

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 27, número 2, mayo 2024



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

Editores

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

Asesores de Ética

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

Asesores en Ensayos Clínicos

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas,
Colombia

Editores Asociados

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

Adriane Fugh-Berman, EE UU

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Alejandro Goyret, Uruguay

Fernando Hellmann, Brasil

Luis Eduardo Hernández

Ibarra, México

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Mariano Madurga, España

Ricardo Martínez, Argentina

Gonzalo Moyano, Argentina

Peter Maybarduk, EE UU

Gabriela Minaya, Perú

Julián Pérez Peña, Cuba

Francisco Rossi, Colombia

Luis Carlos Saíz, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Jan Helge Solbakk, Noruega

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Panamá

Claudia Vaca, Colombia

Susana Vázquez, Perú

Emma Verástegui, México

Claude Verges, Panamá

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

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

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11473684>

Índice

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27(2)

Novedades sobre la Covid

- Las primeras investigaciones sobre covid-19 están plagadas por el uso métodos deficientes y resultados de baja calidad: un problema para la ciencia que la pandemia empeoró, pero no creó**
Dennis M. Gorman 1

Herramientas Útiles

- Cómo utilizar los datos de las solicitudes de comercialización de Health Canada para hacer análisis secundarios de nuevos medicamentos, productos biológicos y vacunas**
Bai I, Doshi P, Herder MBM 4
- Un marco conceptual para intensificar cautelosamente el tratamiento contra el cáncer: Cómo optimizar el beneficio global y obviar la necesidad de ensayos de desescalada.**
Pourmir I, Van Halteren HK, Elaidi R, Trapani D, Strasser F, Vreugdenhil G, Clarke M. 4
- Buenas prácticas para la gestión y el intercambio de datos en la investigación biomédica experimental**
Teresa Cunha-Oliveira, John P.A. Ioannidis, Paulo J. Oliveira 5

Globalización y Ensayos Clínicos

- Equidad global en los ensayos clínicos: Declaración política de la ASCO**
Al Sukhun SA, Vanderpuye V, Taylor C et al. 5
- Globalización de los ensayos clínicos patrocinados por la industria para la investigación del cáncer de mama, pulmón y colon: tendencias, amenazas y oportunidades**
Payedimarrí AB, Mouhssine S, Aljadeeah S, et al 6
- España. El aumento de los ensayos clínicos dificulta el reclutamiento de pacientes**
Rocío Antolín 7

Ensayos Clínicos y Ética

- La Declaración de Helsinki en la literatura de bioética desde su última revisión en 2013.**
Ehni HJ, Wiesing U.. 8
- Medicamentos contra el cáncer: ¿vicio privado en beneficio público?**
Sullivan Richard 9
- Cartas de advertencia de la FDA: polémica en un instituto psiquiátrico - Dos cartas, una dirigida a un psiquiatra, tras el suicidio de un participante en un ensayo.**
Jennifer Henderson 9
- Sangre contaminada en el Reino Unido: el primer ministro se disculpa**
Aurelien Breeden 10
- Responsabilidades post-ensayo en los ensayos clínicos pragmáticos: Cumplir la promesa de hacer investigación para impulsar el cambio en la práctica habitual.**
Morain SR, O'Rourke PP, Ali J, et al 12
- Los grandes ensayos prospectivos que usan antidepresivos para trastornos mentales ¿Son ensayos siembra? Un estudio descriptivo de ensayos registrados en ClinicalTrials.gov**
Martineau S, Cristea IA, Chevance A, Fanelli D, Naudet F. 13

Comités de Ética en Investigación

- Una propuesta de la FDA para la revisión de protocolos de investigación por un CEI único: Proceda con precaución.**
Spellecy R, Thompson N, Nattinger AB 13

**Impacto de la acreditación en la calidad y gobernanza de los comités de ética registrados en India:
Un estudio transversal.**

Dakhale, Ganesh N; Kalikar, Mrunalini Vinay; Giradkar, Akhil Bhagwan 14

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Evaluación de la coherencia normativa de los ensayos clínicos internacionales anti-PD-(L)1
Wu AQ, Benjamin DJ, Prasad V, Olivier T. 14

**Análisis empírico de la supervivencia global que aportan los fármacos aprobados por la FDA
estadounidense (2006-2023).**
Elbaz J, Haslam A, Prasad V. 15

**Beneficios clínicos y resultados regulatorios de los medicamentos contra el cáncer que reciben la
aprobación acelerada.**
Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS. 15

**La FDA traiciona a los pacientes al negarse a aplicar la ley de información de resultados de los
ensayos clínicos**
Till Bruckner 16

Respuesta de la FDA a una solicitud de mayor transparencia
Salud y Fármacos 18

**El Reino Unido es el primer país que divulga el nombre de los patrocinadores que no registran los
ensayos clínicos**
Salud y Fármacos 18

La Unión Europea y la transparencia en los ensayos clínicos
Salud y Fármacos 19

Países nórdicos: No hay resultados de 475 ensayos clínicos con 83.903 participantes
Till Bruckner 20

**Brasil. Evaluación regulatoria de los estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de los
medicamentos**
Colli, Luciana Ferreira Mattos; Rosa Júnior, Ismael Aureliano; Abreu. 21

Análisis comparativo de la ley egipcia de investigación clínica desde el punto de vista ético
Martin S, Ancillotti M, Slokenberga S. et al. 21

Ensayos clínicos: borrador de una guía de la OMS
Prescrire International 2024; 33 (258): 111 22

Nueva Guía de la EMA para los estudios de no inferioridad
Salud y Fármacos 22

Uso de comités de supervisión de datos en los ensayos clínicos, Guía para la industria
FDA, febrero 2024 23

**Guía de la FDA para que los patrocinadores cobren por los medicamentos que se prueban en
ensayos clínicos**
Salud y Fármacos 24

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

**Cuando creíamos que todo estaba dicho sobre la autonomía: Desventuras de un “paciente”
resistente, resiliente y persistente que tropieza con un “médico” que se dice “investigador”**
Sorokin P, Sotomayor MA, Muñoz del Carpio Toia A et al. 25

**Comprensión del consentimiento informado y participación voluntaria en cohortes de registro para
el ensayo de fase IIb de una vacuna contra el VIH en Dar Es Salaam, Tanzania: un estudio
descriptivo cualitativo.**
Iseselo MK, Tarimo EAM. 26

Borrador de guía de la FDA sobre consentimiento informado
Salud y Fármacos 27

Reclutan a voluntarios para participar en ensayos clínicos con sustancias psicoactivas Salud y Fármacos	28
Las expectativas de los pacientes con migraña sobre su rol influyen en los resultados que informan: Un ensayo clínico aleatorio May A, Carvalho GF, Schwarz A, Basedau H.	28

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

Evaluación de riesgos, beneficios y resultados para los pacientes que participan en el desarrollo de fármacos. Una década de ensayos clínicos con lenvatinib: una revisión sistemática. Crotty P, Kari K, Hughes GK et al.	29
Evaluación del riesgo, el beneficio y los resultados en los pacientes que participan en el desarrollo de fármacos: un estudio observacional de los ensayos clínicos con regorafenib Dennis B, Bratten C, Hughes GK, et al	30
El riesgo de sesgos de generalizar ¿Es generalizable? Un estudio metaepidemiológico Lauren von Klinggraeff et al	30
Características, progresión y resultados de los ensayos de plataforma aleatorizados. Una revisión sistemática Alexandra Griessbach et al.	31
Las estimaciones de la supervivencia sin progresión están determinadas por reglas de censura específicas: Implicaciones para la supervivencia libre de progresión como criterio de valoración en ensayos oncológicos aleatorizados. Lesan V, Olivier T, Prasad V.	32
Médicos Sin Fronteras insta a los organismos públicos y sin ánimo de lucro a publicar los gastos de los ensayos clínicos para mejorar el acceso de todos a los productos médicos MSF, 25 de abril de 2024	32
Una nueva mirada a los valores P de los ensayos clínicos aleatorizados. van Zwet E, Gelman A, Greenland S, Imbens G, Schwab S, Goodman SN.	34
Características de los pacientes que reciben nuevos fármacos para la distrofia muscular durante ensayos clínicos en comparación con los que los reciben en atención de salud rutinaria. Hong D, Avorn J, Wyss R, Kesselheim AS.	34

Novedades sobre la Covid

Las primeras investigaciones sobre covid-19 están plagadas por el uso métodos deficientes y resultados de baja calidad: un problema para la ciencia que la pandemia empeoró, pero no creó (*Early COVID-19 research is riddled with poor methods and low-quality results – a problem for science the pandemic worsened but didn't create*)

Dennis M. Gorman

The Conversation, 23 de febrero de 2024

<https://theconversation.com/early-covid-19-research-is-riddled-with-poor-methods-and-low-quality-results-a-problem-for-science-the-pandemic-worsened-but-didnt-create-220635>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: medicina basada en la evidencia, integridad de la ciencia, validez científica en salud, calidad de las revistas médicas, escrutinio de artículos científicos, investigar en medio de una pandemia, evaluar la eficacia de medicamentos, evaluar la seguridad de medicamentos, pandemia covid, respuesta a pandemia covid

Al principio de la pandemia de covid-19, los investigadores inundaron las revistas con estudios sobre el entonces desconocido coronavirus [1]. Muchas publicaciones agilizaban el proceso de revisión por pares de los artículos sobre la covid-19, a la vez que mantenían índices de aceptación relativamente altos. Se partía del supuesto de que los responsables políticos y la población serían capaces de identificar las investigaciones válidas y útiles, entre un volumen muy grande de información difundida de manera apresurada.

Sin embargo, al revisar 74 artículos sobre covid-19 publicados en 2020 en las 15 principales revistas generales de salud pública que aparecen en Google Scholar, descubrí que muchos de estos estudios utilizaron métodos de baja calidad [2]. Muchas otras revisiones de estudios publicados en revistas médicas [3-5] también han demostrado que gran parte de las primeras investigaciones sobre covid-19 utilizaron métodos de investigación deficientes.

Algunos de estos artículos se han citado muchas veces. Por ejemplo, la publicación de salud pública más citada que aparece en Google Scholar utilizó datos de una muestra de 1.120 personas [6], principalmente mujeres jóvenes con un buen nivel educativo, reclutadas en su mayoría a través de las redes sociales, en un plazo de tres días. Las conclusiones basadas en una pequeña muestra de conveniencia autoseleccionada no pueden ser extrapoladas a una población más amplia. Y como los investigadores realizaron más de 500 análisis de los datos, muchos de los resultados estadísticamente significativos son probablemente casualidades. Sin embargo, este estudio se ha citado más de 11.000 veces [7].

Cuando un artículo ha recibido muchas citas significa que mucha gente lo ha mencionado en su propio trabajo. Pero un número elevado de citas no está estrechamente relacionado con la calidad de la investigación [8], ya que los investigadores y las revistas pueden manipular estas cifras. Un número elevado de citas de investigaciones de baja calidad aumenta la probabilidad de que se utilice evidencia deficiente para fundamentar las políticas, debilitando aún más la confianza de la población en la ciencia.

La metodología importa

Soy un investigador en salud pública [9] interesado desde hace mucho tiempo en la calidad y la integridad de la investigación. Este interés radica en la creencia de que la ciencia ha ayudado a

resolver importantes problemas sociales y de salud pública. A diferencia del movimiento anticientífico que difunde información errónea sobre medidas de salud pública tan exitosas como las vacunas [10], creo que la crítica racional es fundamental para la ciencia.

La calidad y la integridad de la investigación dependen en gran medida de sus métodos. Cada tipo de diseño de estudio debe tener ciertas características para que proporcione información válida y útil.

Por ejemplo, los investigadores saben desde hace décadas que [11], en los estudios que evalúan la eficacia de una intervención, se necesita un grupo control [12] para saber si cualquier efecto observado se puede atribuir a la intervención.

Las revisiones sistemáticas [13] que recopilan datos de estudios existentes deberían describir cómo los investigadores determinaron qué estudios incluir, así como la manera en que evaluaron su calidad, extrajeron los datos y registraron previamente sus protocolos. Estas características son necesarias para garantizar que la revisión abarque toda la evidencia disponible e indique al lector cuál merece su atención y cuál no.

Ciertos tipos de estudios, como las encuestas que solo se aplican una vez a muestras de conveniencia que no son representativas de la población objetivo, recogen y analizan los datos de un modo que no permite que los investigadores determinen si una variable causó un resultado concreto [14].

Todos los diseños de estudio tienen estándares que los investigadores pueden consultar [15]. Pero adherirse a esos estándares enlentece la investigación. Tener un grupo control duplica la cantidad de datos que hay que recopilar, e identificar y analizar a fondo todos los estudios sobre un tema lleva más tiempo que revisar algunos de forma superficial. Las muestras representativas son más difíciles de generar que las muestras de conveniencia, y recopilar datos en dos puntos temporales es más trabajo que recopilarlos todos al mismo tiempo.

Los estudios que comparan los artículos sobre covid-19 con los artículos que no son sobre covid-19 [16-18], que se publican en las mismas revistas, revelan que los artículos sobre esta enfermedad tendían a utilizar métodos de menor calidad y era menos probable que se adhirieran a los estándares de notificación que los artículos que no eran sobre covid-19. Los artículos sobre covid-19 rara vez tenían hipótesis y planes predeterminados sobre cómo comunicarían los resultados o analizarían los datos. Esto significaba que no había salvaguardias contra el dragado de los datos [19] para encontrar resultados "estadísticamente significativos" que se pudieran comunicar de forma selectiva.

Es probable que estos problemas metodológicos se pasaran por alto en el proceso de revisión por pares, considerablemente acortado, de los artículos sobre covid-19 [20-21]. Un estudio estimó que el tiempo promedio desde la presentación hasta la aceptación de 686 artículos sobre covid-19 fue de 13 días, en comparación con los 110 días de 539 artículos prepandémicos publicados en las mismas revistas [22]. En mi estudio, descubrí que dos revistas en línea que publicaron un volumen muy elevado de artículos sobre covid-19 metodológicamente débiles tuvieron un proceso de revisión por pares de unas tres semanas [23].

La cultura de publicar o perecer

Estos problemas de control de calidad ya existían antes de la pandemia de covid-19. La pandemia simplemente los exacerbó.

Las revistas tienden a favorecer los hallazgos positivos y "novedosos" [24]: es decir, los resultados que muestran una asociación estadística entre variables y que supuestamente identifican algo que no se conocía anteriormente. Dado que la pandemia era novedosa en muchos sentidos, dio la oportunidad a algunos investigadores de hacer afirmaciones aventuradas sobre cómo se propagaría la covid-19, cuáles serían sus efectos sobre la salud mental, cómo se podría prevenir y cómo se podría tratar.

Durante décadas, el sistema de incentivos para los académicos se ha basado en "publicar o perecer" [25, 26], es decir, el número de artículos que publican forma parte de las cifras utilizadas para evaluar el trabajo, la promoción y la titularidad del puesto académico. La avalancha de información sobre la covid-19, de calidad variada [27], les ofreció la oportunidad de aumentar su número de publicaciones e impulsar las cifras de citas, ya que las revistas buscaban y revisaban rápidamente los artículos sobre esta enfermedad —los cuales tenían más probabilidades de ser citados— que los que no lo eran.

Las publicaciones en línea también han contribuido al deterioro de la calidad de la investigación. Las publicaciones académicas tradicionales limitaban la cantidad de artículos que podían generar, pues las revistas consistían en un documento físico impreso que normalmente solo se producía una vez al mes. En cambio, algunas de las grandes revistas en línea actuales publican miles de artículos al mes [28,29]. Los estudios de baja calidad que las revistas de prestigio rechazan pueden encontrar otras que los publicarán a cambio de cierta cantidad de dinero.

Crítica constructiva

Criticar la calidad de las investigaciones publicadas es arriesgado. Se puede malinterpretar como una forma de echar leña al fuego de la anti-ciencia. Mi respuesta es que un enfoque crítico y racional de la producción de conocimiento es, de hecho, fundamental para la propia práctica científica y para el funcionamiento de una sociedad abierta capaz de resolver problemas complejos como una pandemia mundial [30].

Publicar un gran volumen de información errónea disfrazada de ciencia durante una pandemia oscurece el conocimiento verdadero y útil [31]. En el peor de los casos, puede llevar a desarrollar prácticas y políticas de salud pública inadecuadas.

La ciencia, cuando se utiliza correctamente, produce información que permite a investigadores y responsables políticos

comprender mejor el mundo y poner a prueba ideas sobre cómo mejorarlo. Esto implica analizar de forma crítica la calidad de los diseños [32], los métodos estadísticos, la reproducibilidad y la transparencia de un estudio, y no el número de veces que ha sido citado o tuiteado [33].

La ciencia depende de utilizar una estrategia lenta, reflexiva y metódica a recabar datos, analizarlos y presentar los resultados [34], sobre todo si pretende proporcionar información para promulgar políticas de salud pública eficaces. Del mismo modo, es improbable que los artículos que aparecen impresos solo tres semanas después de haber sido enviados por primera vez para su revisión se hayan sometido a una revisión por pares reflexiva y metódica. Las disciplinas que valoran más la cantidad de investigaciones, que su calidad, también tienen menos probabilidades de proteger la integridad científica durante las crisis.

La salud pública recurre en gran medida a disciplinas que atraviesan crisis de replicación [35-37], como la psicología, las ciencias biomédicas y la biología. Es similar a estas disciplinas en cuanto a su estructura de incentivos [38], diseños de estudios y métodos analíticos, y su falta de énfasis en la transparencia de los métodos y la replicación. Gran parte de la investigación en salud pública sobre la covid-19 muestra que adolece de métodos de baja calidad similares.

Volver a analizar la forma en que la disciplina retribuye a sus especialistas y evalúa su labor puede ayudarla a prepararse mejor para la próxima crisis de salud pública.

Referencias

1. Else, H. How a torrent of COVID science changed research publishing — in seven charts. *Nature*. 2020; 588(7839), 553. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03564-y>
2. Gorman, D. M. COVID-19 publications in top-ranked public health journals during the first phase of the pandemic. *Quantitative Science Studies*. May 01, 2023. 4(2), 535–546. https://doi.org/10.1162/qss_a_00257
3. Raynaud, M., Zhang, H., Louis, K., et al. COVID-19-related medical research: a meta-research and critical appraisal. *BMC Medical Research Methodology*. January 04, 2021. 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12874-020-01190-w>
4. Jung, R. G., Di Santo, P., Clifford, C., Prosperi-Porta, G., Skanes, S., Hung, A., Parlow, S., Visintini, S., Ramirez, F. D., Simard, T., & Hibbert, B. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications*. February 11, 2021. 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21220-5>
5. Zdravkovic, M., Berger-Estilita, J., Zdravkovic, B., & Berger, D. Scientific quality of COVID-19 and SARS CoV-2 publications in the highest impact medical journals during the early phase of the pandemic: A case control study. *PLoS One*. November 5, 2020; 15(11), e0241826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241826>
6. Wang, C., Pan, R., Wan, X., et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. March 06, 2020; 17(5), 1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
7. *International Journal of Environmental Research and Public Health* - Google Scholar Metrics. (n.d.). https://scholar.google.com/citations?hl=en&vq=med_publichealth&view_op=list_hcore&venue=kEa56xIDDN8J.2023
8. Edwards, M. A., & Roy, S. Academic research in the 21st century: Maintaining scientific integrity in a climate of perverse incentives and

- hypercompetition. *Environmental Engineering Science*. January 01, 2017; 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1089/ees.2016.0223>
9. Dennis M. Gorman. (n.d.). <https://scholar.google.com/citations?user=X1o1PaQAAAAJ&hl=en>
 10. Apetrei, C. Misinformation is a common thread between the COVID-19 and HIV/AIDS pandemics – with deadly consequences. *The Conversation*. August 24, 2022. <https://theconversation.com/misinformation-is-a-common-thread-between-the-covid-19-and-hiv-aids-pandemics-with-deadly-consequences-187968>
 11. Campbell, D. T., & Stanley, J. C. *Experimental and Quasi-Experiment AI Designs for Research*. Simon Fraser University. (n.d.). <https://www.sfu.ca/~palsy/Campbell&Stanley-1959-Exptl&QuasiExptlDesignsForResearch.pdf>
 12. Godby, M. E. Control group | Definition, Examples, & Facts. *Encyclopedia Britannica*. August 1, 2016. <https://www.britannica.com/science/control-group>
 13. Kolaski, K., Logan, L. R., & Ioannidis, J. P. A. Principles for good scholarship in systematic reviews. *Developmental Medicine & Child Neurology*. August 01, 2023. 66(4), 415–421. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15719>
 14. Hammerton, G., & Munafò, M. R. Causal inference with observational data: the need for triangulation of evidence. *Psychological Medicine*. March 08, 2021. 51(4), 563–578. <https://doi.org/10.1017/s0033291720005127>
 15. EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and transparency of health research. (n.d.). <https://www.equator-network.org/>
 16. Jung, R. G., Di Santo, P., Clifford, C., et al. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications*. February 11, 2021b; 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21220-5>
 17. Quinn, T. J., Burton, J. K., Carter, B., et al. Following the science? Comparison of methodological and reporting quality of covid-19 and other research from the first wave of the pandemic. *BMC Medicine*. February 23, 2021. 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01920-x>
 18. Zdravkovic, M., Berger-Estilita, J., Zdravkovic, B., & Berger, D. Scientific quality of COVID-19 and SARS CoV-2 publications in the highest impact medical journals during the early phase of the pandemic: A case control study. *PloS One*. November 05, 2020. 15(11), e0241826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241826>
 19. Erasmus, A., Holman, B., & Ioannidis, J. P. A. Data-dredging bias. *BMJ Evidence-based Medicine*. 2021; 27(4), 209–211. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111584>
 20. Palayew, A., Norgaard, O., Safreed-Harmon, K., Andersen, T. H., et al. Pandemic publishing poses a new COVID-19 challenge. *Nature Human Behaviour*. June 23, 2020; 4(7), 666–669. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0911-0>
 21. Horbach, S. P. J. M. Pandemic publishing: Medical journals strongly speed up their publication process for COVID-19. *Quantitative Science Studies*. August 01, 2020; 1(3), 1056–1067. https://doi.org/10.1162/qss_a_00076
 22. Jung, R. G., Di Santo, P., Clifford, C., Proserpi-Porta, G., Skanes, S., Hung, A., Parlow, S., Visintini, S., Ramirez, F. D., Simard, T., & Hibbert, B. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications*. February 11, 2021c; 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21220-5>
 23. Gorman, D. M. COVID-19 publications in top-ranked public health journals during the first phase of the pandemic. *Quantitative Science Studies*. May 01, 2023b; 4(2), 535–546. https://doi.org/10.1162/qss_a_00257
 24. Fanelli, D. “Positive” results increase down the hierarchy of the sciences. *PloS One*. April 07, 2010. 5(4), e10068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010068>
 25. Edwards, M. A., & Roy, S. Academic research in the 21st century: Maintaining scientific integrity in a climate of perverse incentives and hypercompetition. *Environmental Engineering Science*. January 01, 2017b; 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1089/ees.2016.0223>
 26. Nosek, B. A., Spies, J. R., & Motyl, M. Scientific utopia. *Perspectives on Psychological Science*. November 07, 2021. 7(6), 615–631. <https://doi.org/10.1177/1745691612459058>
 27. Apetrei, C. Misinformation is a common thread between the COVID-19 and HIV/AIDS pandemics – with deadly consequences. *The Conversation*. August 24, 2022b. <https://theconversation.com/misinformation-is-a-common-thread-between-the-covid-19-and-hiv-aids-pandemics-with-deadly-consequences-187968>
 28. Gorman, D. M. The rise of a mega-journal in public health publishing. *Learned Publishing*. August 10, 2023; 36(4), 712–719. <https://doi.org/10.1002/leap.156>
 29. Ioannidis, J. P. A., Pezzullo, A. M., & Boccia, S. The rapid growth of Mega-Journals. *JAMA*. March 20, 2023; 329(15), 1253. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.3212>
 30. Ormerod, R. J. The history and ideas of critical rationalism: the philosophy of Karl Popper and its implications for OR. *Journal of the Operational Research Society*. December 21, 2017; 60(4), 441–460. <https://doi.org/10.1057/palgrave.jors.2602573>
 31. West, J. D., & Bergstrom, C. T. (2021). Misinformation in and about science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. April 9, 2021; 118(15). <https://doi.org/10.1073/pnas.1912444117>
 32. Ioannidis, J. P. A. How to make more published research true. *PLoS Medicine*. October 21, 2014; 11(10), e1001747. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001747>
 33. Van Calster, B., Wynants, L., & Riley, R. D. Methodology over metrics: current scientific standards are a disservice to patients and society. *Journal of Clinical Epidemiology*. May 30, 2021. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00170-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00170-0/fulltext)
 34. Chiolero, A., Tancredi, S., & Ioannidis, J. P. A. Slow data public health. *European Journal of Epidemiology*. October 03, 2023; 38(12), 1219–1225. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01049-6>
 35. Nuzzo, R. How scientists fool themselves – and how they can stop. *Nature*. October 07, 2015; 526(7572), 182–185. <https://doi.org/10.1038/526182a>
 36. An open, Large-Scale, collaborative effort to estimate the reproducibility of psychological science. *Perspectives on Psychological Science*. November 07, 2012; 7(6), 657–660. <https://doi.org/10.1177/1745691612462588>
 37. Ioannidis, J. P. A. Why most published research findings are false. *PLoS Medicine*. August 30, 2005; 2(8), e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
 38. Hardwicke, T. E., Serghiou, S., Janiaud, P., Danchev, V., Crüwell, S., Goodman, S. N., & Ioannidis, J. P. Calibrating the scientific ecosystem through Meta-Research. *Annual Review of Statistics and Its Application*. November 01, 2019; 7(1), 11–37. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-031219-041104>

