a la inversión inicial. Medable está estudiando el impacto de los ECD en el número de enmiendas al protocolo.

Canadá apuesta por los estudios descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: Health Canada, modernización de los ensayos clínicos, transparencia, supervisión de los ensayos clínicos, coordinación entre agencias reguladoras, desarrollo de medicamentos nuevos, supervisión basada en riesgo

Zachary Brennan informa [1] que Canadá quiere modernizar la forma en que realiza los ensayos clínicos. En esta nota, los ensayos descentralizados se equiparan a ensayos “centrados en los pacientes en lugar de en uno o varios centros de ensayos”, y dicen que dejar de depender de los centros de investigación es importante porque más del 30% de la población vive fuera de las zonas urbanas de tamaño medio y grande.

La Agenda de Innovación Normativa del gobierno de Canadá para los productos para la salud consta de cinco pilares, uno de ellos son los ensayos clínicos. Como parte de este proceso, el gobierno abrió una consulta pública para discutir el plan de modernización de los ensayos clínicos [2], algo que el país requiere para ajustarse a

- los continuos y acelerados avances tecnológicos
- el desarrollo de nuevos tipos de productos para la salud prometedores
- la llegada de nuevos tipos y diseños de ensayos clínicos

El plan del gobierno pone énfasis en:

- Un ciclo de vida ágil: introduce una única autorización para los ensayos que implican múltiples tipos de productos. También ofrece mayor agilidad en la supervisión de los ensayos clínicos durante su ciclo de vida.
- Enfoque basado en riesgo: es decir un plan de supervisión de los ensayos clínicos basado en la información conocida sobre la seguridad y el riesgo relativo del producto o productos implicados en un ensayo.
- Otorga a Health Canada la capacidad de aplicar (caso por caso) términos y condiciones a un ensayo clínico, en cualquier momento de su ejecución, para gestionar mejor el riesgo significativo y las incertidumbres relacionadas con los ensayos clínicos.
- Ensayos descentralizados: proporcionan oportunidades para que los pacientes y los médicos que no están conectados a las principales instituciones de salud y/o no pueden trasladarse a un centro clínico debido a discapacidades, familia, trabajo,

Documento Fuente

1. Taylor N. Tufts links decentralized clinical trials to shorter cycle times, cost savings *Outsourcing*, 28 de enero de 2022. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2022/01/28/tufts-links-decentralized-clinical-trials-to-time-cost-savings>

desafíos sociales u otros factores, participen en ensayos clínicos.

- Supervisión de los proveedores de servicios: otorga a Health Canada autoridad directa para supervisar a los proveedores de servicios (como las organizaciones de investigación por contrato).
- Transparencia: informa y educa mejor a las personas sobre los ensayos clínicos, proporcionándoles información sólida y precisa.

Se espera que esta modernización aporte beneficios a los pacientes canadienses, incluyendo:

- Ampliar el acceso de los participantes a ensayos clínicos innovadores y a nuevas tecnologías sanitarias, garantizando al mismo tiempo su seguridad
- Ensayos clínicos más eficientes sin afectar negativamente a la seguridad de los pacientes
- Facilitar la realización de ensayos clínicos en Canadá
- Proteger mejor a los participantes y la integridad de los datos durante todo el ensayo clínico
- Ayudar a aclarar las expectativas entre los patrocinadores y los proveedores de servicios que participan en un ensayo clínico
- Informar y educar mejor a la población sobre los ensayos clínicos y los productos para la salud

Entre las sugerencias que hizo el público para mejorar el marco de los ensayos clínicos, se encuentran:

- Una mejor armonización, colaboración y alineación entre los reguladores a nivel global (como EEUU y la Unión Europea), pero también entre los comités de ética de la investigación y el Ministerio de Salud de Canadá
- Categorías de riesgo mejor definidas y articuladas
- Reglamentos y requisitos de aplicación previsibles
- Plazos de revisión razonables para reducir la carga a los patrocinadores

- Más detalle en los requisitos tecnológicos que se requerirán para apoyar los ensayos descentralizados

Algunos encuestados también destacaron aspectos que deben tenerse en cuenta al diseñar la política de los ensayos clínicos. Entre ellos se encuentran

- Necesidades y cuestiones relacionadas con las poblaciones de alto riesgo (como los niños, las personas que viven con enfermedades raras y/o mortales)
- Participación y compromiso de los pacientes en el diseño de los estudios
- Mecanismo de acceso a los productos en investigación después del ensayo, que permita a los pacientes que se benefician de un tratamiento seguir recibéndolo una vez finalizado el ensayo clínico

Brennan también refiere que hay quienes se muestran a favor de la adopción de un enfoque híbrido para la realización de los ensayos clínicos [1], es decir, "una combinación de opciones in situ y virtuales/remotas". Algunas interacciones podrían ser a distancia (realizadas en el domicilio del paciente o en su comunidad asistencial local). O podría haber una mezcla de

parcial-remota/parcial-tradicional (realizada in situ) dentro del mismo estudio". Esto aumentaría las opciones para los participantes, y quizás habrá una mayor proporción de la población dispuesta a participar en los ensayos.

Para los canadienses es importante mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos. Según Janet Woodcock sólo el 5% de los casi 3.000 ensayos dirigidos a encontrar terapias para covid-19 eran aleatorizados y tenían la potencia adecuada para aportar datos procesables [1].

Aunque los directivos de la FDA se han mostrado a favor de los estudios descentralizados, incluyendo su comisionado, Robert Califf, hasta ahora se han utilizado poco, en parte debido a la incertidumbre que rodea el efecto de las evaluaciones remotas en la calidad de los datos y los resultados [1].

Referencias

1. Brennan Z. Canada wants to clear the way for more decentralized clinical trials: Will the US follow suit? Endpoints, 24 de febrero de 2022. <https://endpts.com/canada-wants-to-clear-the-way-for-more-decentralized-clinical-trials-will-the-us-follow-suit/>
2. Health Canada. What we heard: Consultations on clinical trials regulatory modernization initiative (spring and summer 2021). <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-clinical-trials-regulatory-modernization-initiative/what-we-heard.html>

Los centros donde se realizan los ensayos clínicos y los ensayos descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: confianza de los patrocinadores en los ensayos clínicos descentralizados, confianza de los investigadores en los ensayos clínicos descentralizados, telemedicina, tecnología para ensayos clínicos descentralizados, covid, pandemia, Florence Health

Florence Health realizó una encuesta y encontró que, en una escala de 10, el personal de los centros que realizan ensayos clínicos tiene un nivel de confianza en los ensayos clínicos descentralizados de 5 y los patrocinadores de los ensayos de 6. Los patrocinadores dijeron que utilizan algunos aspectos de los ensayos clínicos descentralizados en el 89% de los ensayos clínicos [1].

Uno de los problemas principales es la necesidad de contar con la tecnología apropiada, incluyendo la posibilidad de proveer servicios a través de la telemedicina, y de poder hacer frente al costo de esa inversión. Según informa FierceBiotech [1], algunas empresas están tratando de resolver este problema. Medidata, que se asoció con Moderna durante los ensayos clínicos de su vacuna covid-19, y lanzó un programa de ensayos clínicos descentralizados en junio de 2021. El proveedor de software promociona el programa como algo que permite el acceso a "los datos de los participantes de forma remota desde cualquier lugar y en cualquier momento". La empresa afirma que la tecnología se ha aplicado en más de 44.000 centros de todo el mundo.

El artículo [1] también dice que algunas grandes farmacéuticas, como Merck, se encargaron de descentralizar los ensayos durante la pandemia, y trabajaron con los centros para poder obtener acceso remoto a los registros digitales. El equipo también envió enfermeras visitantes a los pacientes, operando casi como un centro de ensayos móvil.

A pesar de que todo parece indicar que aumentará el número de ensayos clínicos descentralizados, solo el 68% de los patrocinadores y el 86% de los centros de investigación tienen previsto en invertir en tecnología para facilitar la telemedicina [1].