Herramientas Útiles

Cómo utilizar los datos de las solicitudes de comercialización de Health Canada para hacer análisis secundarios de nuevos medicamentos, productos biológicos y vacunas

(How to use the regulatory data from Health Canada for secondary analyses on new drugs, biologics and vaccines)

Bai I, Doshi P, Herder MBM

J Evidence-Based Medicine, 28 de octubre de 2023. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112475 (de libre acceso en inglés)

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

Tags: recuperar los ensayos clínicos, acceso a información sobre ensayos clínicos, transparencia en estudios clínicos, medicina basada en la evidencia, verificar los resultados de ensayos clínicos

Resumen

Incorporar los datos clínicos que tienen las agencias reguladoras nacionales de productos para la salud en análisis secundarios, como revisiones sistemáticas, puede ayudar a combatir el sesgo de publicación y la notificación selectiva de resultados, apoyando a su vez que la prescripción de medicamentos, productos biológicos y vacunas se haga en base a la evidencia existente.

Gracias a cambios recientes en la ley canadiense, Health Canada ha comenzado a divulgar los datos clínicos, tanto si ya se habían publicado como si no, a través de su base de datos en línea "Divulgación pública de información clínica" (*Public Release of Clinical Information* o PRCI). Ofrecemos orientación sobre cómo acceder y utilizar los datos regulatorios de la base de datos PRCI para realizar análisis secundarios de medicamentos y biológicos.

Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

- La mayoría de los análisis secundarios utilizan los ensayos publicados, que podrían verse afectados por el sesgo de publicación y el sesgo de informe selectivo. La incorporación de datos que tienen los reguladores puede cambiar sustancialmente las conclusiones de los análisis secundarios.

Lo que añade este estudio

- Este estudio describe cómo acceder y utilizar los datos regulatorios conseguidos en línea de Health Canada's Public Release of Clinical Information (PRCI), para hacer análisis secundarios de medicamentos, productos biológicos y vacunas.

Cómo este estudio podría afectar la investigación, la práctica o la política

- La incorporación de los datos regulatorios de la base de datos PRCI en los análisis secundarios podría mejorar significativamente la medicina basada en evidencia.

Un marco conceptual para intensificar cautelosamente el tratamiento contra el cáncer: Cómo optimizar el beneficio global y obviar la necesidad de ensayos de desescalada. (A conceptual framework for cautious escalation of anticancer treatment: How to optimize overall benefit and obviate the need for de-escalation trials).

Pourmir I, Van Halteren HK, Elaidi R, Trapani D, Strasser F, Vreugdenhil G, Clarke M.

Cancer Treat Rev. 2024;124:102693. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102693.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024*; 27 (2)

Tags: tratamientos oncológicos, toxicidad del tratamiento oncológico, ajuste de dosis en oncología, ensayos clínicos en oncología, toxicidad excesiva de quimioterapia, efectos adversos de tratamiento oncológico

Aspectos destacados

- Los diseños de los ensayos con fármacos oncológicos no suelen ser adecuados para determinar el umbral óptimo de eficacia.
- Esto significa que se podría estar administrando demasiado tratamiento, generando toxicidad innecesaria y socavando las tasas de éxito de los ensayos.
- Los ensayos de no inferioridad con desescalada requieren tiempo y recursos considerables.
- Proponemos una nueva forma de ir aumentando las dosis del tratamiento de forma cautelosa (*Framework for Cautious Escalation*) en los ensayos clínicos en oncología.
- Ir incrementando la dosis de tratamiento cautelosamente puede prevenir el sobretreatment, optimizar el uso de recursos y obviar la necesidad de ensayos de desescalada.

Resumen

Antecedentes. La forma en que se realizan los ensayos clínicos oncológicos, siguiendo las fases 1, 2 y 3, no aporta la información necesaria para determinar el umbral óptimo de eficacia de los nuevos tratamientos anticancerosos.

Consecuentemente, hay un riesgo elevado de sobredosificación y/o administración excesiva de tratamiento durante un tiempo innecesariamente prolongado, lo que conlleva un exceso de toxicidad y una mayor carga económica para la sociedad. A menudo, los ensayos de desescalada para la optimización de la dosis y para reducir la intensidad del tratamiento que se hacen después de la aprobación del producto no se realizan por falta de recursos y de tiempo. Por lo tanto, hay que reestructurar la forma como se desarrollan los oncológicos para lograr que la intensificación del tratamiento sistémico del cáncer se haga de forma cautelosa, para garantizar que su eficacia sea óptima y sostenible.

Métodos. En este manuscrito discutimos oportunidades para generar la información necesaria para aumentar la dosis de forma cautelosa, basándonos en los modelos de crecimiento del cáncer y en la cinética de la muerte de las células cancerígenas, así como biomarcadores exploratorios, con el objetivo de diseñar el ensayo óptimo de superioridad de fase 3. Posteriormente,

comparamos el tamaño de la muestra que se necesitaría para un ensayo de superioridad de fase 3, seguido del necesario ensayo de desescalada, con el tamaño de la muestra que se requeriría para un ensayo de fase 3 con múltiples brazos, cada uno con una intervención de diferente intensidad. Todos los elementos esenciales se estructuran dentro de una Estrategia para la Escalada Cautelosa. La discusión utiliza ejemplos de cáncer de mama, pero la estrategia pretende ser aplicable a todos los tipos de cáncer.

Resultados. La Estrategia para la Escalada Cautelosa es un modelo prometedor de desarrollo clínico en oncología, su objetivo es prevenir el sobretratamiento y los problemas que se le asocian, especialmente con respecto al número de ciclos de tratamiento repetitivos. Es de esperar que aumente la relevancia y la tasa de éxito de los ensayos clínicos, y ofrezca mejores resultados centrados en el paciente.

Buenas prácticas para la gestión y el intercambio de datos en la investigación biomédica experimental (*Best Practices for Data Management and Sharing in Experimental Biomedical Research*)

Teresa Cunha-Oliveira, John P.A. Ioannidis, Paulo J. Oliveira
Physiological Reviews, 7 de marzo de 2024

<https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2023>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: integridad de la ciencia, reproducibilidad de los resultados de los ensayos, avance científico, compartir datos de ensayos clínicos, forma de compartir datos de ensayos clínicos, bases de datos, rendimiento de bases de datos

La gestión eficaz de los datos es crucial para la integridad y reproducibilidad científicas, la piedra angular del avance científico. Los datos bien organizados y documentados permiten validar los resultados y construir sobre ellos. La gestión de datos abarca, entre otras, las siguientes actividades: su organización, documentación, almacenamiento, intercambio y preservación. Una gestión sólida de los datos fortalece la credibilidad, fomenta la confianza entre la comunidad científica y beneficia las carreras de los investigadores.

En biomedicina experimental, la gestión integral de datos es vital porque los protocolos son típicamente complejos, los metadatos extensos y las bases de datos son grandes. Los experimentos de bajo rendimiento, en particular, requieren una gestión cuidadosa para abordar las variaciones y errores en los protocolos y la calidad de los datos sin procesar. Las prácticas de investigación transparentes y responsables se basan en la documentación precisa de los procedimientos, la recopilación de datos y los

métodos de análisis. Una gestión adecuada de los datos garantiza la preservación y accesibilidad a largo plazo de bases de datos valiosas. Los datos bien gestionados se pueden revisar, lo que contribuye a la acumulación de conocimiento y a posibles nuevos descubrimientos.

La investigación financiada con fondos públicos conlleva más responsabilidades, en materia de transparencia, asignación de recursos y evitar redundancias. Cumplir con las expectativas de las agencias de financiación requiere cada vez metodologías más rigurosas, adherencia a estándares, documentación integral y el intercambio generalizado de datos, códigos y otros recursos auxiliares.

Esta revisión aporta información crítica sobre los datos sin procesar y procesados, metadatos, bases de datos de alto rendimiento versus de bajo rendimiento, el uso de un lenguaje común para la documentación, guías para hacer los experimentos y para informar sobre ellos, sistemas eficientes de gestión de datos, prácticas de intercambio y repositorios relevantes. Presentamos sistemáticamente los recursos disponibles y las mejores prácticas para que investigadores biomédicos experimentales puedan utilizarlas ampliamente.

Globalización y Ensayos Clínicos

Equidad global en los ensayos clínicos: Declaración política de la ASCO

(*Global Equity in Clinical Trials: An ASCO Policy Statement*)

Al Sukhun SA, Vanderpuye V, Taylor C, Ibraheem AF, Wiernik Rodriguez A, Asirwa FC, Francisco M, Moushey A.

JCO Glob Oncol. 2024;10:e2400015. doi: 10.1200/GO.24.00015.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10954071/> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: equidad en la participación en ensayos clínicos, ampliar el reclutamiento para ensayos clínicos en otros países, ensayos clínicos en oncología, diversidad en la participación en ensayos clínicos

La ASCO es una sociedad que agrupa a profesionales de diversas partes del mundo, representa a más de 50.000 médicos, otros profesionales de la salud y personas dedicadas a defender los intereses de los pacientes oncológicos en más de 100 países; y se especializa en el tratamiento, el diagnóstico y la prevención del cáncer, y hace abogacía sobre temas relacionados con la

enfermedad. Los esfuerzos de la ASCO se centran en crear un mundo en que se prevenga o se cure el cáncer, y en el que todos los supervivientes estén sanos, y lo hace a través de actividades de investigación, educación y promoción de servicios de atención al paciente de gran calidad. En esta lucha, la equidad en los servicios de salud sigue siendo el principio rector que aplica a todas sus actividades relacionadas con los servicios para pacientes oncológicos. Esta declaración política de la ASCO hace hincapié en la urgente necesidad de lograr la equidad global en los ensayos clínicos, con el objetivo de mejorar el acceso y la

representatividad de los participantes en los proyectos de investigación oncológica, ya que no sólo mejora los resultados de las intervenciones en este tipo de pacientes, sino que también contribuye a la equidad y justicia en la atención en salud.

Nota de Salud y Fármacos: Vale la pena notar que los autores de este artículo proceden de países de bajos y medianos ingresos y algunos de ellos han recibido financiamiento de la industria farmacéutica. Salud y Fármacos considera que antes de reclutar a

pacientes para participar en ensayos clínicos en oncología, habría que establecer mecanismos para asegurar que los ensayos clínicos que se hacen son necesarios, están bien diseñados y tienen potencial para añadir valor terapéutico a los tratamientos existentes. Según datos de la misma industria, solo el 4% de los productos oncológicos que se prueban en seres humanos acaban siendo aprobados por las agencias reguladoras, y entre los que se aprueban son pocos los que realmente contribuyen a alargar o mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Globalización de los ensayos clínicos patrocinados por la industria para la investigación del cáncer de mama, pulmón y colon: tendencias, amenazas y oportunidades

(Globalisation of industry-sponsored clinical trials for breast, lung and colon cancer research: trends, threats and opportunities)

Payedimarri AB, Mouhssine S, Aljadeeah S, et al

BMJ Oncology 2023;2:e000101. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000101

<https://bmjoncology.bmj.com/content/2/1/e000101> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: aumento del reclutamiento en países en desarrollo, ensayos clínicos injustos, ensayos clínicos en países de bajos ingresos, ensayos clínicos en oncología. Distribución riesgo beneficio en la investigación biomédica

Resumen

Objetivo. Los cánceres que más muertes ocasionan son los de mama, pulmón y colon. Los países de bajos y medianos ingresos tienen menos acceso a los tratamientos innovadores que los países más ricos. Se investigó la distribución geográfica de los ensayos clínicos patrocinados por la industria y la divulgación de sus resultados en los registros de ensayos clínicos.

Métodos y análisis. Se realizó una búsqueda en ClinicalTrials.gov por: (i) tipo de estudio: intervencional; (ii) enfermedad: cáncer de mama, pulmón, colon; (iii) fases: I-IV; (iv) financiador: industria. Se extrajeron los ensayos registrados a 30 de junio de 2018; para los ensayos que ya se habían finalizado, se realizó una segunda extracción el 30 de septiembre de 2022.

Resultados. Se incluyeron 4.177 ensayos. Los ensayos de fase I-IV que involucraron solo a países de ingresos altos fueron 3.254/4.177 (77,9%), mientras que 923/4.177 (22,1%) incluyeron al menos un centro de investigación ubicado en países de medianos ingresos. La mayoría de los ensayos de fase III (416/688; 60,5%) incluyeron a un país de medianos ingresos, unos pocos solo incluyeron a centros situados en países de medianos y bajos ingresos (6/416, 1,4%), algo más de la mitad solo incluyeron a países de medianos -altos ingresos (225/416, 54,1%) y menos de la mitad a países de medianos ingresos bajos y altos (185/416, 44,5%). Los ensayos de fase IV incluyeron a países de medianos ingresos en 45/89 (50,6%) casos. Los ensayos de fase I y II incluyeron a países de medianos ingresos en proporciones menores (72/950, 7,6% y 390/2450, 15,9%, respectivamente). No se realizó ningún ensayo en países de ingresos bajos. Entre los ensayos que se completaron, 430 de 1854 (23,2%) incluían a países de medianos ingresos. No se habían incluido los resultados de los ensayos en el registro para el 63,4% (1176/1854) de los ensayos, ni para el 49,5% (213/430) de los ensayos que se realizaron en países de medianos ingresos.

Conclusión Los ensayos clínicos para tratamientos de cáncer de mama, pulmón y colon se realizan cada vez más en los países

que probablemente no podrán acceder a medicamentos innovadores. Además, no se implementa ningún ensayo patrocinado por la industria en países de bajos ingresos. Hay que tomar medidas que garanticen el reparto de beneficios entre los países donde se realizan los ensayos, que mejoren la transparencia y que estimulen la investigación dirigida a las necesidades de los países de bajos ingresos.

Lo que ya se sabe sobre este tema

- La globalización de los ensayos clínicos es un fenómeno bien conocido, tanto en lo que respecta a la investigación patrocinada por la industria como a la no comercial.
- La mayoría de los pacientes con cáncer que residen en los países de bajos y medianos ingresos carecen de acceso a tratamientos innovadores, aunque se considera que los países de medianos ingresos contribuyen significativamente al avance de la investigación clínica en este campo.

Qué aporta este estudio

- Nuestro análisis de la distribución geográfica de los ensayos clínicos patrocinados por la industria para el cáncer de mama, pulmón y colon indica que hay una participación significativa de los países de medianos ingresos en los ensayos de fase III y fase IV.
- No hay ensayos clínicos de cáncer de mama, pulmón y colon patrocinados por la industria en los países de bajos ingresos.
- En el registro de ensayos no se informa una fracción significativa de los resultados de los ensayos clínicos.

Cómo podría este estudio afectar la investigación, la práctica o la política

- Las instituciones de investigación y los investigadores de los países de medianos ingresos deberían estar facultados para asumir un papel de liderazgo en la agenda de investigación sobre el cáncer.
- La agenda de investigación y desarrollo del cáncer debería incluir a los países de bajos ingresos, con el fin de abordar sus necesidades específicas, no cubiertas, en la atención oncológica.

- Hay que tomar medidas reguladoras y legislativas para garantizar la disponibilidad y asequibilidad de los

medicamentos innovadores en los países que participaron en los ensayos patrocinados por la industria, y garantizar la total transparencia de los resultados de los ensayos.

España. El aumento de los ensayos clínicos dificulta el reclutamiento de pacientes

Rocío Antolín

El Economista, 27 de marzo de 2024

<https://www.economista.es/salud/noticias/12742064/03/24/el-aumento-de-los-ensayos-clinicos-dificulta-el-reclutamiento-de-pacientes.html>

- Hay muchos estudios y no tantos participantes, lo que dificulta el alcance del número necesario para realizar la investigación
- Existen otros retos como la existencia de "cultura de investigación" en los hospitales

Cada año la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) aprueba la realización de 1.000 alrededor de ensayos clínicos. La sanidad privada realiza parte de estos estudios. Sin embargo, hoy en día se enfrenta a una serie de dificultades o retos para llevarlos a cabo: el reclutamiento de pacientes y la existencia de cultura de investigación.

Actualmente España lidera el campo de los ensayos clínicos en Europa. "Cuando preguntas a una gran farmacéutica cuáles son los países que más reclutan en el mundo, el ranking habitual suele ser primero Estados Unidos y después España", afirma el director científico de la Fundación de Investigación HM Hospitales, el doctor José María Castellano. Y es que, según los expertos, el país se ajusta más que otras regiones a la hora de incluir a los pacientes en un estudio y realiza un mejor seguimiento y cumple de manera adecuada los protocolos.

Conforme a datos de Farmaindustria, de los 1.944 ensayos que ha autorizado la Unión Europea a través del nuevo sistema de registro centralizado CTIS, España ha participado en 845 estudios (el 43% del total). Además, ha sido responsable de coordinar la autorización de 350 investigaciones en la UE. Por otra parte, uno de cada cuatro ensayos está enfocado a las enfermedades raras y los estudios pediátricos suponen ya un 15% del total. "La mayoría de los ensayos que se realizan en los centros españoles se hacen en sus etapas más precoces, a diferencia de lo que sucedía hace una década", indica la directora del Departamento de Investigación Traslacional de Farmaindustria, Amelia Martín Uranga.

La sanidad privada española está compuesta por el 56% de los hospitales de la península. La investigación está en auge en el sistema de salud. En 2022 – últimos datos públicos – se realizaron hasta 1.436 ensayos clínicos. Este dato se traduce en que la mitad de los estudios realizados ese año pertenecían a este sector, según la 32 publicación de BD Metrics del Proyecto Best.

El 45,1% de los estudios se dirigen a encontrar nuevas terapias contra el cáncer. Le sigue la neurociencia, con un 8,6%; hematología, con un 6,7%; respiratorio, con un 6,6% y vacunas, con un 5,3%. Cabe subrayar que casi la mitad de los ensayos clínicos se desarrollaban en fases tempranas. Asimismo, donde se realiza más investigación es en Madrid, Cataluña y la Comunidad Valenciana.

Los ensayos clínicos en los hospitales privados poseen unas dificultades o retos. Por un lado, la existencia de investigadores buenos con estudios de calidad y un personal bien preparado. "Tener un equipo de personas que tengan la formación y las ganas de hacer investigación es complicado", dice el director científico corporativo de Vithas y director gerente de la Fundación Vithas, Ángel Ayuso.

Cada ensayo clínico se abre a una multitud de hospitales. Es cierto, que por volumen, la mayor proporción de los pacientes reclutados proviene de la sanidad pública. No obstante, hoy en día, el porcentaje de estudios que se realizan en la sanidad privada es "muy alto", según los investigadores. Cabe subrayar que normalmente la gran mayoría de los ensayos clínicos son el resultado de arreglos público – privados.

Existen dificultades para reclutar pacientes para ensayos clínicos. En la actualidad, hay muchos estudios – incluso algunos con criterios muy parecidos compiten dentro del mismo centro - y no tantos pacientes. "Como médico e investigador tienes que asegurarte de que ese paciente puede tener un ensayo lo más parecido a lo que él necesita. Pero esa es la parte ética. Si tienes muchos ensayos que están compitiendo a veces es difícil encontrar pacientes", expone Ángel Ayuso. "Hay que hacer una apuesta firme, tener los recursos, personal y espacios necesarios para llevar a cabo los ensayos clínicos en el ámbito privado", resume José María Castellano.

Otro reto es la existencia de "cultura de investigación". Todas las áreas del hospital deben estar volcadas en que el estudio salga adelante. "Un ensayo implica coordinarte con enfermería, farmacia, imagen, laboratorio, anatomía patológica, etcétera. Deben estar todos los servicios perfectamente coordinados", explica Ayuso.

"No todos los hospitales privados tienen una estructura para llevar a cabo investigaciones", apunta Castellano. Y es que, los servicios de los centros deben estar bien estructurados y conectados, pero hay algunos que "prácticamente son una inmobiliaria". "Se alquila la consulta de los martes y jueves de 5 a 6 a un médico para atender a los pacientes. Hay muchos doctores de la pública que vienen a pasar consulta u operar a la privada. Ahora por lo menos los centros de los grandes grupos hospitalarios cada vez se parecen más al funcionamiento de los públicos", dice el director científico corporativo de Vithas.

Pero, ¿cómo se atraen los ensayos clínicos a los hospitales privados? Según explican los investigadores, existen diferentes métodos. Por ejemplo, Vithas lleva a cabo esta acción a través de su fundación sin ánimo de lucro con el objetivo de aumentar la transparencia de la investigación. Un factor clave en la elección

del lugar del estudio por parte de las farmacéuticas es el prestigio de los investigadores. "Las farmacéuticas lanzan un ensayo y escogen un hospital porque conocen a los investigadores porque tienen mucho renombre", explica el director gerente de la Fundación Vithas.

Los ensayos tienen un promotor, que es el que tiene la idea y se hace cargo de la parte económica. Además, muchas veces la organización del estudio se delega en empresas conocidas como Clinical Research Organization (CRO).

A finales de 2023, Quirónsalud tenía en proceso más de 1.300 ensayos clínicos, el 28% iniciados en 2022, según datos de la IV Jornada de Investigación del grupo hospitalario. Además, un año antes participaron en 1.313 estudios. De estos, 193 se encontraban en etapas tempranas (fase I o II). La oncología, enfermedades infecciosas, inflamatorias y crónicas, renales, metabólicas y cardiovascular fueron las áreas terapéuticas que más investigaron, según la firma de centros hospitalarios.

Por su parte, HM Hospitales tenía más de 300 ensayos clínicos abiertos el año pasado en los que participaron más de 1.000 pacientes. En concreto, el 36% estaban en fase I, el 18% en fase II, el 29% en fase III, el 3% en fase IV y el 14% eran observacionales.

Respecto a las áreas terapéuticas, entre el 60 y 70% de los estudios estaban dirigidos a desarrollar terapias contra el cáncer. "Nuestra unidad de ensayos clínicos oncológicos en fase I incluyó casi 250 pacientes el año pasado", apunta Castellano. Además, el año pasado había alrededor de 30 investigaciones para probar innovadoras moléculas para indicaciones en el campo de la cardiología. No obstante, Jose María Castellano destaca la rama de neurología. "Hemos publicado resultados que han cambiado las guías europeas en el manejo del párkinson a través de la utilización de ultrasonidos de alta intensidad", dice.

Por otra parte, actualmente Vithas tiene abiertos 70 ensayos. "Nos centramos sobre todo en oncología, por ejemplo en el cáncer de pulmón. Además, investigamos en endocrinología, que

estamos terminando algunos fase III es muy posible que el año que viene o el siguiente puedan llegar al mercado; neumología y cardiología, que estamos probando nuevas moléculas para reducir el riesgo cardiovascular. También en neurología tenemos ensayos con moléculas nuevas que seguro van a llegar al mercado en el campo de la esclerosis múltiple o la epilepsia", explica Ayuso.

Los investigadores de la sanidad privada apuntan que cada vez más la inversión se dirige al sector público. "No están teniendo en cuenta que en el terreno privado se está haciendo cada vez más investigación clínica, traslacional y de mejor calidad", dice Ángel Ayuso. "Las ayudas que se reciben para llevar a cabo los estudios es muy poca. La mayoría van a la pública", agrega.

Nota de Salud y Fármacos. El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Gregorio Marañón está compuesto por un equipo multidisciplinar de 24 profesionales y forma parte de la Comisión de Investigación Sanitaria del Instituto de Investigación Gregorio Marañón. Durante 2023, este comité evaluó un total de 114 ensayos clínicos con medicamentos, lo que representa un aumento del 47% en comparación con 2020, y lo sitúa la cabeza en España, (https://www.cope.es/emisoras/comunidad-de-madrid/noticias/comite-etica-del-hospital-gregorio-maranon-lider-evaluacion-ensayos-clinicos-2023-20240327_3218445)

Por otra parte, la nueva normativa andaluza reduce a la mitad el tiempo que tienen los CEI para revisar un protocolo patrocinado por la industria. "Los comités de ética de investigación en salud se adaptan a la norma de simplificación administrativa y, entre los cambios que se introducen, la Junta de Andalucía ha destacado la "agilización" en la emisión de dictámenes y la "modificación" de composición y funciones del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía. Leer más:

<https://www.europapress.es/esandalucia/sevilla/noticia-comites-etica-investigacion-salud-reduciran-mitad-tiempo-emitiran-dictamenes-20240327114608.html>

Ensayos Clínicos y Ética

La Declaración de Helsinki en la literatura de bioética desde su última revisión en 2013.

(The Declaration of Helsinki in bioethics literature since the last revision in 2013).

Ehni HJ, Wiesing, U..

Bioethics, 2024;38:335–343. <https://doi.org/10.1111/bioe.13270> (de libre acceso en inglés)

Resumen

La Asociación Médica Mundial ha anunciado el inicio de un nuevo proceso de revisión de la Declaración de Helsinki. En este artículo se señalan las críticas que se han formulado en la literatura sobre bioética, en particular desde la última revisión.

Además, se discuten las críticas que ya se habían hecho en la literatura antes de la última revisión y que siguen generando discusión. Se analiza la plausibilidad de la recomendación de hacer cambios a la Declaración de Helsinki.

Medicamentos contra el cáncer: ¿vicio privado en beneficio público?

(Cancer medicines: a private vice for public benefit?)

Sullivan Richard

ecancer 2024; 18 ed131

<https://ecancer.org/en/journal/editorial/131-cancer-medicines-a-private-vice-for-public-benefit> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: codicia de la industria farmacéutica, costo del tratamiento oncológico, precio del tratamiento oncológicos, tratamientos contra el cáncer asequibles, equidad en el acceso a tratamientos oncológicos

Resumen

Los medicamentos contra el cáncer han llegado a ser una de las tecnologías médicas que más dominan en el mundo. Generan enormes beneficios para la industria biofarmacéutica, y además estimulan las actividades de investigación y de cabildeo de los financiadores públicos, organizaciones de pacientes, comunidades clínicas y científicas y los ecosistemas políticos federales. El desajuste entre el precio, la asequibilidad y el valor

de muchos medicamentos oncológicos y las necesidades mundiales ha generado un importante debate político y, sin embargo, apenas se observan cambios en el comportamiento de los principales actores, desde las entidades públicas que financian la investigación hasta las autoridades reguladoras. En este análisis político discutimos si, teniendo en cuenta el dinero y el poder inherentes a este sistema, se puede alcanzar algún tipo de consenso y política mundial razonables para ofrecer medicamentos contra el cáncer asequibles y equitativos que proporcionen sistemáticamente beneficios clínicamente significativos.

Cartas de advertencia de la FDA: polémica en un instituto psiquiátrico - Dos cartas, una dirigida a un psiquiatra, tras el suicidio de un participante en un ensayo. (FDA Warning Letters Detail Controversy at Psychiatric Institute — Two letters - one to a psychiatrist - follow reports of a trial participant's suicide)

Jennifer Henderson

MedPage Today, 2 de abril de 2024

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/109469>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: fraude en la investigación, violación de los derechos de los participantes en ensayos clínicos, ensayos clínicos en psiquiatría, desempeño del CEI, eventos adversos en ensayos clínicos en psiquiatría, subreporte de eventos adversos, deficiencias en la implementación de ensayos clínicos

La FDA ha enviado un par de cartas de advertencia al Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York y a un médico-investigador que trabajaba allí.

Las cartas se refieren a la protección de los sujetos humanos, y siguen de cerca la controversia que rodea la investigación que había dirigido el psiquiatra Bret Rutherford, MD.

Se había informado previamente que un participante en un ensayo clínico para determinar si la levodopa, el medicamento contra el Parkinson, también sirve para tratar la depresión se suicidó [1], y posteriormente se suspendió el ensayo.

Ahora, las cartas de advertencia de la FDA han aportado información sobre las inspecciones que realizó la agencia al comité de ética en investigación (en EE UU se conocen como IRB) del instituto psiquiátrico y al centro de investigación clínica de Rutherford.

Al dirigirse al Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York [2], que forma parte del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia, en la ciudad de Nueva York, los funcionarios de la FDA indicaron que el CEI del centro no cumplía los requisitos legales que rigen la protección de los seres humanos.

Según la carta, el CEI no preparó, mantuvo ni siguió procedimientos escritos para asegurar la pronta presentación de

informes, incluyendo los informes que hay que entregar a los funcionarios institucionales correspondientes y a la FDA.

Por ejemplo, el 9 de agosto de 2021, en una reunión, el CEI determinó que un evento adverso grave de muerte por suicidio era un problema imprevisto que implicaba riesgos para los seres humanos. Sin embargo, el CEI no lo informó a la FDA.

Otros casos que no se informaron a la agencia fueron: el 7 de febrero de 2022, el CEI revisó y debatió un incumplimiento grave por parte de un investigador, quién redujo la dosis de la medicación desviándose de lo que decía el protocolo aprobado por el CEI, añadía la carta. Y el 11 de julio de 2022, el CEI determinó que el hecho de que un investigador no reportara un evento adverso grave al CEI, no estableciera o documentara consistentemente la elegibilidad de los participantes y no realizara todas las evaluaciones requeridas, constituía un incumplimiento grave y sostenido.

Además, el CEI no revisó la propuesta de investigación durante las reuniones convocadas en las que estuvieron presentes la mayoría de sus miembros, y que incluyeron como mínimo a un miembro preocupado especialmente por los aspectos no científicos, continúa la carta.

Los funcionarios de la FDA escribieron en la carta de la agencia a Rutherford [3], que el psiquiatra no pudo garantizar que la investigación clínica se llevara a cabo de acuerdo con un plan institucional.

Aunque la carta que se hizo pública omitía identificadores específicos, se señalaba que, en el momento de hacer el cribado, varios de los sujetos inscritos estaban en tratamiento con

antidepresivos y no se sometieron a los requisitos del protocolo: reducción de la medicación y un periodo de lavado.

En concreto, según la carta, los sujetos no dejaron de tomar los antidepresivos durante cinco semividas de eliminación o dos semanas (lo que fuera más largo) antes de su aleatorización.

En última instancia, la FDA señaló en ambas cartas que éstas no pretendían ser una lista exhaustiva de deficiencias.

Según los documentos, el Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York y Rutherford disponían de 15 días hábiles a partir de la recepción de las respectivas cartas para notificar a la FDA las medidas que hubieran adoptado o tuvieran previsto adoptar en relación con las infracciones. De no abordar el asunto, se podrían adoptar medidas reglamentarias.

Un portavoz del instituto psiquiátrico escribió un correo electrónico a MedPage en el que hacía las siguientes observaciones: "El Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York está plenamente comprometido con la protección de la salud y la seguridad de todos los participantes en los programas.

Aunque no podemos hacer comentarios sobre una revisión en curso, seguiremos trabajando con la FDA en relación con este asunto."

Por su parte, Rutherford ya no es miembro del departamento de psiquiatría de Columbia ni trabaja en el Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York. No respondió inmediatamente a la solicitud de comentarios de MedPage Today.

Referencias

1. Maria Sole Campinoti. After reported suicide of participant, human research studies suspended at psychiatric institute affiliated with Columbia University, 11 de agosto de 2023 <https://www.cnn.com/2023/08/11/us/columbia-university-psychiatric-research-suspended/index.html>
2. FDA. New York State Psychiatric Institute IRB, 21 de marzo de 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/new-york-state-psychiatric-institute-irb-670989-03212024>
3. FDA. Bret R. Rutherford, M.D. MARCS-CMS 670544 — March 21, 2024 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bret-r-rutherford-md-670544-03212024>

Sangre contaminada en el Reino Unido: el primer ministro se disculpa

Aurelien Breeden

New York Times, 21 de mayo de 2024

<https://www.nytimes.com/es/2024/05/21/espanol/reino-unido-informe-sangre-contaminada.html>

Una investigación de casi seis años descubrió que gran parte de la muerte de unas 3000 personas y la infección de otras más de 30.000 con distintos virus podrían haberse evitado.

El primer ministro británico, Rishi Sunak, presentó el lunes una contundente disculpa a las víctimas y familiares de uno de los peores fracasos sanitarios del país, después de que un demoledor informe revelara que las contaminaciones sanguíneas que mataron a 3000 personas e infectaron a otras más de 30.000 podrían haberse evitado en gran medida.

"Este es un día de vergüenza para el estado británico", dijo Sunak a los legisladores en la Cámara de los Comunes, donde presentó una "disculpa sincera e inequívoca" por lo que calificó de fallos reiterados de los funcionarios británicos.

"Lo siento de verdad", dijo, pocas horas después de la publicación de un [informe](#) [1] largamente esperado que identificaba un "catálogo de fallos" a lo largo de dos décadas por parte de funcionarios gubernamentales y médicos británicos, la mayoría de ellos errores evitables que luego fueron encubiertos.

El informe de 2000 páginas es el producto de una investigación de casi seis años que [el gobierno británico ordenó en 2017](#) tras décadas de presión de las víctimas y sus familias [2].

"El informe de hoy muestra un fracaso moral de décadas en el corazón de nuestra vida nacional", dijo Sunak. "En todos los niveles, las personas y las instituciones en las que depositamos nuestra confianza fallaron de la manera más desgarradora y devastadora".

Prometió que el gobierno pagaría una "indemnización integral" a los infectados y a sus familias, pero dijo que los detalles de esos planes se darían a conocer el martes. También prometió que el gobierno estudiaría las "amplias recomendaciones" del informe para evitar que se repitan los fallos.

El gobierno británico había acordado en 2022 distribuir a cada víctima un pago provisional de £100.000 libras, unos US\$127.000.

El informe independiente pone en el punto de mira al Servicio Nacional de Salud británico, identificando "fallos sistémicos, colectivos e individuales" por parte de las autoridades cuando decenas de miles de personas fueron infectadas por transfusiones de sangre contaminada o productos sanguíneos contaminados desde los años 70 hasta principios de los 90. Las autoridades de la época y los sucesivos gobiernos se negaron a reconocer esos fallos, según el informe.

"Para salvar las apariencias y ahorrar gastos, se ha ocultado gran parte de la verdad", afirma el informe.

Según el informe, más de 26.000 personas contrajeron hepatitis C a través de transfusiones de sangre entre 1970 y 1991. Entre quienes recibieron productos sanguíneos contaminados, a unas 1250 personas se les transmitió el VIH, entre ellas unos 380 niños; otras 5000 desarrollaron una forma crónica de hepatitis C.

"Este desastre no fue un accidente", dijo Brian Langstaff, exjefe del Tribunal Supremo que dirigió la investigación, en una conferencia de prensa en Londres abarrotada de víctimas de la contaminación y sus familias. Estos vitorearon y aplaudieron mientras ponía al descubierto lo que, según él, era una cadena de

fallos atroces de funcionarios de la salud y del gobierno británico que “no antepusieron la seguridad de los pacientes”.

“La gente confió en los médicos y el gobierno para mantenerlos a salvo, y esa confianza fue traicionada”, dijo Langstaff. “El Servicio Nacional de Salud y los sucesivos gobiernos agravaron la agonía al negarse a aceptar que se había hecho mal”.

Las víctimas de la contaminación sanguínea y sus familias expresaron su alivio por las conclusiones del informe, pero también su enfado por haber tardado tanto. Algunas víctimas murieron antes de que terminara la investigación —o incluso antes de que empezara—, al igual que algunos de los funcionarios a quienes se podría haber exigido responsabilidades.

Andy Evans, un veterano activista que tenía 13 años cuando descubrió que una transfusión de sangre para su hemofilia le había [contagiado](#) el VIH, dijo que se sentía “validado y reivindicado”.

“Han cuestionado y negado lo que nos pasó durante generaciones”, dijo Evans. “Este informe pone fin a eso”.

Algunos de los fallos señalados en el informe se produjeron antes de que naciera Sunak, pero Langstaff afirmó que hasta hace poco los gobiernos habían mostrado una “actitud defensiva institucional”, restando importancia o negando los errores cometidos en el pasado, incluso cuando los pacientes infectados seguían muriendo.

En algunos casos, dijo Langstaff, los documentos fueron “deliberada e injustamente destruidos para intentar que la verdad sea más difícil de revelar”.

La investigación no estaba facultada para recomendar acciones penales, y no estaba claro de inmediato si el informe daría lugar a alguna.

“Si hay pruebas claras y hay una vía para ello, entonces es algo que obviamente el gobierno tendrá que abordar”, dijo el lunes a la radio LBC John Glen, el funcionario del gobierno británico que ha estado a cargo de los asuntos relacionados con la investigación sobre la sangre contaminada.

El escándalo tiene sus raíces en las décadas de 1970 y 1980, cuando miles de pacientes estuvieron expuestos a la sangre contaminada. Algunos necesitaron transfusiones tras accidentes, intervenciones quirúrgicas o complicaciones durante el parto.

Muchos otros eran pacientes con hemofilia, una enfermedad genética que impide que la sangre coagule correctamente. En aquella época, a muchos de ellos se les suministraba un tratamiento derivado del plasma sanguíneo llamado Factor VIII que proporcionaba la proteína que les faltaba a los pacientes hemofílicos para que su sangre coagulara.

El tratamiento se realizaba utilizando bancos de plasma de miles de donantes, lo que significaba que incluso un pequeño número de donaciones contaminadas podía contaminar toda una reserva. (Más tarde se desarrollaron proteínas sintéticas del factor de coagulación).

El Servicio Nacional de Salud importaba parte del Factor VIII de Estados Unidos, donde muchas donaciones procedían de presos o drogadictos a quienes se había pagado por donar sangre, lo que aumentaba el riesgo de contaminación con VIH o hepatitis C.

Durante años, el gobierno británico y las autoridades de la salud insistieron en que las infecciones eran involuntarias, que los pacientes recibieron la mejor atención disponible y que la detección de la hepatitis C no podría haberse realizado antes.

Sin embargo, Langstaff afirmó que las autoridades británicas ignoraron las primeras señales de advertencia —algunas de las cuales se remontan a la década de 1940— de que las transfusiones de sangre podían transmitir enfermedades como la hepatitis. Tampoco examinaron adecuadamente a los donantes de alto riesgo, no informaron a los pacientes de los riesgos y tardaron en adoptar las nuevas pruebas que utilizaban otros países.

La Organización Mundial de la Salud ya había señalado en 1952 cómo reducir el riesgo de transmisión de la hepatitis a través de la transfusión de sangre y productos sanguíneos, por ejemplo, seleccionando cuidadosamente a los donantes y evitando grandes grupos de donantes. Sin embargo, las autoridades británicas siguieron muy poco o nada de estos consejos, añadió.

El informe descubrió que las autoridades británicas no consiguieron un suministro nacional suficiente de concentrados de Factor VIII a partir del plasma de donantes del Reino Unido y, en 1973, autorizaron la importación de productos sanguíneos de Estados Unidos y de Austria, a pesar de que esos tratamientos “se consideraban menos seguros que los tratamientos nacionales actuales para los trastornos hemorrágicos”.

En algunos casos, incluso se utilizó a las víctimas en ensayos médicos sin su consentimiento. En otros, se retrasaron u ocultaron diagnósticos, lo que llevó a los pacientes a contagiarse a sus parejas sin saberlo.

El grupo de investigación —compuesto por profesionales del derecho, investigadores y funcionarios públicos— escuchó a personas contagiadas y a sus familiares y seres queridos, expertos médicos y en ética, funcionarios públicos y políticos.

Las víctimas y sus familiares habían considerado insuficientes las anteriores investigaciones y [ofertas de indemnización](#). En 2009, [un informe independiente](#) [3] concluyó que la tragedia podría haberse evitado si se hubieran suspendido las importaciones de sangre de EE UU, pero no llegó a culpar a médicos ni empresas concretas, y no se llamó a declarar a ningún funcionario del Departamento de Salud.

En 2015, [una investigación en Escocia](#) [4] dio lugar a una disculpa de David Cameron, entonces primer ministro, pero la investigación fue considerada insatisfactoria por las víctimas y sus familias porque no pudo llamar a testigos fuera de Escocia.

Otros países, como [Estados Unidos](#) [5] y [Japón](#) [6], se han enfrentado a escándalos similares.

[En Francia](#), varios altos funcionarios de salud [fueron condenados en 1992](#) [7] por distribuir sangre contaminada, y el entonces

ministro de Salud fue [condenado en 1999](#) por negligencia. Pero no fue castigado, y otros dos altos funcionarios, entre ellos Laurent Fabius, entonces primer ministro, fueron absueltos [8].

Referencias

1. Infected Inquiry Report, 20 de mayo de 2024. <https://www.infectedbloodinquiry.org.uk/reports/inquiry-report>
2. U.K. Orders New Inquiry Into Contaminated-Blood Scandal NYTimes, 11 d julio de 2017 <https://www.nytimes.com/2017/07/11/world/europe/uk-contaminated-blood-scandal-theresa-may.html?searchResultPosition=3>
3. Report on British tainted blood scandal stops short of blame NYT 23 de febrero de 2009 <http://www.nytimes.com/2009/02/23/world/europe/23iht-23blood.20379000.html>
4. The Penrose Inquiry, 25 de marzo de 2015 <https://www.penroseinquiry.org.uk/>
5. 4 Drug Companies Ordered to Pay Hemophiliacs. NYT 8 de mayo de 1997 <https://www.nytimes.com/1997/05/08/business/4-drug-companies-ordered-to-pay-hemophiliacs.html?searchResultPosition=13>
6. Japanese Suits on H.I.V.-Tainted Blood Settled, 15 de marzo de 1996 <https://www.nytimes.com/1996/03/15/world/japanese-suits-on-hiv-tainted-blood-settled.html>

7. France Convicts 3 in case of HIVtainted blood 24 de octubre de 1992 <https://www.nytimes.com/1992/10/24/world/france-convicts-3-in-case-of-hiv-tainted-blood.html?searchResultPosition=28>
8. Top French officials cleared over blood with AIDS virus. NYT 10 de marzo de 1999 <https://www.nytimes.com/1999/03/10/world/top-french-officials-cleared-over-blood-with-aids-virus.html>

Nota de Salud y Fármacos. Según otras fuentes [1], cientos de niños fueron infectados con sangre contaminada, la mayoría con hepatitis C y VIH. Al parecer muchos de estos niños "participaron" en ensayos porque tenían trastornos de la coagulación sanguínea, aunque las familias no habían dado su consentimiento para que participaran, y la mayoría de ellos ahora están muertos.

Referencia

1. Melisa Merlos. Un grupo de niños fueron utilizados como 'coneillos de indias' en ensayos clínicos, utilizaron productos sanguíneos infectados. *El Herald* 28 de abril de 2024. <https://heraldodemexico.com.mx/mundo/2024/4/28/un-grupo-de-ninos-fueron-utilizados-como-conejillos-de-indias-en-ensayos-clinicos-utilizaron-productos-sanguineos-infectados-598112.html>

Responsabilidades post-ensayo en los ensayos clínicos pragmáticos: Cumplir la promesa de hacer investigación para impulsar el cambio en la práctica habitual .