De cara al futuro, la encuesta de Florence Health reveló que para los centros de ensayos es fundamental que los patrocinadores y las CRO adopten y reciban formación para utilizar el software que los centros tienen a su disposición. Los centros también esperan que los socios hagan supervisiones a distancia [1].

Documento Fuente

1. Bayer M. Decentralized trials are staying put, but sites and sponsors aren't quite prepared: survey. FierceBiotech, 24 de febrero de 2022. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/decentralized-trials-arent-going-anywhere-sites-and-sponsors-arent-quite-prepared-survey>

Desviaciones y enmiendas al protocolo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: eficiencia de los ensayos clínicos, problemas de diseño en los ensayos clínicos, CROs, viabilidad de los protocolos, protocolos de ensayos clínicos, retención de participantes

Según un artículo publicado en Pharmaoutsourcing [1] que resumimos a continuación, las desviaciones y enmiendas a los protocolos de los ensayos clínicos son habituales. De hecho, las empresas patrocinadoras, las organizaciones de investigación por contrato (CRO) y los centros de investigación las aceptan como un problema perturbador, aunque necesario, que se debe gestionar. Pero quizás haya que considerar que las desviaciones y enmiendas son soluciones a problemas subyacentes relacionados con el diseño y la viabilidad del protocolo del ensayo clínico. Y son una solución muy costosa.

Una investigación realizada en el Tufts Center for the Study of Drug Development (Tufts CSDD) en 2018 descubrió que una sola enmienda en un protocolo típico de fase III añade tres meses de tiempo no planificado a un ensayo clínico y más de medio millón de dólares, como media, en costes directos de implementación. Otros costos que son más difíciles de cuantificar incluyen el impacto que las desviaciones y enmiendas tienen en la retención de pacientes; el compromiso del centro de investigación; y la integridad, exactitud y fiabilidad de los datos del estudio.

Modificaciones sustanciales son aquellos cambios que hay que implementar a nivel global que requieren suspender la inscripción de pacientes; obtener la aprobación interna del centro de investigación y del comité de ética o de una autoridad reguladora; y que obligan a volver a consentir a los voluntarios del estudio.

Las modificaciones sustanciales responden a diversas razones, una de las más frecuentes es la necesidad de relajar los requisitos de elegibilidad porque es demasiado difícil reclutar voluntarios o para hacer un cambio significativo en el protocolo.

Las desviaciones del protocolo son cambios que ejecutan los centros de investigación para facilitar el cumplimiento de los requisitos del ensayo. Además de las iniciativas internas implementadas por las empresas patrocinadoras y las CRO, los consorcios y grupos de colaboración (por ejemplo, la comunidad de Buenas Prácticas Clínicas y Garantía de Calidad de la Asociación de Información sobre Medicamentos; TransCelerate BioPharma) han desarrollado definiciones, marcos y estrategias de consenso para ayudar a prevenir y gestionar las enmiendas y desviaciones al protocolo.

Dada la escasez de datos disponibles que caracterizan la incidencia de las desviaciones y enmiendas a los protocolos, el CSDD de Tufts realizó un estudio en 2021, y obtuvo datos de 20 empresas farmacéuticas, grandes y medianas, y CROs.

Se recopiló información sobre algunas variables de diseño de los protocolos (por ejemplo, número de criterios de valoración, procedimientos realizados, pacientes inscritos) y las variables de rendimiento (por ejemplo, plazos del estudio, tasas de reclutamiento y retención, desviaciones y modificaciones). En el caso de los plazos del estudio, se recogieron las duraciones previstas y reales.

Los resultados del estudio muestran que los protocolos, independientemente de su fase, experimentaron un mayor número medio de modificaciones sustanciales en el período 2018-2020 en comparación con los del período anterior 2013-2015. Casi ocho de cada diez (78%) protocolos de fase II y el 69% de los protocolos de fase III incluyeron al menos una enmienda sustancial al protocolo y tuvieron un promedio de 2,7 y 3,3 enmiendas por protocolo respectivamente. Teniendo en cuenta todos los ensayos clínicos de fase II y III regulados por la FDA, el CSDD de Tufts estima que las empresas farmacéuticas y biotecnológicas están gastando entre US\$7.000 y US\$8.000 millones al año por las enmiendas de protocolo.