(Post-trial responsibilities in pragmatic clinical trials: Fulfilling the promise of research to drive real-world change).

Morain SR, O'Rourke PP, Ali J, et al

Learn Health Sys. 2024;e10413. doi:10.1002/lrh2.10413

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lrh2.10413> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: condiciones para autorizar ensayos clínicos pragmáticos, los sistemas de salud y los ensayos clínicos pragmáticos, lograr que los ensayos pragmáticos tengan un impacto, investigación en sistemas de salud

Resumen

Aunque se ha hablado mucho de los compromisos con los participantes en investigación cuando se terminan los ensayos clínicos explicativos, no se han propuesto guías para determinar lo que se debe hacer al concluir un ensayo clínico pragmático (ECP). Sin embargo, en el caso de los ensayos clínicos pragmáticos, las responsabilidades posteriores al ensayo conllevan consideraciones distintas a las que se destacan en las guías existentes y en estudios previos. Entre ellas se incluyen la responsabilidad de los sistemas de prestación de servicios en los que se realizan los ensayos clínicos pragmáticos, y las decisiones sobre la implementación de las intervenciones que hayan demostrado aportar un beneficio significativo tras su integración en los entornos de atención habituales, o el dejar de hacer aquellas cosas que no lo consiguen.

En este artículo, presentamos una visión general de los estudios y guías previas sobre las responsabilidades posteriores al ensayo y, a continuación, identificamos los retos que plantean las responsabilidades posteriores al ensayo para los ensayos clínicos pragmáticos. Argumentamos que, dado que uno de los fundamentos clave de los ensayos clínicos pragmáticos es que pueden facilitar la asimilación de sus resultados por parte de los responsables de la toma de decisiones pertinentes, la presunción por defecto debería ser que los resultados de los ensayos clínicos pragmáticos se incorporarán a los futuros procesos de prestación de servicios. El cumplimiento de esta responsabilidad exigirá una planificación prospectiva por parte de los investigadores, los responsables de los sistemas de prestación de servicios de salud, los comités de ética en investigación y los patrocinadores, con el fin de garantizar que los conocimientos obtenidos a partir de los ensayos clínicos pragmáticos influyan, de hecho, en la práctica del mundo real.

Los grandes ensayos prospectivos que usan antidepresivos para trastornos mentales ¿Son ensayos siembra? Un estudio descriptivo de ensayos registrados en ClinicalTrials.gov (*Are large prospective trials on antidepressants in mental disorders seeding trials? A descriptive study of trials registered on ClinicalTrials.gov*)

Martineau S, Cristea IA, Chevance A, Fanelli D, Naudet F.

BMJ Open. 2023;13(8):e062913. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062913.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10414101/> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: ensayos de marketing, ensayos siembra, identificar ensayos siembra, ensayos no éticos

Resumen

Objetivos. Este estudio descriptivo de ensayos registrados tuvo como objetivo identificar grandes ensayos clínicos que utilizaron antidepresivos para trastornos mentales: (1) evaluar la proporción de los que podrían etiquetarse como "ensayos siembra" (ensayos con fines de marketing) y (2) describir sus características metodológicas y resultados.

Diseño. Se realizó una búsqueda en todos los ensayos registrados en ClinicalTrials.gov utilizando el nombre del medicamento en marzo de 2017.

Entorno. Se examinaron todos los ensayos registrados en la base de datos de ClinicalTrials.gov. Recibimos estudios registrados de gran tamaño y estudios centrados de forma prospectiva en los efectos de los antidepresivos en los trastornos de salud mental. Los datos específicos se extrajeron automáticamente y posteriormente se inspeccionaron, corrigieron y completaron a mano.

Participantes. Se seleccionaron los estudios prospectivos centrados en los efectos de los antidepresivos en cualquier trastorno de salud mental que planeaban incluir a 800 participantes o más.

Principales medidas de resultado. Tres miembros del equipo de investigación evaluaron de forma independiente las siguientes características de los "ensayos siembra" en cada estudio registrado: gran nivel de participación del fabricante del producto en el diseño del estudio, en el análisis de datos y en los informes del estudio; una proporción anormalmente baja de pacientes por sitio de estudio; exageraciones y/u omisiones de hallazgos clínicamente relevantes en los resúmenes, y conclusiones que se centraron en criterios de valoración secundarios y marcadores indirectos. Los resultados secundarios fueron la exploración de un resultado funcional y el suicidio.

Resultados. Se identificaron 31 ensayos en la base de datos de ensayos clínicos. Se publicaron 18/31 (58%). Ocho de estos 18 (44%) estudios fueron identificados como posibles ensayos siembra. 13/31 (42%) ensayos grandes planearon explorar el funcionamiento y 5/31 (16%) las tendencias suicidas.

Conclusiones. Cuando se hace investigación con antidepresivos, los ensayos de gran tamaño son raros. Algunos podrían ser "ensayos siembra". Pocos exploraron el suicidio. Identificar ensayos siembra a partir de entradas incompletas de datos en los registros, especialmente cuando casi la mitad de los estudios aún no estaban publicados, planteó desafíos considerables. El retraso entre nuestra investigación y la publicación limita la solidez de nuestras conclusiones.

Comités de Ética en Investigación

Una propuesta de la FDA para la revisión de protocolos de investigación por un CEI único: Proceda con precaución.

(*A Proposal by the U.S. Food and Drug Administration for Reliance on Single Institutional Review Boards: Proceed Only With Caution*).

Spellecy R, Thompson N, Nattinger AB.

Ann Intern Med. 2024 Mar;177(3):383-384. doi: 10.7326/M23-2152. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38346309.

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2152#tab-citations>

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: centralizar la revisión ética de protocolos de investigación, comités independientes de ética en investigación, CEI comerciales, descuidar la ética en la investigación con seres humanos, CEI único, desempeño de CEI

Esta lista no es exhaustiva, y somos conscientes de que los CEI comerciales tratan de operar de forma que se minimicen las preocupaciones éticas y los conflictos de interés. Sin embargo, los conflictos de interés podrían persistir. Nuestra recomendación final debería reconocer los conflictos institucionales generados por el modelo de negocio de los CEI comerciales, y determinar si se puede desarrollar un modelo de gestión para abordarlos.

Compartimos el objetivo de la FDA de reducir los costes y el tiempo que se requiere para la aprobación de los protocolos, porque pueden agilizar la aprobación de nuevas terapias.

Además, reconocemos que mejorar la calidad y la eficacia podría reducir la eficiencia. Sin embargo, también reconocemos la disyuntiva entre revisiones eficientes y revisiones de calidad, y la necesidad de encontrar un equilibrio.

En resumen, no se han establecido los supuestos en los que se basan las ventajas esperadas de la propuesta de CEI único que ha hecho la FDA. No se han abordado los riesgos éticos derivados de los conflictos de interés institucionales, a pesar de los claros incentivos financieros inherentes al modelo de negocio con ánimo de lucro. Estas preocupaciones éticas no abordadas suponen una amenaza real para la supervisión ética de los ensayos clínicos. Dada esta situación, sostenemos que la FDA debe proceder con más cautela y se deben establecer formas de medir la calidad de todos los CEI. El potencial para socavar la

confianza en nuestro sistema regulador, los ensayos clínicos y la ciencia en general es demasiado alto como para proceder con la norma propuesta antes de abordar estas cuestiones.

Impacto de la acreditación en la calidad y gobernanza de los comités de ética registrados en India: Un estudio transversal.

(Impact of accreditation on registered ethics committees in terms of quality and governance in India: A cross-sectional study)

Dakhale, Ganesh N.; Kalikar, Mrunalini Vinayl; Giradkar, Akhil Bhagwan

Perspectives in Clinical Research 2024;15(2):p 80-88, DOI: 10.4103/picr.picr_153_23

https://journals.lww.com/picp/fulltext/2024/15020/impact_of_accreditation_on_registered_ethics.6.aspx (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: acreditación de CEI, impacto del proceso de acreditación de CEI, estándares para la acreditación de CEI

Resumen

Antecedentes. La acreditación de comités de ética (CE) es un proceso para evaluar su desempeño en relación con un conjunto de normas. Muy pocos estudios han demostrado que el proceso de acreditación mejore el funcionamiento general de los comités de ética (CE) en términos de calidad y gobernanza. Por lo tanto, el presente estudio se planificó para evaluar el impacto de la acreditación en la calidad y gobernanza de los CE, y comparar el funcionamiento de los CE acreditados con los no acreditados en términos de calidad y gobernanza.

Materiales y métodos. Diseño del estudio. Encuesta transversal, observacional, utilizando un cuestionario, que se aplicó a 28 CE registrados en la India tras recibir la aprobación del Comité de Ética en Investigación.

Resultados. Se comparó el porcentaje de CE acreditados (n = 12) que cumplían los estándares de acreditación del *National Accreditation Board for Hospitals and Healthcare Providers* (NABH) antes y después de recibir su acreditación. Se observó que después de la acreditación, la mayoría de los CE cumplían

las normas relacionadas con su estructura y la composición, adherencia a políticas específicas, la exhaustividad de la revisión y el proceso posterior a la aprobación. Sólo unos pocos CE cumplían algunos de esos criterios antes de la acreditación. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en relación con la adherencia a políticas específicas por parte de los CE acreditados y no acreditados, como la actualización de los procesos operativos en función de los cambios en los requisitos ($P < 0,0237$), el proceso de preparación para definir los procesos operativos ($P < 0,0237$), la categorización del proceso de revisión mencionado en los procesos operativos ($P < 0,0237$), y el procedimiento que se debe seguir para las poblaciones vulnerables ($P < 0,0103$), el proceso de gestión de las cuestiones relacionadas con las quejas de los participantes y otras partes interesadas ($P < 0,0103$), etc.

Conclusión. La acreditación mejora el funcionamiento de la CE en términos de calidad y gobernanza.

Nota de Salud y Fármacos: lo que no discute el artículo es el impacto que el cumplimiento de estas normas tiene en la calidad de la deliberación que hacen los CE. El resultado de este estudio es predecible, porque los CE saben que si no cumplen con esos estándares no obtendrán la acreditación deseada.

Políticas, Regulación, Registro y Diseminación de Resultados

Evaluación de la coherencia normativa de los ensayos clínicos internacionales anti-PD-(L)1

(Evaluating regulatory consistency for international anti-PD-(L)1 clinical trials)

Wu AQ, Benjamin DJ, Prasad V, Olivier T.

Eur J Cancer. 2024 Apr;201:113925. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113925.

Párrafos escogidos y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: toripalimab-tpzi, sintilimab, incoherencias de la FDA, JUPITER -02, POLARIS -02, subjetividad y aprobación regulatoria, estandarización de criterios regulatorios, ORIENT-11

El 27 de octubre de 2023, la FDA aprobó el inhibidor del punto de control inmunitario anti-PD-1 toripalimab-tpzi para dos indicaciones. La primera, en combinación con cisplatino y gemcitabina, para el tratamiento de primera línea del carcinoma nasofaríngeo (CNF) metastásico o recidivante localmente avanzado; y en segundo lugar, como agente único para el CNF recidivante irreseccable o metastásico tras la progresión o después de una quimioterapia basada en platino. Las autorizaciones de comercialización se basaron en los ensayos clínicos JUPITER-02 y POLARIS-02, ambos realizados exclusivamente en Asia. En JUPITER-02 sólo participaron pacientes de China, Singapur y

Taiwán (NCT03581786), mientras que en POLARIS-02 sólo participaron pacientes de China (NCT02915432).

Habíamos hablado previamente de lo que hay que tener en cuenta cuando se usan datos de un único país extranjero, lo hicimos cuando el Comité Asesor sobre Medicamentos Oncológicos (ODAC) de la FDA se reunió en febrero de 2022 para revisar la solicitud de licencia biológica para sintilimab, otro tratamiento anti-PD1 que se estudió en combinación con quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón no microcítico en el estudio ORIENT-11. En ese momento, el ODAC señaló varias preocupaciones, incluyendo el criterio de valoración principal del estudio, que era la supervivencia libre de progresión (SLP), así como la homogeneidad de la población de pacientes que participó en ORIENT-11, y la dependencia de los datos de un solo país extranjero. Finalmente, el ODAC votó 14-1 en contra de la

aprobación del sintilimab, lo que obligó al promotor a realizar un nuevo ensayo en EE UU, y el fármaco todavía no ha recibido la aprobación de la FDA.

Sin embargo, en el caso del toripalimab, la FDA parece haber dado marcha atrás y lo ha aprobado para dos nuevas indicaciones basándose en datos de una sola región y un solo país. Nos preguntamos si estas dos decisiones reguladoras son coherentes: denegar la aprobación de sintilimab y conceder la aprobación de toripalimab.

Los autores acaban la carta diciendo: reconocemos que el conjunto de las limitaciones de ORIENT-11 puede superar las de

JUPITER-02, POLARIS-02 y EMPOWER-Lung 1, y hemos dicho anteriormente que estamos de acuerdo con las preocupaciones de la FDA en torno a sintilimab. Sin embargo, no hay ninguna característica distintiva única que explique por qué se denegó el sintilimab y se aprobó el toripalimab. La incoherencia interna enturbia el confuso tema de los medicamentos contra el cáncer estudiados en países extranjeros. Entre los valores fundamentales de una agencia reguladora figuran la coherencia y el precedente, y animamos a la FDA a que publique directrices claras sobre el tema del uso de datos procedentes de un solo de un país extranjero para la aprobación de un medicamento en EE.UU.

Análisis empírico de la supervivencia global que aportan los fármacos aprobados por la FDA estadounidense (2006-2023).

(An empirical analysis of overall survival in drug approvals by the US FDA [2006-2023]).

Elbaz J, Haslam A, Prasad V.

Cancer Medicine. 2024;13(8):e7190. DOI: 10.1002/cam4.7190

<https://europepmc.org/article/med/38659418> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: aportes de los oncológicos, falta de innovación en oncología, innovación en cáncer hematológico, impacto del tratamiento en la supervivencia global, criterios para evaluar eficacia de tratamiento oncológico

Resumen

Antecedentes. La FDA ha ampliado el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados en la aprobación de fármacos para indicaciones oncológicas/hematológicas. Es probable que esto haya ocasionado un mayor número de aprobaciones y es posible que los fármacos hayan llegado al mercado más rápidamente, pero se desconoce si estos fármacos también mejoran la supervivencia general (SG) de los pacientes que los consumen.

Métodos. Estimamos el porcentaje de fármacos oncológicos que han demostrado mejorar la SG haciendo un análisis transversal de las aprobaciones de fármacos oncológicos que ha realizado la FDA de EE UU (2006-2023). Se buscaron datos de SG en los ensayos pivotaes y en la literatura revisada por pares.

Resultados. Se identificaron 392 aprobaciones de fármacos oncológicos. La aprobación de 87 (22%) fármacos se basó en su

impacto sobre la SG, 147 fármacos aprobados se evaluaron posteriormente para determinar su beneficio en la SG (38% de todas las aprobaciones y 48% de los fármacos aprobados en función de un criterio de valoración indirecto) y 130 (33%) aún no se han evaluado para determinar el beneficio en la SG. De los 147 fármacos aprobados que posteriormente se evaluaron para documentar su impacto en SG, 109 (28% de todas las aprobaciones y 74% de los fármacos evaluados posteriormente para la SG) aún no han demostrado aportar beneficios para la SG, mientras que 38 (10% de todas las aprobaciones y 26% de los fármacos evaluados posteriormente para documentar su aporte a la SG) mostraron posteriormente que aportaban beneficios para la SG. En total, 125 de los 392 (32%) fármacos aprobados para cualquier indicación han mostrado en algún momento aportar un beneficio en la SG, y 267 (68%) aún no lo han documentado.

Conclusión. Alrededor del 32% de todos los fármacos oncológicos aprobados cuentan con evidencia de que mejoran la SG. Hay que utilizar criterios más estrictos para regular los fármacos, para garantizar que los fármacos aprobados ofrecen mejores resultados a los pacientes.

Beneficios clínicos y resultados regulatorios de los medicamentos contra el cáncer que reciben la aprobación acelerada.

(Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval)

Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.

JAMA. 2024;331(17):1471–1479. doi:10.1001/jama.2024.2396

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817337> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: aprobación acelerada de oncológicos, aprobación condicionada de oncológicos, transformación de aprobación acelerada a aprobación regular de oncológicos, criterios de valoración en ensayos oncológicos

Puntos clave

Pregunta ¿Cuál es el beneficio clínico de los fármacos oncológicos a los que se concede la aprobación acelerada y en base a qué criterios se les concede la aprobación ordinaria?

Hallazgos. En este estudio de cohorte de los fármacos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada entre 2013 y 2017, el 41% (19/46) no mejoraron la supervivencia global o la calidad de vida en los ensayos confirmatorios tras más de 5 años de seguimiento, y aún no se dispone de resultados para otro 15% (7/46). Entre los fármacos cuya aprobación se convirtió a aprobación ordinaria, el 60% (29/48) de las conversiones se basaron en medidas indirectas o subrogadas.

Significado. Aunque la aprobación acelerada puede ser útil, algunos medicamentos oncológicos no llegan a demostrar que aportan beneficios en la prolongación de la vida de los pacientes o en la mejora de su calidad de vida.

Resumen

Importancia. La vía de aprobación acelerada de la FDA permite la aprobación de fármacos en investigación que tratan necesidades médicas no cubiertas en base a criterios indirectos o subrogados que se considera que pueden predecir el beneficio clínico de forma "razonablemente probable". Posteriormente, se requiere realizar ensayos clínicos después de su aprobación para confirmar si estos fármacos ofrecen un beneficio clínico.

Objetivo. Determinar si los fármacos oncológicos a los que se ha concedido la aprobación acelerada acaban demostrando que aportan un beneficio clínico y evaluar los criterios que se utilizaron para convertir su aprobación acelerada en aprobación ordinaria.

Diseño, entorno y participantes. Para este estudio de cohortes se utilizaron datos de la FDA disponibles públicamente para identificar los fármacos contra el cáncer a los que se concedió la aprobación acelerada entre 2013 y 2023.

Resultados y medidas principales. Los productos que recibieron la aprobación acelerada, tras cinco años de seguimiento, han demostrado mejoras en la calidad de vida o en la supervivencia global, criterios de valoración que se utilizaron en los ensayos confirmatorios y tiempo hasta la conversión de la aprobación acelerada de los pares fármaco-indicación a la aprobación regular.

Resultados. Entre 2013 y 2023 se concedió la aprobación acelerada a un total de 129 pares de fármacos-indicación oncológica. Entre 46 indicaciones con más de 5 años de seguimiento (aprobadas entre 2013 y 2017), aproximadamente dos tercios (29, 63%) se convirtieron a la aprobación regular, 10 (22%) se retiraron y 7 (15%) estaban en curso después de una mediana de 6,3 años. Menos de la mitad (20/46, 43%) demostraron aportar un beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. El tiempo transcurrido hasta su retirada disminuyó de 9,9 a 3,6 años, y el tiempo transcurrido hasta recibir la aprobación regular aumentó de 1,6 a 3,6 años. De los 48 pares fármaco-indicación convertidos a aprobación ordinaria, 19 (40%) se convirtieron en base a su efecto en la supervivencia global, 21 (44%) en la supervivencia libre de progresión, 5 (10%) en su tasa de respuesta más la duración de la respuesta, 2 (4%) en base a la tasa de respuesta y 1 (2%) a pesar de que el ensayo confirmatorio fue negativo. Si se comparan las indicaciones de la aprobación acelerada con las de la aprobación ordinaria, 18 de 48 (38%) no cambiaron, mientras que 30 de 48 (63%) tenían indicaciones diferentes (p. ej., línea de tratamiento anterior).

Conclusiones y relevancia. La mayoría de los fármacos oncológicos, a los cinco años de haber recibido la aprobación acelerada no demostraron aportar beneficios en la supervivencia global o en la calidad de vida. Se debe informar claramente a los pacientes sobre los fármacos oncológicos que utilizan la vía de aprobación acelerada y demuestran aportar beneficios en los resultados clínicos centrados en el paciente.

Nota de Salud y Fármacos. Cabe recordar que el 80% de los oncológicos nuevos se comercializan tras recibir la aprobación acelerada.

La FDA traiciona a los pacientes al negarse a aplicar la ley de información de resultados de los ensayos clínicos

(Patients betrayed as FDA refuses to enforce clinical trial reporting law)

Till Bruckner

Transparimed, 24 de febrero de 2024

<https://www.transparimed.org/single-post/fda-fdaaa-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: divulgar los resultados de los ensayos clínicos, obligaciones de la FDA, UAEM, transparencia de los ensayos clínicos, reguladores laxos, recursos de la FDA, informar resultados de los ensayos clínicos, CSR

El pasado 23 de febrero, las esperanzas que los pacientes estadounidenses tenían en que la investigación médica fuera más transparente se esfumaron, porque la FDA se negó rotundamente a hacer cumplir una ley que obliga a divulgar los resultados de muchos ensayos clínicos para fármacos y dispositivos médicos.

El anuncio de la FDA se produjo en respuesta [1] a una petición ciudadana presentada por el grupo internacional estudiantil de las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales (UAEM o *Universities Allied for Essential Medicines* [2]), la cual aboga por que haya mayor transparencia en los ensayos clínicos, en varios países de Norteamérica y Europa.

Antecedentes

Tras una serie de escándalos notorios relacionados con que las empresas farmacéuticas habían ocultado evidencia médica, el Congreso aprobó en 2007 la Ley de Enmiendas a la FDA con un

contundente apoyo bipartidista. La ley obliga a las empresas farmacéuticas, los fabricantes de dispositivos médicos, las universidades y los hospitales a publicar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos en el registro público ClinicalTrials.gov [3], en el plazo de un año desde que se completa el ensayo.

Sin embargo, a pesar de que miles de ensayos carecen de resultados en el registro, la FDA aún no ha impuesto ni una sola multa.

¿Qué exigía la petición ciudadana?

La petición ciudadana exigía que la FDA:

1. Emitiera más advertencias y empezara por fin a imponer multas
2. Centrara sus acciones coercitivas en los ensayos más importantes
3. Publicara una lista de las advertencias que ha emitido.

¿Cuál fue la respuesta de la FDA?

La FDA se negó a comprometerse a emitir más advertencias, se negó a imponer multas y afirmó que, de todos modos, ya se estaba centrando en los ensayos más importantes.

El único elemento de la petición que la FDA concedió fue hacer pública una lista de las advertencias que ha emitido. (Esta lista ya está en línea [4] y se actualizará trimestralmente).

En palabras de Marguerite O'Riordan, responsable de abogacía de TranspariMED:

"La respuesta de la FDA es sumamente decepcionante. Justo cuando las agencias reguladoras de toda Europa se están preparando para hacer cumplir las nuevas leyes para informar sobre ensayos clínicos, la agencia federal estadounidense encargada de proteger a los pacientes anuncia públicamente que seguirá permitiendo que poderosas empresas e instituciones violen la ley con impunidad. Los pacientes de EE UU merecen algo mejor que eso".

Respuesta de la FDA en detalle

A continuación, se incluyen extractos de la respuesta de la FDA, con comentarios de TranspariMED.

"La FDA se toma en serio su papel de hacer cumplir los requisitos de registro y divulgación de resultados en ClinicalTrials.gov... [5]".

TranspariMED: No, FDA, está claro que no.

"La FDA señala que el resumen de resultados que está disponible en el banco de datos de ClinicalTrials.gov [6] es solo una parte de la información más amplia y exhaustiva sobre seguridad y eficacia que se puede presentar a la FDA junto a las solicitudes de comercialización para ser revisada por esta agencia".

TranspariMED: Es cierto, los Informes de Estudios Clínicos (CSR o Clinical Study Reports) incluyen datos mucho más detallados. Qué ironía: mientras que la EMA y Health Canada hacen públicos los Informes de Estudios Clínicos, la FDA se niega a publicar estos documentos.

"En la medida en que su petición solicita que la FDA tome medidas para hacer cumplir la ley, la FDA rechaza tal petición... la acción legal... puede consumir muchos recursos y tiempo... Construir un caso de aplicación de la ley requiere identificar toda la evidencia y determinar qué testigos van a declarar... los procedimientos iniciales pueden ser largos... una parte responsable puede apelar...".

TranspariMED: Ciertamente, pero si la FDA hiciera cumplir la ley unas cuantas veces (en lugar de anunciar públicamente que seguirá sin hacer nada), la mayoría de las empresas e instituciones captarían el mensaje y se adaptarían rápidamente. Además, parece que la FDA nunca ha solicitado fondos adicionales al Congreso para hacer cumplir esta ley [7].

«La FDA centra [sus esfuerzos para hacer cumplir la ley] cuando se trata de ensayos clínicos con productos que no han sido aprobados y en los que se pretende que el producto responda a una necesidad importante de salud pública (por ejemplo, la covid-19 y los ensayos pivotaes de productos que la FDA aprobó recientemente) y en los ensayos que incluyen poblaciones vulnerables (por ejemplo, pediátricos o participantes con discapacidades cognitivas)".

TranspariMED: No es verdad. Hasta la fecha, muchos de los esfuerzos de la FDA por hacer cumplir la ley se han centrado en ensayos clínicos que tienen mínima importancia desde el punto de vista clínico o de la salud pública.

La respuesta completa de la FDA se puede consultar aquí [8]. La petición ciudadana original de las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales (que ofrece un análisis exhaustivo de la ley y de las lagunas en su aplicación) se encuentra aquí [9]. El sitio web de las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales contiene una descripción general de su trabajo en curso sobre la transparencia en los ensayos clínicos [10]. Si eres estudiante y quieres unirse a la lucha por la transparencia de los ensayos clínicos, considera la posibilidad de unirse a las Universidades Aliadas por los Medicamentos Esenciales [11].

Referencias

1. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 20, 2024. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>
2. Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d.). <https://www.uaem.org/>
3. ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/>
4. Pre-Notices for potential noncompliance. U.S. Food And Drug Administration. April 11, 2024. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance>
5. ClinicalTrials.gov. (n.d. b). <https://clinicaltrials.gov/>
6. ClinicalTrials.gov. (n.d. c). <https://clinicaltrials.gov/>
7. DeGroot, L. FDA declines to issue fines for noncompliant trial reporting. Endpoints News. February 23, 2024. <https://endpts.com/fda-declines-to-issue-fines-for-noncompliant-trial-reporting/>
8. Response Letter from FDA OC to Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 20, 2024b. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0019>
9. Citizen Petition from Morningside Heights Legal Services, Inc. (On behalf of Universities Allied for Essential Medicines North America). Regulations.gov. February 23, 2023. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0660-0001>
10. News — Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d.). <https://www.uaem.org/news?tag=ClinicalTrials&category=North%20America>
11. Universities allied for essential medicines. Universities Allied for Essential Medicines. (n. d. b). <https://www.uaem.org/>

Respuesta de la FDA a una solicitud de mayor transparencia*Salud y Fármacos**Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: UAEM, transparencia de los ensayos clínicos, divulgar resultados de los ensayos clínicos, recursos de la FDA para asegurar la divulgación de resultados de los ensayos clínicos, la FDA y las sanciones

La ley de enmiendas a la FDA (*FDA Amendments Act*), aprobada en 2007, exige que los patrocinadores de los ensayos registren los estudios en una base de datos federal, ClinicalTrials.gov, en un plazo de 21 días tras la inscripción del primer participante, y divulguen un resumen de los resultados en un plazo de 12 meses tras la fecha de finalización del ensayo. En 2017 entró en vigor una norma para fortalecer los requisitos de presentación de informes.

Sin embargo, según ha informado Ed Silverman, la FDA no tiene intención de utilizar su poder para obligar a los patrocinadores de ensayos clínicos, ni a los investigadores, a registrar los ensayos y publicar los resultados.

Hace un año, *Universities Allied for Essential Medicines* (UAEM), una organización sin ánimo de lucro dirigida por estudiantes de medicina que se dedica a promover la transparencia en la investigación y el acceso a los medicamentos, presentó una solicitud a la FDA en la que decían que la agencia no había exigido el cumplimiento de la ley, por lo que su incumplimiento era "generalizado".

La UAEM citó numerosos ensayos clínicos cuyos patrocinadores e investigadores no habían sido monitoreados adecuadamente por la FDA, y dijo que esta falta de adherencia impide que la población tenga acceso a información que podría salvar vidas. Según la solicitud, el problema amenaza "la salud y los derechos a la información de pacientes vulnerables".

En su respuesta, la FDA dijo que es poco probable que imponga multas o emita los denominados avisos de incumplimiento, porque eso consumiría muchos de sus recursos y prefieren

confiar en el cumplimiento voluntario, conservando su derecho a considerar la imposición de sanciones cuando se infrinja la normativa. Por otra parte, la FDA accedió a crear un portal que contenga los avisos enviados a las empresas, universidades e investigadores que no registren los ensayos clínicos o no divulguen sus resultados.

La falta de acceso a la información puede afectar negativamente las decisiones de tratamiento y los costes de la atención en salud.

Según *FDA Trials Tracker*, un sitio web creado por investigadores del Reino Unido para monitorear a la FDA. No se han comunicado los resultados de aproximadamente el 23% de los más de 20.800 ensayos registrados. El sitio calcula que la FDA podría haber impuesto multas por valor de casi US\$63.000 millones, pero hasta ahora no ha cobrado nada.

La FDA sólo empezó a enviar avisos de incumplimiento hace dos años y hasta febrero de 2024 había enviado 130. Sin embargo, sólo ha amenazado con imponer multas por no publicar los resultados de los estudios en ClinicalTrials.gov en cinco ocasiones.

La UAEM también instó a la FDA a publicar una guía explicando cómo exigirá el cumplimiento de la normativa. Esta estrategia debería establecer prioridades para medicamentos y dispositivos sin alternativas, ensayos para abordar emergencias de salud pública y estudios centrados en enfermedades que afectan de manera desproporcionada a comunidades marginadas. La FDA estuvo de acuerdo con la propuesta, pero solo la aplicará cuando la agencia decida revisar la guía sobre lo que hay que hacer para mejorar el seguimiento de los ensayos clínicos.

Fuente Original

1. Silverman Ed. FDA gives a mixed response to a petition seeking greater clinical trial transparency. Statnews, 22 de febrero de 2024

El Reino Unido es el primer país que divulga el nombre de los patrocinadores que no registran los ensayos clínicos*Salud y Fármacos**Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: registro obligatorio de ensayos clínicos, identificar los ensayos clínicos no registrados, publicar la lista de los que no registran los ensayos clínicos

En marzo de 2024, la autoridad de investigación en salud del Reino Unido (*Health Research Authority* o HRA) publicó los datos de las instituciones que no han registrado sus ensayos clínicos, convirtiéndose en el primer país en hacerlo. Según un artículo publicado en Stat [1], el informe [2] incluye la información que tiene la agencia sobre 1.545 ensayos que recibieron la aprobación de un comité de ética en investigación en 2022, incluyendo el nombre del estudio, el patrocinador y el número de registro del ensayo. Si el estudio no ha sido registrado, se incluye la explicación que han dado a HRA para no hacerlo. Los espacios sin información se deben a que nadie les ha proporcionado la información.

Hasta este año, la agencia sólo había proporcionado estadísticas que mostraban la proporción de ensayos registrados, pero no los datos completos del registro.

En 2022, se registraron el 92% de los ensayos, lo que supone un aumento respecto a años previos.

"En mi opinión, se trata de una primicia mundial de enorme importancia", afirmó Emma Thompson, directora de promoción y colaboraciones de Cochrane, una red independiente de investigadores y profesionales de la salud que analizan ensayos clínicos.

Desde 2013, los patrocinadores de los ensayos están obligados a registrar los estudios en una base de datos de acceso público a más tardar seis semanas después de reclutar al primer

participante. Era una condición para recibir el dictamen favorable de un comité de ética de la investigación, que supervisa las cuestiones de seguridad de los participantes en el ensayo. Y en 2015 se empezaron a publicar auditorías de esos ensayos.

Hace seis años, el antiguo presidente de la Comisión de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes publicó un duro informe en el que criticaba la falta de transparencia en los ensayos y señalaba que el incumplimiento de la normativa había acarreado "muy pocas consecuencias" [3]. En ese momento, la mitad de los ensayos clínicos que se hacían en el Reino Unido no se registraban, y cuando se informaban resultados no siempre coincidían con los que se habían propuesto originalmente en el estudio.

La HRA había indicado anteriormente que también supervisaría si se hacían públicos los resultados de los ensayos, pero aún no lo ha hecho, ni ha fijado una fecha para ello.

La Unión Europea y la transparencia en los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)

Tags: confidencialidad de la información que aparecen en los protocolos de investigación, proteger la propiedad intelectual de las empresas, proteger la privacidad de los participantes en ensayos clínicos, promover la transparencia en los ensayos clínicos, CTIS, eliminar información sensible

El reglamento sobre ensayos clínicos de la Unión Europea de 2022 (*EU Clinical Trials Regulation* o en español RCT UE) exige que se divulguen los datos y los documentos que acompañan a las solicitudes para hacer un ensayo clínico en la Unión Europea. A continuación, resumimos la conclusión de un artículo de *Regulatory Affairs Professional Society* publicado en octubre de 2023 en el que se describe cómo se puede alinear el cumplimiento de las normas y el compromiso con la transparencia y el acceso a la información con la protección de la privacidad y de los derechos de propiedad intelectual [1].

Conclusión

El RTC de la UE ha hecho hincapié en que las agencias reguladoras presten atención a la transparencia en los ensayos clínicos, desde su inicio, empezado con la estrategia de presentación de propuestas y la planificación de cualquier acuerdo de estudio intervencional (CTA – *Clinical Trial Agreement*). Cumplir con estos requisitos requiere tiempo, y se debe tener en cuenta al presentar una solicitud para hacer un ensayo clínico en Europa. Además, la forma en que se presenta la información deberá ajustarse al Sistema de Información de Ensayos Clínicos (*Clinical Trials Information System* o CTIS). Esto incluye la forma como se redactan algunos documentos clave como los protocolos, el manual del investigador, el dossier del producto en investigación, así como versiones de estos documentos que se podrán poner a disposición del público – en las que habrá que suprimir datos sensibles.

Para evitar la divulgación involuntaria de datos personales e información confidencial, los patrocinadores deben contar con un sistema para suprimir la información sensible. También se puede aplazar la publicación de algún tipo de información. Suprimir información y atrasar su publicación tienen fines distintos.

Fuente Original

1. Ed Silverman U.K. becomes the first country to release detailed data on sponsors that fail to register clinical trials. Statnews, March 28, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/03/28/uk-studies-research-transparency-trials/>

Referencias

2. NHS- Health Research Authority. Clinical trial registration report 2022. Last updated on 19 Mar 2024 <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/research-transparency-annual-report-2021/clinical-trial-registration-audits/clinical-trial-registration-report-2022/>
3. House of Commons Science and Technology Committee. Research integrity: clinical trials transparency. Tenth Report of Session 2017–19 <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/1480/1480.pdf>

Utilizar únicamente la supresión de datos para proteger la divulgación de información confidencial permite publicar los documentos más rápidamente, pero reduce la información que está disponible al público. Por otra parte, utilizar únicamente el mecanismo de aplazamiento para proteger los datos confidenciales retrasa el acceso público a los datos y/o documentos, pero permite revelar datos más completos. Ninguna de las dos opciones es intrínsecamente más transparente que la otra.

Según los autores de este artículo, el aplazamiento es crucial para salvaguardar la información confidencial de algunos documentos, como los informes de evaluación que publican los Estados miembros, que pueden contener datos sensibles. Por lo tanto, ambos mecanismos se deben utilizar conjuntamente para cumplir las normas de transparencia del RTC de la UE y, al mismo tiempo, garantizar la protección de los datos confidenciales y la propiedad intelectual de los promotores.

Lo ideal sería generar documentos que no incluyeran datos personales ni información confidencial, para que se pudieran publicar en una fase muy temprana del desarrollo clínico.

La divulgación de resúmenes de resultados de ensayos clínicos y resúmenes para la población general, en virtud del RTC de la UE desempeña un papel fundamental en la mejora de la transparencia y la rendición de cuentas. Para ser coherentes, es esencial cumplir los requisitos de publicación de resultados en ClinicalTrials.gov. Armonizar el formato, el contenido y el calendario de divulgación de los resultados de los ensayos (en la medida de lo posible) entre el EU CTR y ClinicalTrials.gov podría ser una buena estrategia.

Se habla de establecer mecanismos de colaboración entre la EMA y Health Canada para estandarizar las prácticas de transparencia entre la Política 70 de la EMA, la Divulgación Pública de Información Clínica de Health Canada y el RTC de la UE.

Fuente Original

I. Sharma S. The emerging transparency paradigm for clinical trials in Europe. Regulatory Affairs Professional Society, octubre de 2024.

<https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2023/10/The-emerging-transparency-paradigm-for-clinical-tr>

Países nórdicos: No hay resultados de 475 ensayos clínicos con 83.903 participantes
(Nordic countries: 475 clinical trials involving 83,903 patients are missing results)

Till Bruckner

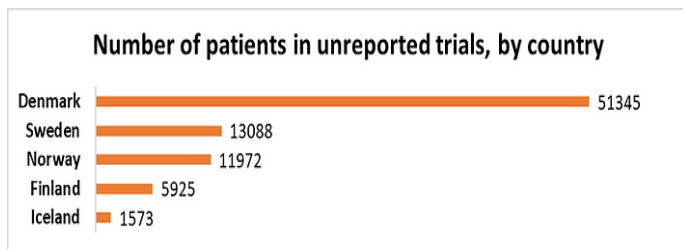
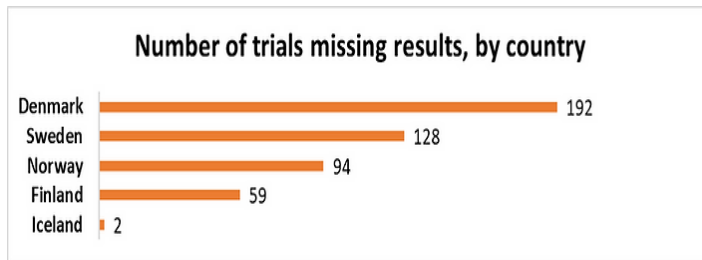
Transparimed, 6 de febrero de 2024

<https://www.transparimed.org/single-post/nordic-trials> (informe completo de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

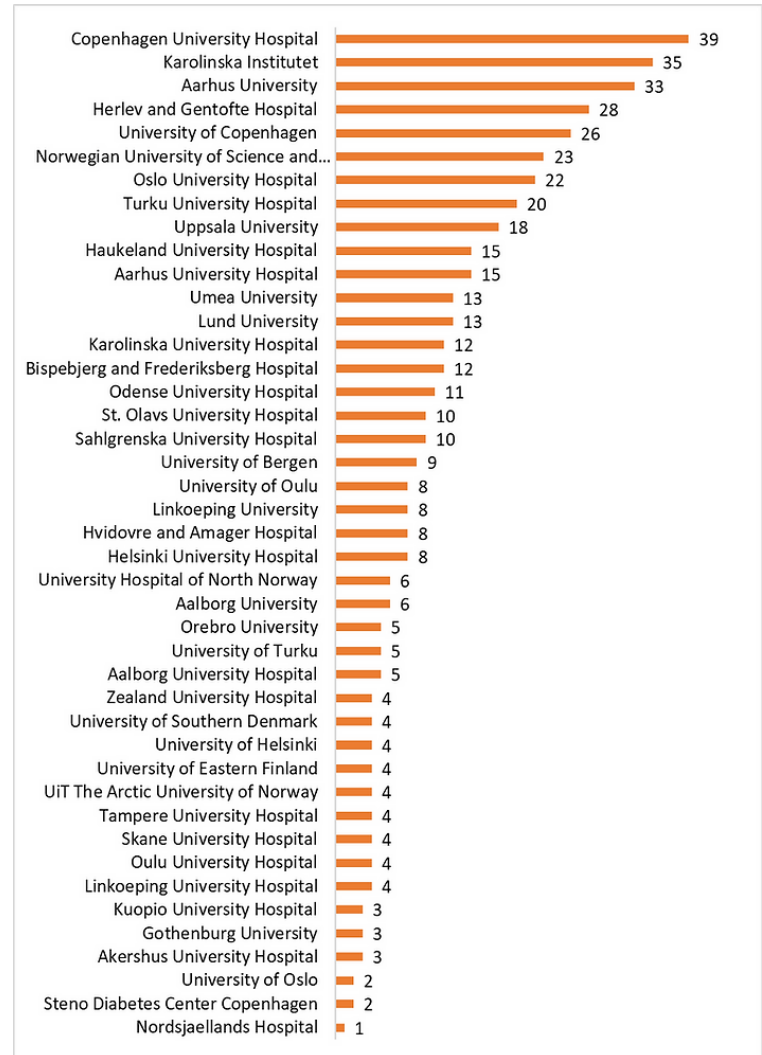
Tags: transparencia de los ensayos clínicos, centros de investigación que no informan resultados, divulgar los resultados de los ensayos clínicos, valor social de los ensayos clínicos, registro de centros que no publican resultados de ensayos clínicos

Un total de 475 ensayos clínicos realizados en Dinamarca, Islandia, Finlandia, Noruega y Suecia no han hecho públicos sus resultados. En total, 83 903 personas participaron en esos ensayos.

**Resultados principales**

- En el conjunto de estos cinco países no se han publicado los resultados del 22% de los ensayos clínicos.
- Sólo el 27% de los resultados de los ensayos se publicaron durante los 12 meses siguientes a su finalización.
- Hay mucha diferencia en como cada una de las instituciones gestiona la publicación de los resultados de los ensayos clínicos.

Las instituciones pueden utilizar esta base de datos (<https://github.com/TillBruckner/NordicTrials2024>) para identificar los ensayos cuyos resultados no se han publicado, dar seguimiento a los investigadores implicados y garantizar que se divulguen todos los resultados.

Ensayos clínicos que no han publicado resultados por institución**Pacientes y expertos hacen un llamado a la acción****Siete grupos de pacientes y de interesados en la salud hacen un llamado:**

- A las instituciones de investigación nórdicas: para que publiquen rápidamente todos los resultados de los ensayos clínicos que faltan y garanticen que todos los resultados de futuros ensayos se hagan públicos en un plazo de 12 meses.
- A los responsables políticos de los cinco países, para que adopten legislación nacional que exija la publicación de los resultados de todos los ensayos clínicos.

Se ignoran las normas de la Organización Mundial de la Salud

Según la Organización Mundial de la Salud, los resultados de todos los ensayos clínicos intervencionales se deben publicar en un plazo de 12 meses a partir de su finalización.

La no publicación de los resultados de los ensayos clínicos malgasta el dinero público, perjudica a los pacientes [1] y socava la salud pública [2]. Los estudios clínicos que no se pueden analizar (invisibles), no benefician ni a los pacientes ni a la ciencia: es investigación desechada. Las instituciones que no garantizan que los resultados de los ensayos clínicos se hagan públicos violan la ética en la investigación médica [3] y traicionan la confianza de los participantes en los ensayos.

El Reino Unido es hasta ahora el único país del mundo que aborda sistemáticamente el problema [4].

Brasil. Evaluación regulatoria de los estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos

(*Avaliação regulatória dos estudos clínicos de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos*).

Colli, Luciana Ferreira Mattos; Rosa Júnior, Ismael Aureliano; Abreu. In: Silva, Taísa Kelly Pereira (Org.). *Mente e corpo: uma jornada interdisciplinar em Ciências da Saúde*. Campina Grande: Licuri, 2023, p. 86-97. DOI: 10.58203/Licuri.21268

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

Tags: equivalencia farmacéutica, vigilancia sanitaria, bioequivalencia, legislación ANVISA

Resumen

Una etapa importante y extensa del proceso de regulación de medicamentos por parte de ANVISA consiste en verificar la seguridad y eficacia de los medicamentos nuevos, de los genéricos, y de los similares. Se analizaron las legislaciones principales de ANVISA, y se hizo una revisión de la literatura y se extrajeron los principales criterios que hay que cumplir para presentar una solicitud de registro ante el órgano regulador.

La discusión se basa en los estudios clínicos, que se realizan para solicitar los permisos de comercialización de medicamentos

nuevos, así como los estudios de bioequivalencia y equivalencia farmacéutica, que se realizan para el registro de medicamentos genéricos y similares, que son estudios que los comparan con el medicamento de referencia para garantizar su equivalencia terapéutica y, consecuentemente, la intercambiabilidad.

Los estudios necesarios para demostrar seguridad y eficacia son costosos, pero innegablemente necesarios para la regularización de un medicamento y su posterior comercialización, ya que no existe alternativa que garantice un uso seguro.

Análisis comparativo de la ley egipcia de investigación clínica desde el punto de vista ético

(*A comparative ethical analysis of the Egyptian clinical research law*).

Martin S, Ancillotti M, Slokenberga S. et al.

BMC Med Ethics 2024; 25:48. <https://doi.org/10.1186/s12910-024-01040-0>

<https://bmcomedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-024-01040-0#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: regulación de los ensayos clínicos, principios éticos en investigación, integridad de la investigación

Resumen

Antecedentes. En este estudio analizamos las implicaciones éticas de la nueva ley de ensayos clínicos de Egipto, utilizando el marco ético propuesto por Emanuel et al. y comparándolo con diversas leyes nacionales y supranacionales. Este análisis es de crucial importancia, porque Egipto se considera un mercado farmacéutico en crecimiento rápido, se ha convertido en un lugar atractivo para los ensayos clínicos, e ilustra cómo se están aplicando las normas bioéticas en un país de gran población, con buena infraestructura en salud, en el que predominan los pacientes sin acceso al tratamiento.