Número de enmiendas por protocolo

	2013-2015 (n=836)		2018-202 (n=187)	
	% de protocolos con una enmienda sustancial	Media de enmiendas sustanciales	% de protocolos con una enmienda sustancial	Media de enmiendas sustanciales
Fase I	52	1,8	59	2,4
Fase II	77	2,2	78	2,7
Fase III	66	2,3	69	3,3

En general, los diseños de protocolos más complejos se asocian a un mayor número medio de modificaciones sustanciales. Los ensayos clínicos oncológicos suelen tener los diseños más complejos, y la incidencia de las modificaciones al protocolo es significativamente mayor. Los protocolos de fase II en oncología tienen una media de modificaciones sustanciales al protocolo que es casi el doble que la media de los protocolos no oncológicos. Y los estudios de fase III tienen, como media, un 40% más de modificaciones por protocolo.

En el caso de las enfermedades raras, los protocolos de fase II tienen una media de 4,3 enmiendas sustanciales, casi un 65%

más que la media para las enfermedades no raras. En la fase III, los protocolos de enfermedades raras tienen una media de 3,8 enmiendas sustanciales, un 19% más que para las enfermedades no raras.

Cada protocolo de fase III tiene una media de casi 120 desviaciones que afectan aproximadamente a un tercio de todos los pacientes que participan en el ensayo clínico. Los protocolos de fase I tienen el número medio más bajo de desviaciones (8,7) y el número de pacientes afectados es la mitad de la proporción de pacientes afectados que en los protocolos de fase II y III. En todas las fases, la variación en torno al número medio de

desviaciones por protocolo es muy alta, lo que subraya el reto de anticipar e implementar cambios en el centro de investigación mientras el ensayo clínico está en marcha.

Media de desviaciones al protocolo			
2018-2020 (# protocolos)	Desviaciones al protocolo		
N=187	Numero medio de desviaciones por protocolo	Coefficiente de variación	Proporción de pacientes con desviaciones al protocolo
Fase I	8,7	1,82	15,3%
Fase II	75,3	1,95	30%
Fase III	118,5	1,67	32,8%

Los protocolos de oncología de fase II y III tienen, como media, un 30% más de desviaciones que los protocolos no oncológicos. Y las desviaciones del protocolo en los ensayos clínicos oncológicos de fase II y III afectan a cuatro de cada diez pacientes, casi el doble que entre los protocolos no oncológicos.

Los protocolos de enfermedades raras, por otra parte, tienen una media de desviaciones más baja y una menor proporción de pacientes que los protocolos de enfermedades no raras.

Curiosamente, en nuestro estudio, la externalización de todos los servicios para los protocolos de fase II y III se asoció con un mayor número medio de desviaciones y modificaciones sustanciales por protocolo. El número medio de desviaciones por protocolo fue un 64% mayor y la proporción de pacientes implicados en estas desviaciones fue un 71% mayor que en los protocolos gestionados por equipos internos.

Estos incrementos pueden deberse a muchos factores, incluyendo la dificultad relativa de los protocolos típicamente

subcontratados y el mayor número relativo de órdenes de cambio que los patrocinadores reportan en los ensayos clínicos gestionados por las CRO.

Los patrocinadores y las organizaciones de investigación clínica se están movilizando para reducir los efectos de las desviaciones y modificaciones de los protocolos y, en última instancia, mejorar la calidad, la viabilidad de la ejecución y la eficiencia de los ensayos clínicos. Las mejoras previstas en el rendimiento y el coste de los estudios no podrían llegar en mejor momento, dado que la complejidad científica de los protocolos va en aumento, así como su implementación, y el creciente interés en apoyar ensayos clínicos más convenientes y accesibles para los pacientes.

Fuente Original

1. Doubling Down on Protocol Amendments and Deviations. Pharmaoutsourcing, 1 de marzo de 2022. <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/584137-Doubling-Down-on-Protocol-Amendments-and-Deviations/>