Métodos. Realizamos un análisis comparativo de la legislación egipcia con las normativas de Suecia y Francia, incluyendo el Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE, teniendo en cuenta los criterios éticos para la investigación en seres humanos. Utilizamos una estrategia dirigida para hacer un análisis cualitativo del contenido de las leyes y normativas. Para garantizar un análisis y una interpretación rigurosa de las leyes, nos sometimos a un amplio escrutinio por parte de nuestros colegas, organizamos sesiones informativas con frecuencia, y solicitamos la colaboración de expertos en leyes con experiencia en la legislación internacional relevante.

Resultados. En la calificación de los siete principios diferentes (valor social y científico, validez científica, selección justa de los

participantes, relación riesgo-beneficio, revisión independiente, consentimiento informado y respeto a los participantes) las normativas de Egipto, Francia y la UE obtuvieron puntuaciones comparables. Fue difícil identificar directamente algunos principios específicos (valor social, valor científico y selección justa de los participantes) porque algunas normativas incorporan principios "de forma implícita" y no los declaran explícitamente.

Conclusión. El análisis subraya la adecuación de Egipto a los principios éticos reconocidos internacionalmente, tal y como los describen Emanuel et al., a través de su comparación con las

normativas francesa, sueca y de la UE, haciendo hincapié en la necesidad crítica de que Egipto perfeccione continuamente sus normativas éticas para proteger a los participantes y salvaguardar la integridad de la investigación. Entre las cuestiones más importantes que identificamos figura la necesidad de aclarar y armonizar el concepto de valor social en la investigación, así como la preocupación por la experiencia y la imparcialidad de los comités de revisión ética, lo que apunta a la necesidad de establecer una agenda más amplia para mejorar la ética de la investigación en Egipto y en otros países.

Ensayos clínicos: borrador de una guía de la OMS (*Clinical trials: WHO draft guidance*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 111

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: regulación de los ensayos clínicos, criterios de valoración indirectos, medidas subrogadas, integridad de la ciencia, diseños de estudios clínicos, valor terapéutico

- *Prescrire* participó en una consulta pública organizada por la OMS sobre ensayos clínicos.

En septiembre de 2023, *Prescrire* respondió a una consulta organizada por la OMS acerca del borrador de su guía para ensayos clínicos [1]. En nuestra respuesta, destacamos los aspectos positivos incluidos en el documento, así como ciertos aspectos que no menciona [2].

El borrador de la guía señala el problema del desperdicio en investigación, pero a *Prescrire* le hubiera gustado que la OMS especificara quién debería ser responsable de prevenir la ejecución de estudios mal diseñados o con poco poder estadístico.

Prescrire también sugirió abordar otros aspectos importantes en la guía para ayudar a fundamentar la elección entre diferentes opciones de atención médica. En particular, la guía debería:

- Abordar la necesidad de realizar ensayos clínicos comparativos con un tratamiento estándar de beneficio terapéutico demostrado, siempre que exista alguno;

- Abordar las debilidades asociadas al mayor uso de criterios de valoración indirectos que no han demostrado tener una correlación directa con los resultados clínicos, y ensayos clínicos no comparativos: este tipo de datos son insuficientes para generar evidencia clínica significativa;
- Exigir a las autoridades competentes que impongan condiciones estrictas para la presentación de evidencia confiable sobre la eficacia y los efectos adversos de medicamentos que han obtenido permisos de comercialización condicionales: la evidencia debería estar basada en criterios de valoración clínicos relevantes, y presentarse en un plazo aceptable;
- Prevenir que los fabricantes utilicen el estatus de dispositivo médico (DM) o complemento alimenticio para productos que se asemejan a medicamentos (ya que esos estatus proporcionan niveles inferiores de protección al paciente que el estatus de medicamento), al exigir que los ensayos demuestren que su acción no es farmacológica, inmunológica ni metabólica [2].

Referencias

1. WHO "WHO guidance for best practices for clinical trials. Draft for public consultation" 2023: 54 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Feed back form for the public consultation for WHO guidance for global practices for clinical trials" 2023: 2 pages.

Nueva Guía de la EMA para los estudios de no inferioridad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)

Tags: ensayos clínicos de no inferioridad, armonizar la regulación de ensayos clínicos, sensibilidad de los ensayos clínicos, margen de no inferioridad, estudios de equivalencia terapéutica, calidad del ensayo clínico

La EMA quiere desarrollar una nueva guía y ha divulgado su propuesta de trabajo [1]. La nueva guía reemplazaría la CPMP/EWP/482/99: "Points to consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority", adoptada por el CHMO en el 2000; y CPMP/EWP/2158/99 "Guideline on the Choice of Non-Inferiority Margin" adoptada en 2005. A continuación, resumimos la propuesta de la EMA

Según la EMA, con frecuencia, los ensayos de Fase 3 que se utilizan para solicitar los permisos de comercialización son ensayos clínicos de no inferioridad que utilizan un comparador activo. Según la agencia, conviene actualizar y consolidar las guías existentes para incorporar los avances metodológicos que se han producido desde su publicación.

El anexo E 9 (R1) de la ICH sobre las estimaciones del efecto del tratamiento y la sensibilidad de los ensayos clínicos, evidenció la necesidad de determinar cómo estos conceptos se aplican a los estudios de no inferioridad y equivalencia terapéutica. Los ensayos de no inferioridad pretenden demostrar que la eficacia de

un nuevo medicamento no es considerablemente inferior a la de un comparador activo. Como la prueba estadística de equivalencia terapéutica consiste en dos pruebas de no inferioridad, muchas de las consideraciones que se aplican a los ensayos de no inferioridad también son útiles cuando se quiere demostrar equivalencia terapéutica.

La sensibilidad de un ensayo para detectar diferencias entre tratamientos es primordial para no llegar a una conclusión falsa de no inferioridad o equivalencia. La falta de sensibilidad se puede deber al diseño y a su implementación, incluyendo a la elección de las estimaciones del efecto del tratamiento (*estimand*).

Las guías vigentes de la EMA exigen que dos tipos de análisis, el análisis de los datos completos y el análisis por protocolo, lleguen a conclusiones similares. Sin embargo, el anexo ICH E9 (R1) reconoce los problemas del análisis por protocolo, en concreto su desviación del principio de intención de tratar (ITT), así como las dificultades para establecer una estimación relevante con la que alinear el análisis por protocolo. Se reconoce que la motivación para utilizar un análisis por protocolo es aumentar sensibilidad para detectar diferencias entre tratamientos, evitando diluir sus efectos incluyendo las desviaciones del protocolo.

Consecuentemente, hay que establecer estimaciones del efecto del tratamiento que prioricen la sensibilidad para detectar diferencias, y análisis estadísticos libres de sesgo o conservadores en relación a las estimaciones del efecto del tratamiento correspondiente y a la hipótesis nula de una comparación de no inferioridad.

Además, la experiencia acumulada indica que en los ensayos de no inferioridad o de equivalencia terapéutica hay que tener en cuenta que estos estudios pueden tener diversos objetivos:

- (1) la comparación putativa con placebo para demostrar la eficacia del nuevo tratamiento,
- (2) la evaluación del beneficio en relación con el comparador,
- (3) demostrar que el nuevo tratamiento no es perjudicial (seguridad no inferior frente a placebo) y
- (4) la equivalencia terapéutica en el caso de los biosimilares.

Por lo tanto, el margen de no inferioridad se debe justificar en base a su objetivo, lo que requiere un debate más detallado.

Por último, se reconoce que la elaboración de una única guía sobre comparaciones de no inferioridad y equivalencia terapéutica facilitaría el cumplimiento de los requisitos reglamentarios correspondientes.

En la nueva guía se abordarán los siguientes temas:

- Los diferentes tipos y objetivos de los ensayos de no inferioridad y equivalencia;
- La calidad y sensibilidad de los ensayos;
- Las estimaciones del efecto terapéutico, incluyendo cuestiones específicas pertinentes para hacer comparaciones de no inferioridad y equivalencia;
- La justificación del margen de no inferioridad para los diferentes objetivos, incluyendo las dificultades para definir dicho margen;
- Análisis estadístico, incluyendo las bases de datos para el análisis, el tratamiento de los datos que faltan y que se relacionan con la estimación del efecto del tratamiento y el análisis de sensibilidad;
- Cuestiones de multiplicidad;
- Cambios entre comparaciones de no inferioridad y superioridad;
- Ensayos que incluyen comparaciones de no inferioridad y superioridad en los análisis estadísticos.

Referencias

1. EMA. Concept Paper for the Development of a Guideline on Non-Inferiority and Equivalence. Comparisons in Clinical Trials. EMA/65012/2024
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-non-inferiority-equivalence-comparisons-clinical-trials_en.pdf
2. ICH harmonised guideline. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1) Final version Adopted on 20 November 2019
https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf

Ver también. Gobierno Vasco. INFAC Metodología. Ensayos De No Inferioridad, Análisis De Subgrupos. Información Farmacoterapéutica 2023; 31 (1)
https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_1_Metodologia_ES.pdf

Uso de comités de supervisión de datos en los ensayos clínicos, Guía para la industria

(*Use of Data Monitoring Committees in Clinical Trials, Guidance for Industry*)

FDA, febrero 2024

<https://www.fda.gov/media/176107/download> (de acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: comité de monitoreo de datos, comité de monitoreo de datos y seguridad, ensayos clínicos que requieren comité de monitoreo de datos, ensayos clínicos adaptativos

Introducción

Esta guía incluye recomendaciones para ayudar a los patrocinadores de ensayos clínicos a determinar

(1) cuándo sería útil establecer un comité de monitoreo de datos-CMD (DMC, por sus siglas en inglés, también conocido como comité de monitoreo de datos y seguridad [DSMB, por sus siglas en inglés] o comité de monitoreo de datos y seguridad [DSMC, por sus siglas en inglés] o comité independiente de monitoreo de datos [IDMC, por sus siglas en inglés]) para el monitoreo del ensayo y

(2) qué procedimientos y prácticas se deberían considerar para guiar su funcionamiento.

Esta guía actualiza la guía para patrocinadores de ensayos clínicos "Establecimiento y funcionamiento de los comités de monitoreo de datos de ensayos clínicos" publicada en marzo de 2006 (la guía de 2006) (*Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees issued in March 2006*). Una vez finalizada, esta guía sustituirá a la de 2006.

Entre los cambios significativos en la estructura y el funcionamiento de los CMD desde que se publicó la guía de 2006 se incluyen:

- El mayor uso de los CMD en ensayos de tamaño modesto, como se refleja en el banco de datos de ensayos clínicos alojado en ClinicalTrials.gov.
- Una tendencia a que los estatutos de los CMD sean más largos y detallados.
- Un mayor uso de CMD cuando se implementan ensayos clínicos adaptativos con ciertos diseños.

- Un mayor uso de algunos CMD para supervisar todo un programa de desarrollo clínico, en lugar de un ensayo clínico único.
- La posibilidad de ampliar las funciones de un CMD; por ejemplo, para que revisen los datos agregados para que informen sobre la seguridad del producto que se utiliza en los ensayos que forman parte de una solicitud de nuevo fármaco en investigación.
- Una mayor globalización del desarrollo de productos médicos y el uso de ensayos multirregionales con CMD.

A los efectos de esta guía, un CMD es un grupo de personas con experiencia relevante que revisa periódicamente los datos acumulados de uno o más ensayos clínicos y recomienda al promotor si debe continuar, modificar o detener un ensayo o ensayos. El patrocinador establece el CMD del ensayo clínico, pero éste debe ser independiente del patrocinador y de la realización del ensayo (véase la sección VII de esta guía).

En general, las guías de la FDA no asignan responsabilidades legalmente exigibles. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y solo se deben considerar como recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o legales específicos. El uso de la palabra "debería" en las guías de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

Guía de la FDA para que los patrocinadores cobren por los medicamentos que se prueban en ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)

Tags: acceso al producto experimental, acceso ampliado a medicamentos, pago por medicamentos experimentales en ensayos clínicos, responsabilidades de los promotores de ensayos clínicos

La FDA ha publicado una guía final que describe cómo los patrocinadores pueden cobrar por los medicamentos que testan en ensayos clínicos que forman parte de una solicitud de nuevo fármaco en investigación (en inglés *Investigational New Drug IND*), durante los ensayos clínicos o a través de programas de acceso ampliado [1].

Pharmaceutical Technology dice que esta guía sustituye a la publicada en junio de 2016, y explica lo que tendrá que hacer el patrocinador para poder cobrar el medicamento en investigación, garantizando al mismo tiempo que no empeore la carga financiera para los participantes [2]. La guía también explica cómo el patrocinador puede cobrar cuando el ensayo clínico es ciego y controlado sin comprometer el ciego.

Si bien la FDA permite que los patrocinadores cobren por el fármaco cuando se utiliza en un estudio clínico después de haber recibido el permiso de comercialización o a través del acceso ampliado, la agencia exige que los patrocinadores aporten

pruebas razonables de que el cobro no interferirá con el desarrollo del fármaco y lo documenten [2].

La FDA también deja claro que los patrocinadores deben demostrar que solo se puede hacer el ensayo clínico si pueden recuperar el extraordinario costo del producto, y tienen que presentar la documentación que respalda sus cálculos. La FDA sugiere algunas razones como "la complejidad de fabricación, la escasez de un recurso natural, la gran cantidad de fármaco necesaria (por ejemplo, en función del tamaño o la duración del ensayo), o alguna combinación de estas u otras circunstancias extraordinarias". La agencia aclaró que el carácter "extraordinario" de estos costes se evaluaría en relación con la situación financiera de una empresa.

Referencias

1. FDA. Charging for Investigational Drugs Under an IND. Questions and Answers. Guidance for Industry. Febrero 2024 <https://www.fda.gov/media/176308/download>
2. Akosua Mireku. FDA maps out process for sponsors to charge for drugs in clinical trials'. *Pharmaceutical Technology*, February 15 2024 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/fda-maps-out-process-for-sponsors-to-charge-for-drugs-in-clinical-trials/?cf-view>

Reclutamiento, Consentimiento Informado y Perspectivas de los Pacientes

Cuando creíamos que todo estaba dicho sobre la autonomía: Desventuras de un “paciente” resistente, resiliente y persistente que tropieza con un “médico” que se dice “investigador”

Sorokin P, Sotomayor MA, Muñoz del Carpio Toia A et al.

Revista Iberoamericana de Bioética, 2023; (22), 1–14. <https://doi.org/10.14422/rib.i22.y2023.003>

<https://revistas.comillas.edu/index.php/bioetica-revista-iberoamericana/article/view/20152/18193> (de libre acceso en español)

En la capital de un país de América Latina y el Caribe, en una institución de salud muy prestigiosa, con investigadores acreditados, con comité de ética que revisa y aprueba o rechaza los protocolos, con innumerables documentos nacionales e internacionales, con la presencia de una autoridad regulatoria de las investigaciones; algo sucedió sin que nadie lo notara... hasta que una persona fue reclutada de modo solapado y sintió que no quería ser “un número y algo más”.

[Este artículo es de acceso libre y vale la pena leerlo, abajo copiamos parte de una de las secciones]

4. En defensa propia y ajena

Tras una pormenorizada lectura del documento de CI, “el paciente” enumeró diversas cuestiones que le generaron sentimientos en relación con el “protocolo”, las acciones del “médico/investigador” y la responsabilidad del centro asistencial. Todo lo que iba surgiendo (ideas, propuestas, sugerencias, críticas, cuestionamientos, denuncias) lo escribió a modo de lluvia de ideas, sin un orden lógico ni cronológico, para que no se le escapara ningún detalle:

- a. NUNCA recibió una “invitación a participar”.
- b. NADIE le informó de que su consulta por un dolor inespecífico derivaría en el tema de la investigación sobre una patología asociada a factores que a los médicos-investigadores les interesaba conocer pero que en nada se relacionaba con su consulta.
- c. La mención en el pseudo CI sobre el número de participantes era poco clara e imprecisa.
- d. NO se detallaban los criterios de inclusión ni de exclusión. La realización de esta “batería de exámenes” fue EXTEMPORÁNEA, ya que el plazo estipulado en el protocolo para el reclutamiento, según se lee en el CI, estaba vencido.
- e. En cuanto a los riesgos de la investigación, NADA se mencionaba respecto de la posible filtración de datos, tampoco se contemplaba la pérdida de confianza en el “médico/investigador”, en el resto de los médicos y técnicos y en la institución en su conjunto como consecuencia de fallas éticas, comunicacionales, metodológicas y procedimentales, entre otras, que avalarían el reclamo al Presidente del Comité de Ética y eventualmente, a la autoridad sanitaria. En su caso en particular, el principal “riesgo” no radica en el pinchazo de la aguja (que le dejó hematomas en toda la zona durante una semana), sino en el impacto que podría causarle que las personas que allí trabajan tengan acceso a su información y conozcan sus datos sensibles e invadan su privacidad. Aún sin tratarse de una “enfermedad vergonzante” o “incapacitante” ya que de hecho NO lo es, al “paciente” le resulta bochornoso que la gente con la que desde hace años viene interactuando en diversos eventos relacionados

con la salud, tome conocimiento de su estado (portador de una supuesta enfermedad que se le está endilgando para poder investigarlo).

Le angustia el alcance que pudiera tener esa información sobre sí mismo y sobre terceras personas, ya que si se acercara a denunciar lo sucedido quedarían al descubierto sus datos sensibles y él no está dispuesto a que se hagan públicos o a que se conviertan en tema de conversación entre colegas, ya que se trata de un ambiente pequeño y altamente competitivo. Por si fuera poco, con todo eso, en caso de que se decidiera a tomar acciones por el daño que le fue causado, lo podrían tildar de “conflictivo”, cuando en realidad él fue una víctima que con esta situación sería revictimizado, ya que no solo invadieron su esfera personal, privada e íntima: si quisiera reclamar por ello, volvería a perder su anonimato que es lo que jamás debió haberle sucedido a él ni a ningún otro “paciente”.

f. La falta de transparencia y el lenguaje equívoco puede observarse en la descripción de lo que implican las maniobras que se realizarán en el estudio, donde se menciona que son rutinarias en los estudios de prevención y que los médicos decidirán el tratamiento convencional de acuerdo con la patología del participante. Nótese que este “estudio” NO se relaciona con el supuesto motivo de la derivación a dicho centro. En este sentido, el “equipo médico” priorizó la investigación sobre la atención médica, considerando erróneamente que es más importante para su carrera profesional, por lo que en estricto sentido no se dio la asistencia requerida, lo que puede interpretarse como una negligencia por omisión y una violación a los derechos humanos del “paciente” e incluso un conflicto de intereses que lesiona gravemente el principio de beneficencia inherente a la formación médica.

g. En cuanto a los beneficios, el CI sostiene que no habrá beneficios directos para el participante ya que “solo” se obtendrán datos médicos. Al respecto, el artículo 15 de la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos se refiere explícitamente al aprovechamiento compartido de los beneficios, también traducido como beneficio compartido de los resultados (del inglés, benefit sharing). Una interpretación amplia de dicho artículo permitiría suponer que quienes debieron “poner el cuerpo” (Bergel, 2007), no por altruismo sino por falta de información oportuna y transparente (Osuna Carrillo, 2000) deben tener acceso a los resultados obtenidos, en caso de que estos puedan ser beneficiosos para tratar o para revertir su cuadro clínico, en caso contrario se estaría diluyendo la finalidad o se estaría transformando en un mero uso coyuntural de los “objetos de estudio” o “probandos” (Cecchetto, 2009).

h. Más preocupante, para el “paciente”, resulta la falsedad en la que se incurre mencionando en el CI que la participación en el estudio no tiene costo. Omite, elude y evade reconocer que la obra social, la prepaga u otro será quien deba costear la “batería

de tests” que conforma “el circuito”. Esta y otras prácticas duplicadas o innecesarias podrían actuar como alerta para algún auditor que considere que para ese “paciente” le significa un gasto excesivo al prestador y dicho parecer podría influir negativamente en futuras coberturas.

i. En el CI se expone que no hay remuneración económica por el estudio, ni para los participantes ni para investigadores. De la misma manera, se advierte que la participación en la investigación es totalmente libre y voluntaria, por lo que puede retirarse en el momento que así lo decida. El enunciado es completamente FALAZ dado que el ingreso al protocolo NO fue VOLUNTARIO y, por ende, hubo coerción. También se explicita que el CEI, la autoridad regulatoria o el patrocinador, cuyo nombre NO se registra, podrían dar por finalizado el estudio, incumpliendo de esta forma la debida declaración de eventuales conflictos de intereses.

j. El afán por aparentar rigurosidad, cuando existe incumplimiento normativo, se evidencia en el momento que se señalan los datos de contacto del investigador, que compromete que “el médico responsable del estudio responderá a cualquier duda que se genere de la participación”. Si bien en el CI figura un teléfono de contacto, para acceder a una nueva consulta con “el médico” que en simultáneo es “el investigador principal” hay que solicitar un turno y pagar la consulta ya que “ese profesional solo atiende en forma privada” en ese mismo centro. Además, de que “los turnos se dan con tres meses de demora”.

k. La sección sobre la “confidencialidad” es un compendio de frases hechas sin la más mínima consistencia. Cuando “el paciente” preguntó al respecto, se le había dicho que solo serían vistos por el equipo de investigación, “sin violar la confidencialidad de acuerdo con las leyes y regulaciones

vigentes”. En el consentimiento se explicita que esa autorización o permiso para compartir la información personal de salud del paciente será por el tiempo necesario. Advierte que se puede revocar esta autorización en cualquier momento y con previa notificación por escrito al investigador responsable o equipo. La cancelación una vez iniciada la participación implica ya no continuar en el estudio y no realizar ningún procedimiento, pero la información personal de salud recolectada hasta ese momento será utilizada para los resultados del estudio.

El apartado de confidencialidad NO especifica de qué modo, por cuánto tiempo ni dónde será almacenada la información. En sí, la forma del resguardo de la confidencialidad de la información es INACEPTABLE. La información fue obtenida de modo ilegítimo, debido a que no contó con el PERMISO aludido. Más aún, con una revocación, la información recabada seguirá en posesión del “investigador”, “el equipo”, la institución y un patrocinador no identificado.

La autorización del “paciente” nunca fue solicitada, por ende, no fue otorgada en tiempo y forma, frase cliché que aparece en el consentimiento. Esto evidencia el profundo desconocimiento o el absoluto desprecio por parte del investigador, el equipo y el comité de ética de la institución sobre las normativas vigentes a nivel local, nacional e internacional y de las buenas prácticas clínicas.

“El paciente” se plantea cuál habrá sido el dictamen del comité que aprobó la realización del estudio. Siendo esa una institución de tanto renombre técnico seguramente habrá recomendado al “investigador” y a su “equipo” reformular los aspectos; no obstante, ni el CI ni los procedimientos referidos evidencian cumplimiento para con tales exigencias, que sería impensable que no hayan existido.

Comprensión del consentimiento informado y participación voluntaria en cohortes de registro para el ensayo de fase IIB de una vacuna contra el VIH en Dar Es Salaam, Tanzania: un estudio descriptivo cualitativo.

(Comprehension of informed consent and voluntary participation in registration cohorts for phase IIB HIV vaccine trial in Dar Es Salaam, Tanzania: a qualitative descriptive study)

Iseselo, M.K., Tarimo, E.A.M.

BMC Med Ethics 2024;25:29 . <https://doi.org/10.1186/s12910-024-01033-z>

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12910-024-01033-z#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: lograr que el participante entienda el consentimiento informado, verificar la comprensión del consentimiento informado, mejorar el consentimiento informado

Resumen

Antecedentes. El consentimiento informado, tal como se estipula en las guías que regulan la investigación en seres humanos, exige que los voluntarios estén bien informados sobre lo que les ocurrirá en un ensayo. Sin embargo, los investigadores se enfrentan al desafío de garantizar que un voluntario que acepta participar en un ensayo clínico esté realmente informado. El objetivo de este estudio fue averiguar si, durante el registro de la cohorte, los voluntarios habían entendido el consentimiento informado y que su participación en los ensayos clínicos sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era voluntaria.

Métodos. Realizamos un estudio cualitativo entre voluntarios que se inscribieron en la cohorte de registro de ensayos clínicos sobre el VIH en Dar es Salaam, Tanzania. Se utilizó una estrategia de muestreo intencional para seleccionar a veinte participantes en el estudio. Los datos se recabaron entre junio y septiembre de 2020 utilizando una guía de entrevista semiestructurada. Se hicieron entrevistas en profundidad para obtener opiniones más reflexionadas de cada uno de los participantes en el estudio sobre su comprensión del consentimiento informado y su participación en el ensayo clínico. La información recabada se sometió a un análisis temático. Los temas y subtemas se apoyaron con las citas de los participantes.

Resultados

Los voluntarios describieron la comprensión del consentimiento informado desde diferentes perspectivas. Indicaron que durante

las reuniones para su reclutamiento entendieron los diferentes componentes del consentimiento informado, incluyendo el procedimiento del estudio, la confidencialidad, y sus riesgos y beneficios. Además, su decisión de participar en la cohorte de registro fue voluntaria. Sin embargo, aspectos del ensayo como el seguro médico, el acceso a preservativos gratuitos y las revisiones médicas podrían haber influido indirectamente en su reticencia a retirarse del estudio.

Conclusión

Las reuniones para el reclutamiento pueden aumentar la comprensión del consentimiento informado de los posibles participantes en ensayos clínicos sobre el VIH. Sin embargo, los incentivos del ensayo pueden influir en su participación, por lo que futuras investigaciones deben centrarse en los retos que plantea la concesión de incentivos durante el estudio. Esto

asegurará la comprensión y la participación voluntaria en el contexto de los ensayos clínicos del VIH.

Nota de Salud y Fármacos: Ni este artículo ni otros sobre la misma cohorte explican la relación entre los que entrevistaron a los participantes, los investigadores principales de los ensayos y los entrevistados. Existe la posibilidad de que los entrevistados hayan identificado a los autores del artículo como parte del equipo que realiza el ensayo, en cuyo caso los resultados podrían estar algo sesgados, pues se sabe que los participantes en los ensayos no quieren perder la oportunidad de seguir participando en los mismos. Tampoco se describe como los autores de este artículo lograron identificar a los participantes en los ensayos, lo que lleva a pensar que podrían formar parte del equipo de investigadores que realizan los ensayos clínicos.

Borrador de guía de la FDA sobre consentimiento informado

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)

Tags: armonizar la regulación de la investigación en humanos, mejorar la comprensión del consentimiento informado, organizar la información que aparece en el consentimiento informado

Según un nuevo borrador de guía [1], la FDA quiere que los patrocinadores y los investigadores que realizan ensayos clínicos presenten información a los participantes en el ensayo o a sus representantes de manera temprana y concisa, porque puede ayudar a facilitar el diálogo entre el posible sujeto y un investigador. La guía también propone algunas estrategias de comunicación que se pueden utilizar para garantizar que la información sea más accesible.

Regulatory News afirma que cuando el Congreso aprobó la Ley de Curas del Siglo XXI (Ley de Curas) en 2016, los legisladores actualizaron la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos, también conocida como Regla Común, para garantizar que los participantes en los ensayos clínicos estuvieran mejor informados sobre los ensayos; y la FDA propuso una norma con requisitos idénticos [2]. El 29 de febrero, la FDA y la Oficina para la Protección de la Investigación en Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) publicaron un borrador de guía para que los patrocinadores e investigadores puedan cumplir con esas normas.

La versión revisada de la Regla Común requiere que los participantes en el ensayo clínico o sus representantes legalmente autorizados reciban un consentimiento informado en lenguaje conciso y fácil de entender, que los ayude a decidir por qué deben o no participar en el ensayo. La guía establece cómo se debe presentar la información clave en el consentimiento informado, incluye recomendaciones sobre el tipo de información que se debe incluir, cómo se debe organizar y cómo

se debe presentar cuando se trata de ensayos clínicos con medicamentos, dispositivos y productos biológicos.

"Utilizar frases simples y lenguaje sencillo, así como herramientas de formato y organización, y los investigadores descubrieron que presentar la información en un formato de burbuja discreto, organizado o agrupado por temas, puede facilitar la comprensión del consumidor", dijo la FDA. "En el apéndice del borrador de la guía, hay un ejemplo de cómo se presenta una sección de información clave utilizando el formato de burbuja" [2].

Si bien el objetivo es presentar información clave de manera concisa para no abrumar a los participantes en el ensayo, la guía señala que se puede incluir información complementaria en la sección de información clave cuando pueda ser importante para que el participante tome una decisión. Agrega que el Comité Asesor sobre Protección de la Investigación en Humanos (SACHRP, por sus siglas en inglés) del HHS tiene recomendaciones sobre cómo presentar dicha información para que sea consistente con las disposiciones de la Regla Común [2].

Referencias

1. FDA. Key Information and Facilitating Understanding in Informed Consent for FDA-Regulated Clinical Investigations; Draft Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and Institutional Review Boards; Availability FDA-2022-D-2997 <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2022-D-2997/> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/key-information-and-facilitating-understanding-informed-consent-guidance-sponsors-investigators-and>
2. Ferdous Al-Faruque. FDA recommends participants receive key trial information early, concisely. *Regulatory News*, 4 de marzo de 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/3/fda-recommends-participants-receive-key-trial-info>

Reclutan a voluntarios para participar en ensayos clínicos con sustancias psicoactivas

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)***Tags: estrategias de reclutamiento, reclutando pacientes con estrés postraumático, ensayos clínicos con sustancias psicodélicas**

Clerkenwell Health, está tratando de reclutar a 40 exmilitares con estrés postraumático (PTSD) para participar en un ensayo clínico con medicamentos psicoactivos. Según outsourcing, para reclutar a 40 deberán hacer el cribaje de 1.000 personas [1]. Para lograrlo cuentan con el apoyo de varias organizaciones filantrópicas que se dedican a asuntos de interés para los veteranos de guerra (*Head Up, re:mind, MQ Mental Health Research*) y han logrado que artistas famosos contribuyan a lanzar la campaña de reclutamiento.

Las organizaciones benéficas participaron en una mesa redonda para compartir puntos de vista y conocer las últimas investigaciones sobre la eficacia potencial de los psicodélicos y de los medicamentos psicoactivos en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático. El artista hizo el siguiente comentario: “Si este tipo de terapia hubiera estado disponible cuando me diagnosticaron PTSD después de servir en la Infantería de

Marina y las Fuerzas Especiales durante 20 años, habría estado dispuesto a probarla. Podría haber acelerado mi recuperación e incluso haberme permitido continuar en el ejército...Insto a todos los compañeros veteranos que estén luchando contra el trastorno de estrés postraumático y que se podrían beneficiar a que se ofrezcan como voluntarios para este ensayo. Si ayuda a las personas a vivir una vida mejor, entonces vale la pena al 100%. La sociedad ha avanzado mucho y hay menos estigma en torno a la salud mental. Pero los individuos todavía tienen un estigma personal a la hora de admitir lo que les podría estar afectando y por lo que han pasado, especialmente en un entorno militar”.

Otros personajes conocidos hicieron comentarios apoyando el estudio.

Fuente Original

1. Laws L. Clerkenwell Health calling for volunteers with PTSD to trial new psychoactive drug. Outsourcing, 5 de marzo de 2024 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2024/03/05/Veterans-charities-rally-to-help-find-volunteers-for-PTSD-trial>

Las expectativas de los pacientes con migraña sobre su rol influyen en los resultados que informan: Un ensayo clínico aleatorio*(Influence of Role Expectancy on Patient-Reported Outcomes Among Patients With Migraine: A Randomized Clinical Trial)*

May A, Carvalho GF, Schwarz A, Basedau H.

JAMA Netw Open, 2024;7(4):e243223. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3223<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2818034> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)***Tags: sesgo en los ensayos clínicos, subjetividad de los criterios de valoración, expectativas de los participantes en ensayos clínicos y criterios de valoración****Puntos clave**

Pregunta. ¿El papel asignado que acepta un individuo (es decir, el de paciente versus el de control sano) influye en los resultados clínicos que informa el paciente?

Hallazgos. En este ensayo clínico aleatorizado con 244 personas con migraña, aquellos que fueron asignados aleatoriamente al papel de paciente presentaron resultados clínicos significativamente diferentes a los de los participantes que fueron asignados al grupo control (que estaban sanos).

Significado. Estos resultados sugieren que los médicos podrían tener que prestar atención al impacto de las expectativas y el papel del paciente en los resultados del estudio.

Resumen

Importancia. Se suele suponer que la clasificación de un individuo como paciente o persona sana viene determinada por la presencia o ausencia de una enfermedad, pero se sabe poco sobre si la mera conciencia de ser un paciente o un control sano puede desempeñar un papel importante al informar sobre los resultados.

Objetivo. Investigar si la asignación al rol de paciente o de control sano tiene un efecto sobre los resultados informados por los pacientes.

Diseño, entorno y participantes. Este ensayo clínico aleatorizado, con tres grupos, realizado en un solo centro, y de doble ciego incluyó a pacientes que acudieron consecutivamente a una clínica terciaria para el dolor de cabeza con sede en un solo centro en Alemania. Los pacientes fueron invitados a participar entre octubre de 2019 y junio de 2023. El análisis estadístico se realizó entre enero y marzo de 2024.

Intervención. Los pacientes con migraña fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. Al primer grupo se le dijo que este estudio se centraba en los síntomas de la migraña, mientras que al segundo grupo se le dijo que se buscaban controles sanos para un estudio en pacientes con vértigo. Un tercer grupo de participantes sin dolor de cabeza de la misma edad y sexo sirvió como control. Todos los participantes vieron dos videos estandarizados de montañas rusas y calificaron sus niveles percibidos de mareos y vértigos.

Principales resultados y medidas. El resultado primario fue los síntomas vestibulares autoinformados. Los resultados secundarios incluyeron diferencias en los mareos, la carga de dolor de cabeza y la discapacidad por migraña. Los resultados se evaluaron mediante cuestionarios estandarizados.

Resultados La muestra final incluyó a 366 participantes: a 122 pacientes con migraña se les asignó el rol de paciente (MP) (migraña como paciente): edad media [DE], 37,56 [12,93] años; 105 [86,1%] mujeres), a 122 pacientes con migraña se les asignó el papel de participante sano (MS) (migraña como saludable):

edad media [DE], 37,03 [13,10] años; 107 [87,7%] mujeres) y 122 controles sin dolor de cabeza (DC): edad media [DE], 37,55 [11,56] años; 100 [82,0%] mujeres). El rol asignado a los individuos con migraña (MP versus MS) tuvo un efecto significativo en la autoinformación sobre:

- (1) la suposición de que los síntomas (mareos) ocurrirán en condiciones específicas (síntomas vestibulares autoinformados: 79 MP [64,8%]; 29 MS [23,8%]; 9 DC [7,4%]; $P < .001$),
- (2) el aumento de dichos síntomas (mareos) después de ver el vídeo de la montaña rusa, y
- (3) la frecuencia informada de síntomas de migraña (mediana [IQR] de días mensuales de dolor de cabeza autoinformados

para MP: 7 [4-15] días; para MS: 5 [2-10] días; $p = 0,008$) y gravedad (mediana [IQR] de la puntuación de evaluación de la discapacidad por migraña para MP: 35 [20] -64] puntos; para MS: 25 [11-47] puntos; $p = .005$).

También se encontraron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia de los dolores de cabeza autoinformados y la discapacidad causada por la migraña.

Conclusiones y relevancia. Este ensayo clínico aleatorizado detectó un efecto de las expectativas del paciente con respecto a su papel en el estudio en los resultados clínicos y del estudio. Estos hallazgos sugieren que se deben tener en cuenta las expectativas de rol cuando, por ejemplo, se discuten tratamientos invasivos.

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

Evaluación de riesgos, beneficios y resultados para los pacientes que participan en el desarrollo de fármacos.

Una década de ensayos clínicos con lenvatinib: una revisión sistemática.

(Assessing Patient Risk, Benefit, and Outcomes in Drug Development: A Decade of Lenvatinib Clinical Trials: A Systematic Review)

Crotty P, Kari K, Hughes GK et al.

Targ Oncol 2024;19, 161–173 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01040-5>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: experiencias de participantes en ensayos clínicos, toxicidad para participantes en ensayos clínicos, diferencias en el valor de ensayos clínicos para primera indicación y subsecuentes, seguridad de los participantes en ensayos clínicos, lenvatinib

Resumen

Importancia. Inicialmente, la quimioterapia se suele probar en las indicaciones más prometedoras; sin embargo, después de que el producto haya recibido la aprobación inicial de la FDA, es frecuente que se inicien nuevos ensayos clínicos para indicaciones menos prometedoras, y la relación carga-beneficio para los pacientes es peor. No hay información sobre el perfil carga-beneficio de lenvatinib para las indicaciones no aprobadas por la FDA.

Objetivo. Este estudio tuvo como objetivo evaluar los ensayos clínicos con lenvatinib que se han publicado para determinar el perfil carga-beneficio para los participantes en dichos ensayos a lo largo del tiempo.

Revisión de evidencia. El 25 de mayo de 2023, realizamos búsquedas en las bases de datos Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL y ClinicalTrials.gov para identificar los ensayos clínicos que incluyeron al lenvatinib en el tratamiento de cánceres sólidos. Los artículos elegibles eran ensayos clínicos con participantes adultos, publicados en inglés y que involucraran tumores sólidos. El cribado y la recogida de datos se realizaron de forma enmascarada y por duplicado. Para cada estudio elegible, recopilamos información sobre: eventos adversos, características de los ensayos, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia general (SG) y tasa de respuesta objetiva (TRO). Los ensayos se clasificaron como positivos cuando alcanzaron su criterio de valoración principal y

seguridad, negativos (no cumplieron ninguno de los criterios) o indeterminados (carecían de un criterio de valoración principal preespecificado).

Hallazgos. Al ampliar los ensayos clínicos más allá de la indicación inicial de lenvatinib que había aprobado la FDA hubo un aumento constante en el acumulo de eventos adversos, así como una disminución en la eficacia del fármaco. Lenvatinib se probó en 16 indicaciones de cáncer y recibió la aprobación de la FDA para cuatro. 6.225 participantes en ensayos clínicos experimentaron un total de 5.390 eventos adversos de grado 3 a 5. Los ensayos que se hicieron para ampliar las indicaciones tuvieron un impacto muy variable en la tasa de respuesta objetiva (TRO) (11–69%), SG (6,2–32 meses) y SLP (3,6–15,7 meses), para todas las indicaciones. Tras recibir la aprobación inicial de la FDA, los resultados de los ensayos clínicos para ampliar las indicaciones tenían menos probabilidades de alcanzar los criterios principales de valoración, particularmente cuando eran ensayos clínicos no aleatorios.

Conclusión y relevancia. Nuestro artículo evaluó la eficacia de lenvatinib para las indicaciones aprobadas por la FDA; sin embargo, los ensayos clínicos para ampliar las indicaciones se caracterizaron por una disminución de su eficacia, a la vez que los pacientes experimentaron una alta carga de eventos adversos, consistente con el perfil de seguridad de lenvatinib. Además, los ensayos clínicos que lo utilizaron para nuevas indicaciones se caracterizaron por la repetición de ensayos clínicos de fase I y II, y la imposibilidad de avanzar a los ensayos clínicos de fase III. Futuros ensayos clínicos que utilicen lenvatinib como intervención deben evaluar cuidadosamente los posibles beneficios y la carga que los pacientes podrían experimentar.

Evaluación del riesgo, el beneficio y los resultados en los pacientes que participan en el desarrollo de fármacos: un estudio observacional de los ensayos clínicos con regorafenib

(Assessing patient risk, benefit and outcomes in drug development: an observational study of regorafenib clinical trials)

Dennis B, Bratten C, Hughes GK, et al

BMJ Oncology 2024;3:e000229. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000229

<https://bmjoncology.bmj.com/content/3/1/e000229>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: experiencias de participantes en ensayos clínicos, toxicidad para participantes en ensayos clínicos, diferencias en el valor de ensayos clínicos para primera indicación y subsecuentes, seguridad de los participantes en ensayos clínicos, regorafenib

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio fue analizar todos los ensayos clínicos oncológicos que utilizan regorafenib, para generar un perfil completo de riesgo/beneficio del fármaco.

Antecedentes. Desarrollar una quimioterapia nueva es costoso, tanto por el tiempo como por el capital que tienen que invertir los fabricantes de medicamentos. Para recuperar lo que han gastado, los fabricantes de medicamentos pueden intentar reposicionar sus medicamentos para nuevas indicaciones haciendo ensayos clínicos. Para entender mejor los riesgos/beneficios en comparación con la eficacia de un medicamento, se debe realizar un análisis del conjunto de ensayos.

Métodos. Hicimos búsquedas en PubMed, Embase, Cochrane (CENTRAL) y ClinicalTrials.gov para identificar los ensayos que probaron el regorafenib en el tratamiento de cánceres sólidos. A continuación, extrajimos la mediana de la

supervivencia libre de progresión y de la supervivencia general en meses, las tasas de eventos adversos y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los estudios se consideraron positivos, negativos o indeterminados según los criterios de valoración y tolerabilidad que se habían preespecificado.

Resultados. En la muestra final se incluyeron 56 ensayos clínicos para 13 indicaciones, con un total de 4.960 participantes. La mayoría de los estudios (44 de 56; 78,75%) no fueron ciegos y la mayoría no fueron aleatorios (41 de 56; 73,21%). Los ensayos sobre el cáncer colorrectal comenzaron siendo positivos, pero con el tiempo se volvieron más negativos. El riesgo acumulado para los pacientes aumentó con el tiempo, mientras que la TRO se mantuvo constantemente baja.

Conclusiones Nuestros hallazgos sugieren que después de que la FDA aprobara inicialmente el regorafenib, el perfil de riesgo para su indicación original aumentó. La cantidad de ensayos no aleatorios de un solo brazo en nuestra muestra fue preocupante, e indica que se deben realizar investigaciones de mejor calidad. Nuestros resultados proponen que el regorafenib puede tener mayor impacto en la seguridad y eficacia en otros tipos de cáncer, más que en los que ha aprobado la FDA.

El riesgo de sesgos de generalizar ¿Es generalizable? Un estudio metaepidemiológico

(Are the Risk of Generalizability Biases Generalizable? A Meta-Epidemiological Study)

Lauren von Klingraeff et al

Research Square, Preprint, 2024

<https://www.researchsquare.com/article/rs-3897976/v1> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos* 2024; 27 (2)

Tags: sesgos en investigación, generalizar los sesgos, investigación en ciencias del comportamiento

Resumen

Antecedentes. Los estudios preliminares (por ejemplo, estudios piloto/de viabilidad) pueden aportar evidencia engañosa de que una intervención está lista para ser evaluada en un ensayo a gran escala cuando no lo está. El riesgo de los sesgos de generalizar (RSG, un conjunto de sesgos de validez externa) refleja características de los estudios que influyen en las estimaciones de efectividad, a menudo inflando las estimaciones en los estudios preliminares que no se replican en los ensayos a mayor escala. Si bien los RGB se han establecido empíricamente para las intervenciones que tratan la obesidad, se desconoce hasta qué punto son generalizables a otras áreas de salud. Comprender la relevancia de los RSG al analizar el impacto de las intervenciones sobre conductas de salud puede informar el diseño de estrategias para reducir su prevalencia.

Objetivo. El propósito de nuestro estudio fue analizar si los RSG se pueden generalizar para intervenciones que no están relacionadas con la obesidad.

Métodos. Una revisión sistemática identificó intervenciones sobre cuatro comportamientos no relacionados con la obesidad que se desarrollaron de forma parecida, se hicieron estudios preliminares que informaron ensayos a mayor escala (incluyendo, trastorno por consumo de tabaco, trastorno por consumo de alcohol, violencia interpersonal y comportamientos relacionados con un aumento de las infecciones de transmisión sexual). Para incluir las intervenciones que se han publicado se tenían que haber probado primero en un estudio preliminar y después en un ensayo más amplio (los dos estudios formaban así un par de estudios). Extrajimos resultados relacionados con la salud y codificamos la presencia/ausencia de RSG. Utilizamos modelos de metarregresión para estimar el impacto de los RGB sobre el cambio en la diferencia de medias estandarizada (Δ SMMD) entre el estudio preliminar y el ensayo más amplio.

Resultados. Identificamos 69 pares de estudios, de los cuales 47 fueron elegibles para su inclusión en el análisis ($k = 156$ efectos), e identificamos RGB para cada comportamiento. Para los pares en los que hubo RSG en el estudio preliminar, pero se eliminó en el ensayo más amplio, el efecto del tratamiento disminuyó en un

promedio de Δ SMD = -0,38 (rango - 0,69 a -0,21). Esto aporta evidencia de una mayor caída en la efectividad en los estudios que contienen RSG en comparación con los estudios pareja sin RGB (el efecto del tratamiento disminuyó en un promedio de Δ SMD = -0,24, rango - 0,19 a -0,27).

Conclusión. Los RGB se pueden asociar a estimaciones de mayor efecto cuando se evalúa el impacto de diversas intervenciones en salud. Estos hallazgos sugieren que los factores que comparten las intervenciones sobre los comportamientos de salud pueden facilitar la introducción de RGB en los estudios preliminares, en lugar de que los RSG afecten a un solo campo de comportamientos en salud.

Características, progresión y resultados de los ensayos de plataforma aleatorizados. Una revisión sistemática

(*Characteristics, Progression, and Output of Randomized Platform Trials. A Systematic Review*)

Alexandra Griessbach et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(3):e243109. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3109

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816496> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: ensayos plataforma, ensayos clínicos covid, ensayos clínicos oncológicos, diseño de ensayos plataforma, informar sobre resultados de ensayos plataforma

Puntos clave

Pregunta ¿Cuáles son las características, la progresión y el resultado de los ensayos aleatorios de plataforma?

Hallazgos. En esta revisión sistemática de 127 ensayos de plataforma con un total de 823 brazos, principalmente en los campos de oncología y covid-19, fue frecuente que las características adaptativas de los ensayos se informaran de forma deficiente y solo se utilizaron en el 49,6 % del total de ensayos; solo había resultados disponibles para el 65,2% de los brazos de prueba que se habían completado.

Significado. En los ensayos aleatorios de la plataforma, la planificación y la presentación de informes sobre las características de la plataforma y la disponibilidad de los resultados fueron insuficientes.

Resumen

Importancia. Los ensayos de plataforma son cada vez más comunes y se necesita evidencia para determinar cómo se aplica este diseño en la investigación que se está haciendo.

Objetivo. Determinar las características, la progresión y el resultado de los ensayos aleatorios de plataformas.

Revisión de la evidencia. Para esta revisión sistemática de ensayos aleatorios de plataforma, en julio de 2022 se hicieron búsquedas en Medline, Embase, Scopus, registros de ensayos, literatura gris y servidores de preimpresión, y se dio seguimiento a las citas. Se contactó a los investigadores en febrero de 2023 para confirmar la precisión de los datos y para que proporcionaran información actualizada sobre el estado de los brazos de los ensayos de plataforma. Los ensayos aleatorios de

plataforma fueron elegibles si planeaban explícitamente agregar o eliminar brazos. Se extrajeron los datos -por duplicado- de los protocolos, publicaciones, sitios web y de la información de los registros. Para cada ensayo de plataforma, se recopilaron las características de diseño, como el uso de un brazo de control común, el uso de datos control no concurrentes, el marco estadístico, el ajuste por multiplicidad y el uso de otras características de diseño adaptativo. La progresión y el resultado de cada ensayo de plataforma estuvieron determinados por el estado de reclutamiento de los brazos individuales, el número de brazos que se agregaron o eliminaron y la disponibilidad de resultados para cada brazo de intervención.

Hallazgos. La búsqueda identificó 127 ensayos aleatorios de plataforma con un total de 823 brazos; la mayoría de los ensayos se realizaron en el campo de la oncología (57 [44,9%]) y la covid-19 (45 [35,4%]). Después de que el inicio de nuevos ensayos de plataforma se duplicara con creces al comienzo de la pandemia de covid-19, el número de ensayos de plataformas ha disminuido. Las características de los ensayos de la plataforma a menudo no se informaron (no informado: control no concurrente, 61 de 127 [48,0%]; ajuste de multiplicidad para los brazos, 98 de 127 [77,2%]; marco estadístico, 37 de 127 [29,1%]). Las características de diseño adaptativo solo se utilizaron en la mitad de los estudios (63 de 127 [49,6%]). Los resultados estuvieron disponibles para el 65,2% de los brazos cerrados (230 de 353). El cierre prematuro de los brazos del ensayo de plataforma debido a problemas de reclutamiento fue poco frecuente (5 de 353 [1,4%]).

Conclusiones y relevancia. Esta revisión sistemática encontró que los ensayos de plataforma se iniciaron con mayor frecuencia durante la pandemia de covid-19 y disminuyeron posteriormente. Los reportes sobre las características de la plataforma y la disponibilidad de los resultados fueron insuficientes. El cierre prematuro del brazo por reclutamiento deficiente fue raro.

Las estimaciones de la supervivencia sin progresión están determinadas por reglas de censura específicas¹: Implicaciones para la supervivencia libre de progresión como criterio de valoración en ensayos oncológicos aleatorizados. (*Progression-free survival estimates are shaped by specific censoring rules: Implications for PFS as an endpoint in cancer randomized trials*).

Lesan V, Olivier T, Prasad V.

Eur J Cancer. 2024;202:114022. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114022.

[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(24\)00678-6/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(24)00678-6/fulltext) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: análisis por intención de tratar, análisis por protocolo, ajustar análisis de ensayos clínicos cuando se retiran pacientes, análisis de supervivencia

Puntos importantes

- Los datos censurados pueden afectar sustancialmente los resultados del análisis de supervivencia.
- Diferentes reglas de censura distorsionan las estimaciones de supervivencia libre de progresión.
- La censura informativa podría beneficiar sólo a los pacientes en el grupo experimental.
- En los ensayos se deben preferir el uso de criterios de valoración que midan tanto el beneficio clínico como la toxicidad.

Resumen

El análisis de Kaplan-Meier se basa en la suposición de que los pacientes que son censurados (perdidos durante el seguimiento o de inclusión reciente en el estudio) no son diferentes, en promedio, de los pacientes en seguimiento. Como tal, censurar a estos pacientes (omitiendo su información futura y tomando el promedio de aquellos a los que se dio seguimiento) no debería cambiar drásticamente la estimación general. Sin embargo, en un ensayo clínico reciente, se aplicaron dos conjuntos de reglas de censura a una estimación de la supervivencia libre de progresión, uno favorecido por los investigadores y otro por la FDA. En respuesta, la estimación de la supervivencia libre de progresión cambió drásticamente, aumentando la mediana en el grupo experimental de 32 a 43 meses, mientras que el grupo control se mantuvo esencialmente sin cambios. En este comentario, exploramos las razones por las que supervivencia libre de progresión cambió tan dramáticamente. Proporcionamos una amplia descripción general de la censura en los ensayos clínicos oncológicos y sugerencias para garantizar que la supervivencia libre de progresión sea un criterio de valoración más confiable.

Médicos Sin Fronteras insta a los organismos públicos y sin ánimo de lucro a publicar los gastos de los ensayos clínicos para mejorar el acceso de todos a los productos médicos

(*MSF urges public and non-profit actors to publish clinical trial costs to improve access to medical products for all*)

MSF, 25 de abril de 2024

<https://msfaccess.org/precedent-setting-move-towards-drug-development-cost-transparency-msf-reveals-cost-its-landmark-tb>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)*

Tags: costo de realizar ensayo clínico, transparencia en los costos de los ensayos clínicos, MSF, TB-PRACTECAL, bedaquilina, tuberculosis multidrogo resistente, tratamiento de la tuberculosis

Hoy, en la 5ª Conferencia de la OMS sobre Políticas de Precios y Reembolsos Farmacéuticos, Médicos Sin Fronteras (MSF) ha presentado los gastos de su histórico ensayo clínico TB-PRACTECAL, que ayudó a identificar un esquema de tratamiento más corto y exclusivamente oral para la tuberculosis resistente a los medicamentos, los cuales alcanzaron un total de €34 millones**. Es la primera vez que se publican los gastos de un ensayo clínico de manera detallada, lo que cuestiona la falta de transparencia en el desarrollo de fármacos y la idea predominante entre la opinión pública y los responsables políticos de que los precios de los productos médicos deben ser altos para recuperar los gastos elevados en investigación y desarrollo (I+D). El estudio de MSF supone un importante primer paso hacia una mayor transparencia en los gastos en la I+D biomédica, lo que ayudaría a configurar modelos de I+D más equitativos y garantizaría el acceso a nivel mundial a tratamientos vitales para las personas que los necesitan urgentemente.

Basándose en este análisis, MSF ha desarrollado "Transparency CORE" [1], un conjunto de herramientas para informar sobre los gastos que suponen los ensayos clínicos, e insta a todos los actores públicos y sin ánimo de lucro a publicar los gastos de sus ensayos clínicos y apoyar el desarrollo de una política internacional que obligue a informar sobre los gastos de forma estandarizada.

"Esperamos que nuestra divulgación de los costes de los ensayos clínicos para identificar un esquema de tratamiento mejorado para la tuberculosis resistente a los medicamentos sirva como llamado para que otros actores públicos y sin ánimo de lucro se unan a nosotros y compartan públicamente los gastos de sus ensayos clínicos, para garantizar una mayor transparencia en los costes de I+D médica", declaró el Dr. Bern-Thomas Nyang'wa, director médico de MSF e investigador jefe del ensayo clínico TB-PRACTECAL. "Invitamos a los patrocinadores y ejecutores de ensayos clínicos a probar nuestro conjunto de herramientas "Transparency CORE" [2], y a basarse en él, como guía para facilitar la publicación de datos sobre costes. Mientras la transparencia en los gastos de I+D sigue siendo en gran medida difícil de alcanzar, la transparencia en los costes de los ensayos

¹ La mayoría de los análisis de supervivencia consideran un problema analítico clave llamado censura. Ocurre cuando tenemos cierta información sobre el tiempo de supervivencia individual, pero no sabemos el tiempo de supervivencia exactamente .

clínicos es un paso transformador hacia la divulgación de lo que realmente cuesta la innovación médica y la construcción de un futuro en el que el acceso a los medicamentos y las herramientas médicas no esté obstaculizado por los precios elevados".

El coste de los ensayos clínicos suele ser la mayor parte del gasto total en I+D de productos para la salud, pero sus costes reales han permanecido sin revelar, sin que existan datos desglosados sobre los gastos en la I+D biomédica a disposición del público. Los cálculos actuales de los gastos totales en I+D para el desarrollo de nuevos medicamentos oscilan entre US\$43,4 millones (€40 millones de euros)*** y la impactante cifra de US\$4.200 millones (€3.900 millones), utilizando diversas metodologías [3]. Los cálculos de los gastos en ensayos clínicos farmacéuticos de fase 2 y 3 oscilan entre US\$5 y US\$142 millones (€4,7 y €133 millones).

La transparencia en los gastos de los ensayos clínicos es necesaria para fundamentar las políticas de precios y las formas innovadoras de financiar la I+D biomédica. La opinión predominante, tanto pública como política, en torno a la fijación de precios de los productos médicos repite, sin sentido crítico, la antigua afirmación de la industria farmacéutica de que los precios altos son necesarios para recuperar los elevados gastos en I+D y para mantener la capacidad de seguir innovando. Sin embargo, las investigaciones han demostrado que no existe relación alguna entre los precios elevados en los medicamentos y el gasto que la industria invierte en I+D [4]. A pesar de ello, los cálculos de los gastos que efectúa la industria farmacéutica en I+D se siguen utilizando para fundamentar la política de I+D y los debates sobre precios relacionados con los productos médicos. A medida que los analistas que no pertenecen a la industria han conseguido acceder a información más matizada sobre los gastos en I+D, incluyendo las importantes contribuciones financieras procedentes de los sectores públicos y filantrópicos, este conocimiento ha servido de base para los debates sobre precios y ha impulsado el activismo a nivel mundial para que se reduzcan los precios.

Durante más de una década, la bedaquilina —un fármaco crítico para la tuberculosis que constituye la espina dorsal de todos los esquemas de tratamiento contra la tuberculosis resistente a los medicamentos, incluyendo el tratamiento TB-PRACTECAL— permaneció fuera del alcance de las personas que padecían tuberculosis resistente a los medicamentos, debido a su precio exorbitante. La revelación por parte de la investigación académica de que la inversión pública en la I+D de la bedaquilina fue hasta cinco veces superior a la inversión privada fue información básica para el movimiento mundial, liderado por activistas de la tuberculosis y la sociedad civil [5], que dio lugar a que se redujera de manera considerable el precio de este medicamento vital.

"El movimiento mundial que impulsó una reducción importante en el precio del medicamento vital contra la tuberculosis, la bedaquilina, demostró que la transparencia en los gastos de I+D puede contribuir a aumentar el acceso a las herramientas médicas y ayudar a salvar más vidas", afirmó Roz Scourse, asesora política de la Campaña de Acceso de MSF. "La afirmación infundada, pero dominante, de que los precios altos son necesarios para recuperar los elevados gastos en I+D no puede seguir siendo una afirmación que se acepta sin evidencia: esta

información es una pieza fundamental del rompecabezas político que puede influir en el precio de los productos médicos y en quién tiene acceso a ellos. Hoy desafiamos esta afirmación y demostramos que la publicación detallada de los gastos en los ensayos clínicos se puede (y se debe) hacer. Instamos a todos los agentes que financian y llevan a cabo ensayos clínicos —y la I+D en general— a que hagan públicos sus gastos, con el fin de equipar a los gobiernos, legisladores, investigadores, activistas y las comunidades afectadas con la información vital necesaria para mantener conversaciones basadas en la evidencia sobre las políticas de precios, y sobre cómo podemos garantizar que los esfuerzos de I+D biomédica se traduzcan realmente en un acceso equitativo".

Los datos detallados sobre los gastos en ensayos clínicos pueden servir de base para el diseño de futuras iniciativas de I+D, incluyendo incentivos innovadores para la I+D y sus mecanismos de financiación, especialmente en áreas donde hay una falta de interés comercial en ausencia de mercados rentables, como sucede en los casos de la tuberculosis, la resistencia a los antimicrobianos y los patógenos con potencial pandémico. La transparencia en cuanto a los gastos detallados de los ensayos clínicos también puede servir de apoyo para realizar el presupuesto y la planificación financiera de los ensayos clínicos, especialmente cuando se trata de medicamentos sin ánimo de lucro o financiados con fondos públicos, y de entornos de ensayos clínicos situados fuera de los países de ingresos altos; la falta de este tipo de datos supuso un reto cuando se estaba planificando TB-PRACTECAL.

"Ya que este año la Asamblea Mundial de la Salud marcará el 5º año desde la adopción de la resolución de transparencia [6], todos los gobiernos deben tomar medidas urgentes para promulgar leyes que exijan la divulgación de los gastos desglosados en I+D, incluyendo los gastos de los ensayos clínicos, especialmente cuando la I+D recibió financiación pública", dijo Scourse.

*En 2022, La MSF dirigió el ensayo clínico aleatorizado controlado de fase 2b-3, TB-PRACTECAL, en el que se identificó un nuevo esquema de tratamiento para la tuberculosis resistente a los medicamentos. Los resultados de este ensayo histórico llevaron a la OMS a recomendar un esquema de tratamiento oral de 6 meses, a base de bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacino (BPALM), como tratamiento preferido para la tuberculosis resistente a la rifampicina. Este esquema de tratamiento hasta ahora se ha adoptado en 40 países.

**Los gastos totales fueron de €33,9 millones. Aunque los resultados principales se presentaron en la conferencia de la OMS sobre Información de Precios y Reembolsos Farmacéuticos (PPRI o *Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information*), todos los gastos detallados del ensayo clínico se han enviado a una revista para su publicación con revisión por pares. En la publicación completa, los costes se desglosan en 27 categorías de costes, por año y por centro de investigación que participó en el ensayo, con el fin de ofrecer un alto nivel de transparencia.

***Basado en las tasas de conversión, desde el 22 de abril de 2024.

Referencias

1. Transparency CORE: Clinical Trial Cost Reporting Toolkit. MSF Access Campaign. April 25, 2024. <https://msfaccess.org/transparency-core-clinical-trial-cost-reporting-toolkit>
2. Transparency CORE: Clinical Trial Cost Reporting Toolkit. MSF Access Campaign. April 25, 2024b. <https://msfaccess.org/transparency-core-clinical-trial-cost-reporting-toolkit>
3. Angelis, A., Polyakov, R., Wouters, O. J., et al. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. BMJ. February 15, 2023; e071710. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071710>
4. Patnaik, P. Johnson & Johnson's patenting and pricing strategy for TB medicine bedaquiline: A cautionary tale for new TB medicines [GUEST ESSAY]. Geneva Health Files. October 6, 2023. https://genevahealthfiles.substack.com/p/johnson-and-johnsons-patent-bedaquiline-tb?utm_source=substack&utm_medium=email&utm_content=share
5. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. World Health Organization. May 28, 2019. https://apps.who.int/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R8-en.pdf

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

van Zwet E, Gelman A, Greenland S, Imbens G, Schwab S, Goodman SN.

NEJM Evid. 2024;3(1):EVIDoA2300003. doi: 10.1056/EVIDoA2300003.<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoA2300003>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos; Ensayos Clínicos 2024; 27 (2)***Tags:** valor P en los ensayos clínicos, estimaciones del efecto de una intervención**Resumen****Antecedentes.** Hemos analizado los resultados primarios de eficacia de 23.551 ensayos clínicos aleatorios de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas.**Métodos.** Estimamos que la gran mayoría de los ensayos tienen un poder estadístico mucho menor para los efectos reales que el 80 o 90% que declaran para el tamaño del efecto. Consecuentemente, las estimaciones “estadísticamente significativas” tienden a sobrestimar gravemente los efectos reales del tratamiento, los resultados “no significativos” a menudo corresponden a efectos importantes y los esfuerzos por replicar la investigación a menudo no logran alcanzar “significancia” e incluso podría parecer que contradicen los resultados iniciales. Para abordar estas cuestiones,

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

Resultados. Esto lleva a una guía empírica para la interpretación del valor P observado en un ensayo clínico “típico” en términos del grado de sobreestimación del efecto informado, la probabilidad de que el signo del efecto sea incorrecto y el poder predictivo del ensayo.**Conclusiones.** Esta interpretación proporciona información adicional sobre el efecto que se está estudiando y puede proteger a los investigadores médicos contra interpretaciones ingenuas del valor P y tamaños del efecto demasiado optimistas. Debido a que muchos campos de investigación adolecen de baja potencia, nuestros resultados también son relevantes fuera del ámbito médico. (Financiado por la Oficina de Investigación Naval de EE UU)**Características de los pacientes que reciben nuevos fármacos para la distrofia muscular durante ensayos clínicos en comparación con los que los reciben en atención de salud rutinaria.***(Characteristics of Patients Receiving Novel Muscular Dystrophy Drugs in Trials vs Routine Care).*

Hong D, Avorn J, Wyss R, Kesselheim AS.

JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2353094. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53094<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2814232>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)***Tags:** representatividad de los participantes en ensayos clínicos, ensayos con medicamentos para distrofia muscular, enfermedad de Duchenne**Puntos clave****Pregunta.** ¿Cuáles son las diferencias demográficas y patológicas de los pacientes que reciben nuevos fármacos para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) durante los ensayos clínicos y los que los reciben en el entorno de la atención rutinaria?**Hallazgos.** En este estudio transversal en el que participaron 223 pacientes que recibieron el medicamento a través de los servicios de salud habituales y 106 pacientes que participaron en los ensayos pivotaes, los pacientes a los que se prescribieron los nuevos tratamientos para la DMD durante la atención rutinaria estaban en estadios más avanzados de la enfermedad y eran

mayores que los que participaron en los ensayos clínicos. Los pacientes que recibieron el medicamento durante la atención rutinaria interrumpieron el tratamiento después de aproximadamente 7 meses, y los pagadores incurrieron en gastos sustanciales por estos medicamentos.

Significado. Estos hallazgos indican que los nuevos fármacos para tratar la DMD son caros y los pacientes que reciben el tratamiento como parte de su atención rutinaria a menudo los discontinúan. Esto justifica la realización de otro estudio para determinar si los beneficios clínicos que obtienen corresponden altos costos de los medicamentos que reciben.**Resumen****Importancia.** En 2016, la FDA aprobó el eteplirsén para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en base a los resultados

de un controvertido estudio pivotal que demostró que tenía un efecto limitado sobre una medida indirecta de la producción de distrofina. Le siguieron otros tratamientos para la DMD de la misma clase.

Objetivo. Comparar los pacientes que reciben los nuevos tratamientos para la DMD en entornos clínicos, después de su aprobación, con los que participaron en los ensayos clínicos.

Diseño, Entorno y Participantes. Este estudio transversal recopiló datos sobre pacientes que iniciaron 1 de 4 tratamientos nuevos para la DMD (eteplirsén, golodirsén, viltolarsén y casimersén) que se identificaron entre el 19 de septiembre de 2016 y el 31 de marzo de 2022 a partir de las bases de datos nacionales de facturas de pacientes con seguro comercial (Merative MarketScan y Optum's Clinformatics Data Mart Database [CDM]) y Medicaid. Se dio seguimiento a los pacientes durante un año a partir de la fecha del primer uso de cualquier tratamiento novedoso para la DMD. Además, se identificó a los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes de medicamentos para DMD, para compararlos.

Exposiciones. Edad, sexo, raza y etnia, región y estadio de la DMD en los pacientes que recibieron un tratamiento nuevo para DMD.

Medidas y Resultado Principal. Los resultados principales fueron el costo de los servicios de salud y la interrupción del fármaco, y se midieron utilizando estadísticas descriptivas.

Resultados. Se identificó a un total de 223 pacientes que iniciaron nuevos fármacos para la DMD a través de los servicios rutinarios de salud (58 en MarketScan, 35 en CDM y 130 en Medicaid). La edad media de los 106 pacientes que participaron en los ensayos pivotaes era de 8,5 (2,0) años (rango, 4,0-13,0 años), más jóvenes que los pacientes que recibieron el

tratamiento en la atención habitual (MarketScan: 13,7 [7,0] años [intervalo, 1,8-33,3 años; $P < 0,001$]; CDM: 11,9 [5,7] años [intervalo, 0,6-23,6 años; $P < 0,001$]; Medicaid: 13,4 [6,5] años [intervalo, 1,8-46,1 años; $P < 0,001$]).

La proporción de pacientes de sexo femenino que recibieron el tratamiento en entornos clínicos posteriores a la aprobación de los fármacos fue del 2,9% ($n = 1$) en CDM (frente a 34 pacientes de sexo masculino [97,1%]) y del 1,5% ($n = 2$) en Medicaid (frente a 128 pacientes de sexo masculino [98,5%]), similar a la proporción de los que participaron en los ensayos pivotaes. Mientras que casi todos los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes tenían la enfermedad de DMD en estadio 1 o 2 cuando iniciaron los tratamientos para la DMD (103 [97.2%]), en el escenario clínico post-aprobación, ligeramente más de un tercio de los pacientes estaban en estadio 3 o 4 de la enfermedad (MarketScan, 17 [36.2%; $P < .001$]; CDM, 13 [41.9%; $P < .001$]; Medicaid, 54 [47.0%; $P < .001$]).

El coste para el pagador de los nuevos tratamientos para la DMD fue diferente en las distintas bases de datos, con una media (SD) de US\$634 764 (US\$607 101 \$) en MarketScan, US\$482 749 (US\$582 350 \$) en CDM, y US\$384 023 (US\$165 730) para el programa Medicaid. Aproximadamente un tercio de los pacientes de atención habitual interrumpieron los tratamientos después de aproximadamente 7 meses (media [DE], 6,1 [4,4], 6,9 [3,9] y 7,2 [4,3] meses en MarketScan, CDM y Medicaid, respectivamente).

Conclusiones y relevancia. Estos hallazgos plantean dudas sobre la traslación de los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con DMD a los entornos de atención rutinaria, ya que los pacientes en atención rutinaria interrumpen el tratamiento durante el primer año y los pagadores incurren en gastos sustanciales por estos medicamentos. Se necesitan más datos para determinar si los beneficios clínicos corresponden a sus altos costos.